

Aus der Klinik für Pädiatrie mit dem Schwerpunkt der Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Hirnvolumetrische Untersuchungen nach pränataler
Antiepileptikaexposition

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Tabea Wilhelm

aus Finsterwalde

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. H. Ikonomidou
2. Priv.-Doz. Dr. med. S. Koch
3. Priv. –Doz. Dr. F. Jüngling

Datum der Promotion: 03.09.2010

Für meine Familie

1	Epilepsie, ein Phänomen seit Jahrhunderten	6
1.1	Epidemiologie.....	6
1.2	Ätiologie und Pathophysiologie.....	7
1.3	Klassifikation	8
1.4	Therapie.....	10
2	Epilepsie und Schwangerschaft	11
2.1	Aktueller Wissensstand zum Thema Epilepsie und Schwangerschaft	11
2.2	Anfallshäufigkeit und mögliche Konsequenzen eines epileptischen Anfalles während einer Schwangerschaft.....	12
2.3	Epilepsie und Schwangerschaft.....	13
2.4	Schwangerschaft, Antiepileptika und Teratogenität	14
2.4.1	Malformationen	14
2.4.1.1	Kleine Fehlbildungen.....	14
2.4.1.2	Große Fehlbildungen	15
2.4.1.3	Fetales antikonvulsives Syndrom – FACS	18
2.4.1.4	Spina bifida.....	18
2.5	Pharmakokinetik als mögliche Quelle der Antiepileptika induzierten Teratogenität... ..	19
2.6	Kognitive Defizite und Entwicklungsverzögerungen.....	20
2.6.1	Auswirkungen auf den verbalen Intelligenzquotienten.....	22
2.6.2	Soziale Aspekte und Anfälle beeinflussen die Entwicklungsverzögerung	23
2.6.3	Berliner Epilepsie-Längsschnittstudie.....	24
2.7	Teratogenität neuer Antiepileptika	26
2.8	Spektrum der Einsetzbarkeit von Antiepileptika	26
3	Pharmakologische Wirkung der Antiepileptika	27
3.1	Ionenkanäle und die Neurotransmittersysteme GABA und Glutamat.....	28
3.2	Antiepileptika und neuronale Entwicklungsprozesse	29
3.3	Der aktive und passive Zelluntergang- Apoptose und Exzitotoxizität	31
3.3.1	Apoptose.....	31
3.3.2	Pathogenese der Neurotoxizität einer pränatalen Antiepileptikaexposition ..	32
3.3.3	Sind tierexperimentelle Daten auf den Menschen übertragbar?	34
4	Bildgebung.....	35
4.1	Bezug der VBM zur klinischen Fragestellung der Volumenminderung	39
5	Zusammenfassung.....	40
5.1	Fragestellung.....	41

6 Methode	43
6.1 Rekrutierung und Untersuchungsvorbereitung des Probandenkollektivs	43
6.2 Zusammensetzung des Probandenkollektivs.....	44
6.3 MRT- Untersuchungen	48
6.1 Bildbearbeitung – Voxel-basierte Morphometrie	49
6.2 Statistische Analyse	54
6.3 BPF (brain parenchymal fraction)	56
7 Ergebnisse	58
7.1 Volumenzunahme der grauen Substanz.....	58
7.2 Volumenabnahme der grauen Substanz.....	60
7.3 Volumenzunahme der weißen Substanz	62
7.4 Volumenabnahme der weißen Substanz	64
7.5 Die BPF- Brain parenchym fraction	66
7.6 Zusammenfassung Ergebnisse	67
8 Diskussion	69
8.1 Methodische Aspekte des bildgebenden Verfahrens der VBM	69
8.1.1 Möglicher Einfluss der einzelnen Arbeitsschritte	69
8.1.2 Weitere beeinflussende Faktoren	72
8.1.3 VBM und sein automatisierter Ablauf.....	73
8.1.4 Bezug zur Morphologie des Gehirns.....	74
8.1.5 Auswertung	75
8.2 Atrophie und Volumenminderung der grauen Hirnsubstanz.....	76
8.3 Gruppenprofil der exponierten Probanden.....	78
8.4 Bezug zur Pathophysiologie	79
8.5 Stehen die morphologischen Veränderungen im Einklang mit einer verminderten kognitiven Leistung?.....	81
8.6 Zusammenfassung.....	83
9 Abkürzungsverzeichnis	86
10 Abbildungsverzeichnis	87
11 Quellenverzeichnis	89
12 Danksagung	105
13 Lebenslauf	106
14 Selbstständigkeitserklärung	107
15 Publikationsliste	108

1 Epilepsie, ein Phänomen seit Jahrhunderten

Das Phänomen der Anfallskrankheit Epilepsie beschäftigt die Menschheit schon seit vielen Jahrhunderten und bereits seit der Antike betrifft sie als Erkrankung viele Generationen. Der griechische Arzt Hippokrates (460 – 375 vor Christus) prägte das klinische Bild der Fallsucht unter dem Begriff der „Heiligen Krankheit – Morbus sacer“ (Baumann 1925). Zu den Betroffenen zählen auch Persönlichkeiten wie Alexander der Große, Gajus Julius Cäsar, Napoleon Bonaparte, Fjodor Dostojewskij, Agatha Christie, Edgar Allen Poe, Bertolt Brecht und Vincent van Gogh (Schneble 1987). Ausgehend von spontanen, paroxysmalen Entladungen zentraler Neurone bietet sie ein weites klinisches Spektrum, das den gesamten Menschen betrifft.

Dieses facettenreiche Bild der Epilepsie stellt Mediziner und Neurowissenschaftler immer wieder vor neuen Herausforderungen. Zum jetzigen Zeitpunkt des Wissensstandes sind trotz der enormen Fortschritte in der Genetik, in elektrophysiologischen und bildgebenden Verfahren noch viele Fragen hinsichtlich der Krankheit Epilepsie offen.

1.1 Epidemiologie

Epidemiologisch gesehen zählt die Epilepsie zu den häufigen Krankheiten. Rund 0,5 bis 1% der Gesamtbevölkerung (Prävalenz) sind betroffen (Hauser 1994; Hauser et al. 1996; Wallace et al. 1998). Dies entspricht in Deutschland rund 400 000 bis 800 000 (0,5% bis 1%) Erkrankungsfällen. Mit einer Inzidenz von 20 – 50 Fällen pro 100 000 Einwohnern und Jahr in Deutschland ist die Anzahl der Neuerkrankungen hoch. Auffällig ist eine Häufung der Neuerkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Ein zweiter Gipfel zeigt sich im Erwachsenenalter um das 60. Lebensjahr. Etwa jeder 20. Mensch erleidet in seinem Leben einen epileptischen Anfall (Hauser et al. 1996).

Als Besonderheit ist eine um das Zweifache erhöhte Prävalenz in der dritten Welt und bei der farbigen Bevölkerung zu erwähnen. Gründe dafür werden in der Unterernährung, im Mangel perinataler Versorgung und einer Erhöhung des Infektionsrisikos insbesondere durch Parasiten gesehen. So konnte gezeigt werden, dass beispielsweise die Zystizerkose, ein Schweinebandwurmbefall, zu den häufigsten Epilepsieursachen unter der mexikanischen Bevölkerung zählt (Nicoletti et al. 2002).

Genetische Faktoren lassen sich nicht immer klar definieren, sondern werden als Teilprozess der Ätiologie angesehen. Ist bereits ein Elternteil an einer Epilepsie erkrankt, dann besteht ein Risiko von 4% für eine mögliche Erkrankung des Kindes. Dieses steigt auf 25%, wenn beide Elternteile an einer Epilepsie leiden. Handelt es sich um eine idiopathische Epilepsieform eines Elternteils, dann wird für den Nachkommen eine Erhöhung der Erkrankungswahrscheinlichkeit von 10% angegeben (Bird 1994).

1.2 Ätiologie und Pathophysiologie

Zur Theorie über die zugrunde liegenden Ursachen einer Epilepsie geht man von zwei verschiedenen Gesichtspunkten aus. Unterschieden wird zwischen idiopathischen (genuinen) und symptomatischen Epilepsieformen. Im ersten Fall wird von einer starken Assoziation zwischen einer genetischen Prädisposition und dem Auftreten epileptischer Anfälle ausgegangen. Idiopathische Epilepsien haben zum Teil einen altersgebundenen Beginn, jedoch kein erkennbares morphologisches Korrelat. Bei symptomatischen Epilepsien steht meist eine lokalisationsbedingte Ursache im Vordergrund. Perinatale, pränatale, traumatische, metabolische, ischämische oder entzündliche Schädigungen des Gehirns oder auch anatomische Funktionsstörungen durch Fehlbildungen oder Tumoren können symptomatische Epilepsien verursachen (Gleixner 2002; Hacke 2006).

Mehrere Aspekte spielen in der Pathophysiologie der Epilepsien eine Rolle. Für eine Vielzahl an Epilepsien wird das Konzept der Imbalance zwischen den beiden führenden Neurotransmittersystemen angenommen. Das physiologische Zusammenspiel zwischen dem exzitatorischen glutamatergen und dem inhibitorischen GABAergen (γ -Aminobuttersäure) Systemen ist gestört. Auf neuronaler Ebene kommt es entweder zu einem Überwiegen der Aktivität des erregenden Systems oder einer verminderten Funktion des inhibitorischen Systems. Weitere Ansatzpunkte sind pathologische Elektrolytverschiebungen, Fehlfunktionen der spannungs- und transmittergesteuerten Ionenkanäle und eine fehlerhafte Signalübertragung, die zu einer Störung der Membranfunktion führen (Engelborghs et al. 2000).

Aufgrund einer gesteigerten Instabilität des Membranpotentials zeigt sich eine Tendenz zur abnormen, synchronen und exzessiven Spontanentladung neuronaler Strukturen. Man spricht von so genannten Riesenschrittmacherpotentialen „paroxysmal

depolarization shift“ (PDS) (Altrup et al. 2003). Diese abnormen Synchronisationen kortikaler Neuronenverbände können sich klinisch in einem epileptischen Anfall äußern.

1.3 Klassifikation

In Anlehnung an den klinischen Verlauf (Semiologie) und Ursache der Anfälle gestaltet sich die Einteilung der verschiedenen Epilepsieformen. Immer wieder werden neue Klassifikationen von verschiedenen Organisationen vorgeschlagen und mit neuen Erkenntnissen erweitert. Die Einteilung in Anlehnung an die Kommission für Klassifikationen und Nomenklatur der Internationalen Liga gegen Epilepsie von 1981 und 1989 ist in zahlreichen Literaturquellen vertreten. Berücksichtigung finden zum einen der Anfallstyp (International Classification of Epileptic Seizures - ICES) und zum anderen die klinischen Syndrome (International Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes - ICE) (ICE et al. 1989; ICE et al. 1981).

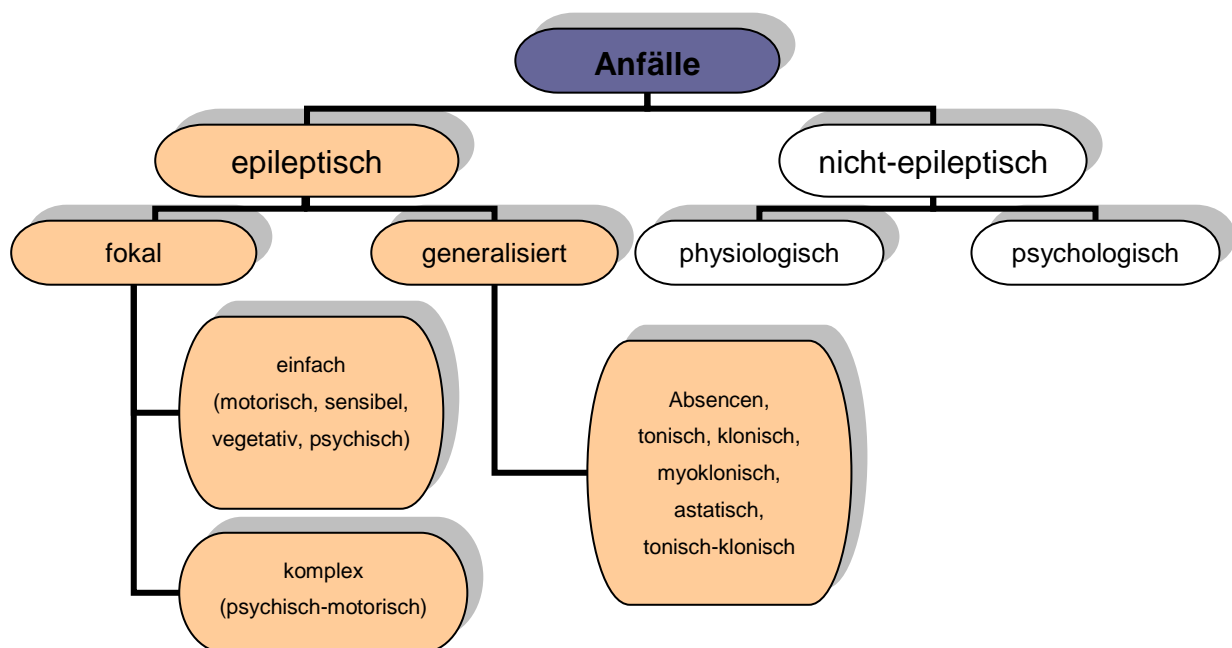


Abbildung 1: Klassifikation 1 mit Berücksichtigung des Anfallstyps in Anlehnung an die Kommission für Klassifikationen und Nomenklatur der Internationalen Liga gegen Epilepsie von 1981 und 1989

Fokale, lokalisationsbezogene Epilepsien weisen Zeichen für einen Beginn des Anfallsgeschehens in einer umschriebenen Region des Gehirns auf. Es erfolgt die Unterteilung zwischen einfachen partiellen Anfällen ohne Einschränkung der Bewusstseinslage und komplexen Anfällen mit einer Beeinträchtigung des

Bewusstseins. Komplexe Anfälle zeigen sowohl eine Herabsetzung der Vigilanz als auch das Auftreten von Bewegungstereotypen, so genannten Automatismen. Eine sekundäre Generalisierung auf die restliche Hirnrinde ist möglich.

Generalisierte Anfälle, welche ein bilaterales symmetrisch auftretendes Anfallsmuster darbieten, gehen meist mit einer herabgesetzten Vigilanz einher.

Fokale (lokalisationsbezogene, lokale, partielle) Epilepsien und Syndrome
<p><i>Idiopathisch (mit altersgebundenem Beginn)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Rolando- Epilepsie: Benigne Epilepsie des Kindesalters mit zentro-temporalen Spikes ▶ Epilepsie des Kindesalters mit okzipitalen Paroxysmen ▶ Primäre Leseepilepsie <p><i>Symptomatisch</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Syndrome großer Variabilität, die hauptsächlich auf der anatomischen Lokalisation, klinischen Eigenschaften, Anfallsarten und der Ätiologie, soweit bekannt, beruhen (Temporallappen-, Frontallappen-, Okzipitallappen-, Parietallappenepilepsie) <p><i>Kryptogene Epilepsien</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ symptomatisch ohne nachweisbare Ätiologie
Generalisierte Epilepsien und Syndrome
<p><i>Idiopathisch (mit altersgebundenem Beginn)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Benigne familiäre Neugeborenenkrämpfe ▶ Benigne Neugeborenenkrämpfe ▶ Benigne myoklonische Epilepsie des Kindesalters ▶ Pyknolepsie: Absencen-Epilepsie des Kindesalters ▶ Juvenile Absencen-Epilepsie ▶ Juvenile myoklonische Epilepsie ▶ Aufwach-Grand-Mal-Epilepsie ▶ Epilepsien mit spezifischer Anfallsauslösung <p><i>Kryptogen oder symptomatisch (mit altergebundenem Beginn)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Blick-Nick-Salaam-Krämpfe (West-Syndrom) ▶ Lennox-Gastaut-Syndrom ▶ Epilepsien mit myoklonischen Absencen ▶ Epilepsien mit myoklonischen-astatischen Anfällen <p><i>Symptomatisch</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Unspezifische Ätiologie (frühe myoklonische Enzephalopathie, frühe epileptische infantile Enzephalopathie mit Burst-suppression) ▶ Spezifische Ätiologie (als Komplikation von Erkrankungen)
Epilepsien und Syndrome, die fokale und generalisierte Merkmale aufweisen
<p><i>Mit generalisierten und fokalen Anfällen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Neugeborenenkrämpfe ▶ schwere myoklonische Epilepsie des Säuglingsalters ▶ Epilepsien mit kontinuierlichen Spikes und Waves im Schlaf ▶ Landau-Kleffner-Syndrom: Erworbene epileptische Aphasie <p><i>Nicht eindeutig zuzuordnende Anfälle</i></p>
Spezielle Syndrome
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Fieberkrämpfe ▶ einzelne Anfälle oder ein einzelner Status epilepticus ▶ Anfälle bei akuten metabolischen /toxischen Störungen (zum Beispiel Alkohol, Medikamente, Eklampsie)

Abbildung 2: Klassifikation 2 anhand der klinischen Syndrome in Anlehnung an die Kommission für Klassifikationen und Nomenklatur der Internationalen Liga gegen Epilepsie von 1981 und 1989

1.4 Therapie

Das Therapieziel besteht darin, eine Situation der Anfallskontrolle zu schaffen, die zum Erreichen einer Anfallsfreiheit im Leben des Patienten führt, aber gleichzeitig geringe beziehungsweise keine Nebenwirkungen aufweist. Bei Nichterreichen einer Anfallsfreiheit ist das Ziel die Anfallsfrequenz zu verringern oder wenigstens die Stärke der Anfälle zu minimieren.

Heutzutage ist die medikamentöse antikonvulsive Therapie das Mittel der ersten Wahl. Empfohlen wird der Beginn mit einer Monotherapie, die sich nach dem klinischen Bild und dem vorherrschenden Epilepsiesyndrom richtet (Brodie et al. 1996). Bei nicht Beherrschen der Anfallsfreiheit durch eine Monotherapie kann vorsichtig in ein Polytherapieschema übergegangen werden.

Die zur Verfügung stehenden Antikonvulsiva bieten eine umfangreiche Auswahl: Carbamazepin und Oxcarbazepin sind die Mittel der ersten Wahl in der Therapie partieller, symptomatischer und kryptogener Anfälle. Generalisierte, myoklonische und tonisch-klonische Anfälle werden primär mit Valproat, Lamotrigin und Topiramat behandelt. Als weitere medikamentöse Therapieoptionen sind Phenytoin, Phenobarbital, Ethosuximid und Primidon zu nennen, die jedoch immer weiter in den Hintergrund rücken und von den Antikonvulsiva der neuen Generation abgelöst werden. Die medikamentöse Therapie verbesserte sich mit Einführung der neuen Generation an Antiepileptika wie Lamotrigin, Oxcarbazepin, Gabapentin, Tiagabin, Topiramat, Levetiracetam, Vigabatrin, Pregabalin oder Zonisamide. Dies liegt zum einen an ihrer besseren Verträglichkeit, zum anderen an ihrer günstigeren Pharmakokinetik. Ihr geringeres Nebenwirkungsspektrum verbessert die Compliance der Patienten und wirkt sich positiv auf die Anfallskontrolle aus (Beyenburg et al. 2004).

Unterstützend zur medikamentösen Therapie wird empfohlen, mögliche auslösende Faktoren wie beispielsweise Alkohol, Koffein und potentielle Lichtquellen bei gegebener Photosensibilität zu meiden. Das Einhalten eines geregelten Schlaf-Wach-Rhythmus trägt ebenfalls ergänzend zur medikamentösen Therapie bei.

Eine operative Resektion des Anfallherdes beziehungsweise eine operative Leitungsunterbrechung wichtiger Nervenbahnen, entlang derer sich der Anfall ausbreitet, sind bei pharmakoresistenten symptomatischen Partialepilepsien mit gesundheitlichen und/oder psychosozialen Beeinträchtigungen eine weitere Option.

Etabliert bei pharmakoresistenten Anfällen hat sich die Vagusnervstimulation, durch die im Sinne eines Schrittmachers die Anfallsfrequenz reduziert werden kann (Stern 2006).

2 Epilepsie und Schwangerschaft

Epilepsie als Krankheit, so befürchten viele Patientinnen, könne die Entwicklung ihres Kindes beeinträchtigen. Beobachtungen in Studien zeigen, dass Patientinnen, die an einer Epilepsie erkrankt sind, seltener schwanger werden (Yerby et al. 1985). Konsequenzen eines möglichen Anfalls während der Schwangerschaft, Auswirkungen und Folgeschäden der Medikamente und eine mögliche verstärkte Anfallshäufung während einer Schwangerschaft sind nur einige Aspekte, mit denen sich betroffene Frauen konfrontiert sehen.

Von der weltweit betroffenen Gesamtbevölkerung, die an einem Epilepsiesyndrom leidet, sind rund ein Drittel Frauen im reproduktiven Alter (Fairgrieve et al. 2000). Eine von 250 schwangeren Frauen (0,5%) wird medikamentös mit Antiepileptika behandelt (Lindhout et al. 1992b). Es wird davon ausgegangen, dass allein jährlich in den Vereinigten Staaten von Amerika 23.000 Kinder von Frauen geboren werden, die an einer Epilepsie leiden und mit Antiepileptika behandelt werden. Bei 85% bis 96% der Schwangerschaften wird ein komplikationsloser Verlauf beobachtet und gesunde Kinder erblicken das Licht der Welt (Lindhout et al. 1992b; Morrow et al. 2006; Zahn 1998). Dennoch wird mehreren Antiepileptika ein teratogenes Potential und Auswirkungen auf die kognitive Leistung der ungeborenen Kinder zugesprochen (Kaneko et al. 1999; Koch et al. 1999; Meadow 1968).

2.1 Aktueller Wissensstand zum Thema Epilepsie und Schwangerschaft

Die aktuelle Literatur bietet zu diesem Thema eine Vielzahl an Datenmaterial, jedoch liefern die Aussagen kein einheitliches Bild und stehen teilweise im Widerspruch zueinander. Dies liegt vor allem an zu kleinen Fallzahlen in den einzelnen Studien und an deren methodischem Ansatz. Eine Einbeziehung möglicher beeinflussender Faktoren wie die Epilepsieform selbst, die Anfallscharakteristik, das eingenommene Antiepileptikum, dessen Dosierung, individuelle soziale und genetische Komponenten werden oft nicht berücksichtigt. Aufgrund der hohen Anzahl dieser beeinflussenden Faktoren ist eine große Anzahl an Studienteilnehmerinnen notwendig, um die Aussagekraft zu optimieren.

Zur Lösung dieser Problematik wurden international zahlreiche Datenbanken etabliert. Deren Ziel ist die prospektive Erfassung von Informationen über schwangere Frauen, die an einer Epilepsie erkrankt sind, die Beurteilung des Verlaufs und die Identifizierung möglicher Einflussfaktoren. Hierzu zählen unter anderem die North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry NAREP (Holmes et al. 2004), die Australian Pregnancy Registry for Women on Anti-epileptic Medication (Vajda et al. 2004), UK epilepsy and pregnancy group (Russell et al. 2004) und die European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy, EURAP.

EURAP, ein internationales Register für Schwangerschaften unter AED, wurde 2001 ins Leben gerufen und konnte prospektiv bisher in Deutschland über 500 Schwangerschaften und international fast 2000 Schwangerschaften mit einbeziehen (Kretz et al. 2006; Tomson et al. 2004). Diese Datensammlungen von schwangeren Frauen unter einer Antiepileptikatherapie ermöglichen differenzierte Einschätzungen über das teratogene Potential von Antikonvulsiva, insbesondere der neu entwickelten Antiepileptika.

2.2 Anfallshäufigkeit und mögliche Konsequenzen eines epileptischen Anfalles während einer Schwangerschaft

Schwangerschaften von Frauen, die an einer Epilepsie erkrankt sind, bergen ein erhöhtes Risiko in sich. Die geborenen Kinder weisen ein schlechteres Outcome auf, hervorgerufen durch eine vermehrte Anfallshäufung während der Schwangerschaft, metabolischen Stoffwechseleränderungen, Anfällen und durch Auswirkungen und Nebenwirkungen der eingenommenen Antiepileptika.

Bei der Mehrzahl der Schwangerschaften betroffener Frauen, circa 50% bis 80%, kommt es nicht zu einer Zunahme der Anfallshäufigkeit. In 5% bis 25% der Schwangerschaften wird von einer Abnahme der Anfallsfrequenz berichtet. Bei 7% bis 30% der Fälle nimmt die Anzahl der Anfälle jedoch zu (Nelson et al. 1982; Zahn 1998).

Der Grund für die Anfallszunahme ist in 70% der Fälle auf eine Nichteinnahme der Medikamente zurückzuführen, oftmals begründet durch die potentielle Teratogenität der Antiepileptika (Pennell 2003; Schmidt et al. 1983). Die Angst vor möglichen fetalen Schäden ist der Hauptfaktor, der zu der schlechten Compliance der Patientinnen und einem Absetzen der Medikamente führt. Als weitere Ursachen werden Veränderungen in der Pharmakokinetik der Antiepileptika während der Schwangerschaft angenommen

(Pennell 2003). Diskutiert werden Mechanismen, die den Serumspiegel der Medikamente reduzieren und so die effektiv notwendige Dosis erhöhen. Dazu gehören intestinale Malabsorptionen, eine erhöhte Plasmaproteinbindung, eine reduzierte Albuminkonzentration und eine vermehrte renale Ausscheidung (Nau et al. 1982; Yerby et al. 1990). Auch der Einfluss durch die weiblichen Sexualhormone Östrogen und Progesteron auf die Antikonvulsiva wird erwägt (Klein et al. 1998). Beobachtungen zeigen, dass die Anfallsschwelle durch Östrogene angehoben und durch Progesteron herabgesetzt werden kann.

Die Epilepsieform, Dauer der Epilepsieerkrankung oder frühere Anfallsfrequenzen vor einer Schwangerschaft haben keinen Einfluss auf die Veränderungen der Anfallsfrequenz während der Gravidität (Yerby 2000b).

Frequente und verlängerte Krampfanfälle schwangerer Patientinnen mit einer Epilepsie können lebensbedrohliche Konsequenzen für den Fetus nach sich ziehen. Die Folgen eines Krampfanfalles während einer Schwangerschaft können vielfältig sein: kleine Traumen, ein erhöhtes Risiko für Infektionen beim Feten, Plazentarupturen, fetale Hypoxien und Azidosen sowie Totgeburten (Stumpf et al. 1978). Obwohl der Ernstfall, das Eintreten eines Status epilepticus, sehr selten vorkommt, ist in diesem Fall das Risiko der Mortalität für Mutter und Kind erhöht (Teramo 1982). Im Vergleich zu gesunden schwangeren Frauen erhöht sich das Mortalitätsrisiko bei werdenden Müttern mit einer Epilepsie auf das 10 – fache, meist infolge eines Anfalles (Adab et al. 2004).

2.3 Epilepsie und Schwangerschaft

Die Betreuung von schwangeren Frauen mit einer Epilepsie stellt viele Ärzte vor eine große Herausforderung, da zahlreiche mögliche Komplikationen bekannt sind, die ein auftretender Anfall zur Folge haben kann. Dazu zählen Fehlgeburten (Yerby 1993), eine erhöhte perinatale Mortalität (bis zu 14%) (Burja et al. 2006), ein Mikrozephalus (Yerby 2000a), eine intrauterine Wachstumsretardierung (vermindertes Geburtsgewicht < 2500g) (Hiilesmaa et al. 1981; Holmes et al. 2001), ein niedriger APGAR-Wert (Hiilesmaa et al. 1981; Viinikainen et al. 2006), Präeklampsie (Svigos 1984), fetale intrakranielle Hämorrhagien und Frühgeburtslichkeit (Yerby 2000a).

Vor Erreichen der 20. Schwangerschaftswoche ist bei Frauen mit einer Epilepsie unter antikonvulsiver Einstellung ein erhöhtes Risiko für Spontanaborte zu verzeichnen (Janz

1975; Nakane et al. 1980; Neurology 1998). Um das 1,2 bis 2-Fache erhöht sich der Anteil an Aborten, dessen Ätiologie nicht geklärt werden kann.

Zwei Aspekte sind in der antikonvulsiven Therapie zu bedenken. Einerseits eine geeignete Antiepileptikatherapie zu finden, um einen möglichen Anfall und seine Komplikationen zu verhindern, andererseits sollte das Leben des ungeborenen Kindes geschützt werden.

2.4 Schwangerschaft, Antiepileptika und Teratogenität

1968 publizierte Meadow erste Beobachtungen einer möglichen Assoziation zwischen einer fetalen Malformation und einer pränatalen Antiepileptikaexposition (Meadow 1968). Antiepileptika gelten als eine der stärksten teratogenen Quellen in einer Schwangerschaft. Beschrieben wird ein Zusammenhang einer intrauterinen Antiepileptikaexposition mit fetalen Malformationen, intrauterinen und postnatalen Wachstumsstörungen und einer psychomotorischen Retardierung.

Entgegen der früheren Annahme, dass der Epilepsie selbst ein teratogenes Potential zuzuschreiben ist, geht man heute davon aus, dass Antiepileptika eine wichtigere Rolle spielen. Die intrauterine Antiepileptikaexposition, hohe Antiepileptikadosierungen, erhöhte Serumspiegel der Antikonvulsiva und eine Polytherapie erhöhen das Risiko für kongenitale Malformationen (Dansky et al. 1991).

Eine aktive Epilepsie und eine fokale Epilepsieform sind mit einer höheren Rate an kongenitalen Fehlbildungen assoziiert (Meador 2002).

2.4.1 Malformationen

Bei der Charakterisierung möglicher Anomalien bei Kindern epilepsiekranker Frauen bedingt durch eine pränatale Antiepileptikaexposition werden diese in kleine und große Fehlbildungen unterteilt.

2.4.1.1 Kleine Fehlbildungen

Unter kleinen Fehlbildungen versteht man strukturelle Abweichungen, die keiner Intervention bedürfen. Sechs bis 20% der geborenen Kinder von Müttern mit einer Epilepsie weisen kleine Fehlbildungen auf (Morrell 1998). Das Spektrum der betroffenen Körperregionen ist vielfältig. Dysmorphien des Gesichts treten besonders

häufig auf. Betroffen ist der Bereich der Augen (Epikanthusfalten, Hypertelorismus), der Nase (flache Nasenbrücke, langes Philtrum), des Mundes (Mikrostoma, prominente Oberlippe) und der Finger (distale Verkürzungen der Endphalangen, überlappende Finger, Klinodaktylie und Nagelhypoplasien) (Gaily et al. 1992; Morrell 1998). Eine positive Korrelation zwischen der Anzahl der Präparate, deren Serumkonzentration und einer damit verbundenen erhöhten Fehlbildungsrate konnte gezeigt werden (Gaily et al. 1992; Koch et al. 1992; Yerby et al. 1992)

Mit dem Älterwerden der Kinder verwachsen die meisten kleinen Fehlbildungen. Finger- und Nageldystrophien bleiben meist lebenslang bestehen.

2.4.1.2 Große Fehlbildungen

Bei der Einteilung der großen Fehlbildungen bezieht man sich im Allgemeinen auf die Definition, dass es sich um Abnormalitäten einer essentiellen embryonalen anatomischen Struktur handelt, die die körperliche Funktionalität behindern und einer Behandlung bedürfen, in der Regel eines chirurgischen Eingriffs. Sie werden bei Geburt beziehungsweise spätestens innerhalb der ersten sechs Lebenswochen diagnostiziert (Morrow et al. 2006). Die Fehlbildungsrate für den Nachwuchs von Müttern ohne antikonvulsive Therapie in der Schwangerschaft unterscheidet sich nicht signifikant von der Risikorate von Kindern der allgemeinen Population (Fried et al. 2004; Kaaja et al. 2003). Im Gegensatz dazu ist das Risiko für Kinder von Frauen mit einer antiepileptischen Therapie während der Schwangerschaft im Vergleich zu Nachkommen, deren Mütter gesund sind, etwa um das zwei bis dreifache erhöht (Artama et al. 2006; Kaneko et al. 1999; McAuley et al. 2002).

Mögliche Fehlbildungen betreffen dabei viele Bereiche des Körpers. Zu den am häufigsten gesehenen anatomischen Fehlbildungen zählen kardiale Defekte (Ventrikelseptumdefekt), Lippen- und Gaumenfehlbildungen, urogenitale Fehlbildungen (Hypospadie, Inguinalhernien), muskuloskelettale Abnormitäten (Fingerhypoplasien) und Neuralrohrdefekte (Arpino et al. 2000; Barrett et al. 2003; Fried et al. 2004; Lindhout et al. 1994; Samren et al. 1999). Innerhalb der kongenitalen Herzfehlbildungen sind vor allem Vorhofseptumdefekte, Ventrikelseptumdefekte, ein persistierender Ductus arteriosus, Pulmonalstenosen, eine Aortenisthmusstenose und eine Fallottetralogie zu finden.

Die glanduläre Hypospadie ist die häufigste urogenitale Fehlbildung. Besonders im Rahmen einer Valproattherapie zeigt sich im Vergleich zu anderen eingesetzten Antiepileptika ein signifikant erhöhtes Risiko für urogenitale Fehlbildungen (Arpino et al. 2000; Artama et al. 2006).

Die ersten drei Monate einer Schwangerschaft (1. Trimenon) sind von großer Bedeutung für die Organentwicklung. Eine Antiepileptikaexposition in diesen ersten 13 Wochen kann mit Fehlbildungen des Feten einhergehen.

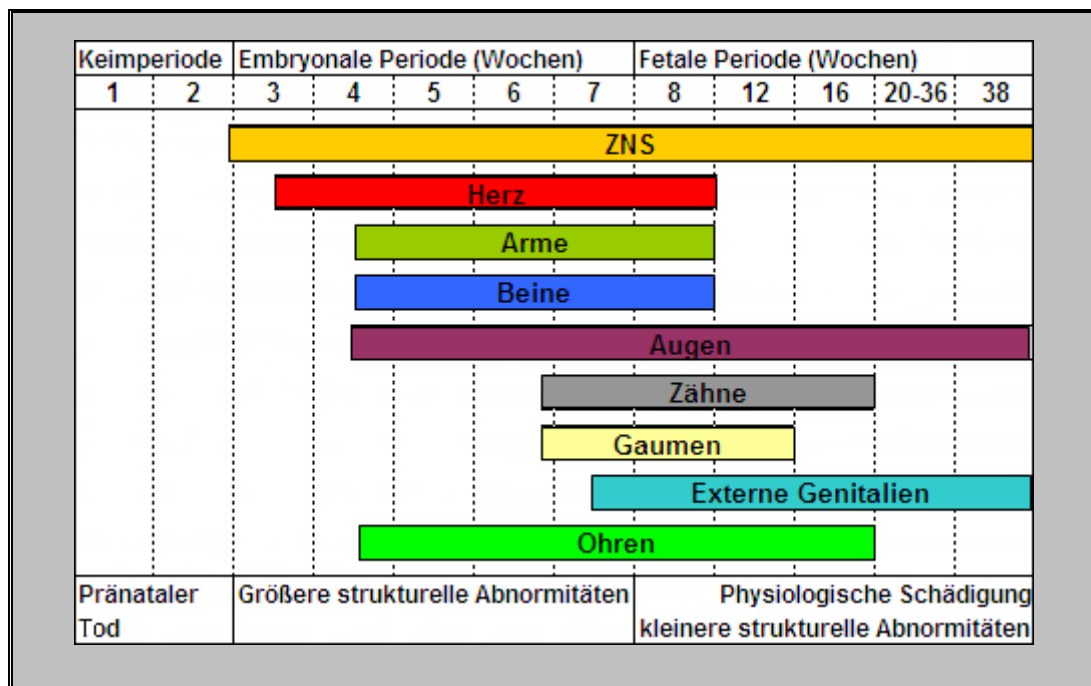


Abbildung 3: Darstellung der Phasen der Organentwicklung eines Feten während der Schwangerschaft (modifiziert nach (Moore et al. 2007))

Im Rahmen zahlreicher Studien wurden die einzelnen Antiepileptika hinsichtlich ihres teratogenen Potentials untersucht und beurteilt. Vor allem die älteren Antiepileptika Valproat, Phenytoin, Phenobarbital und Carbamazepin gelten als teratogen (Battino et al. 1992; Kaaja et al. 2003; Kaneko et al. 1988; Meador et al. 2006; Samren et al. 1997). Es zeigt sich außerdem, dass hohe Dosierungen einer Valproattherapie die Risikorate zusätzlich erhöhen.

Arbeitsgruppe	Beobachtungen (Risikorate für kongenitale Fehlbildungen)	Bemerkungen
Samren et al. 1999	Valproat Carbamazepin	4,1% 2,6% Valproatdosierungsabhängigkeit bei Dosierungen >1000mg/d
Kaneko et al. 1999	Valproat Carbamazepin Phenytoin Phenobarbital	11,1% 5,7% 9,7% 5,1% Polytherapieregime erhöht das Risiko um bis zu 15,4%
Wide et al. 2004	Monotherapie Valproattherapie	5,4% 9,7% Hypospadiiefehlbildungsrisiko bis zu 25%
Vajda et al. 2004	Valproattherapie Carbamazepin Phenytoin	20,3% 8,2% 10,7% Valproat >1100mg/d erhöht sich das Risiko zusätzlich
Artama et al. 2005	Valproattherapie vierfaches Risiko; unter einer Polytherapie erhöhtes Risiko für kongenitale Fehlbildungen	Valproat >1500mg/d zehnfache Risiko für Fehlbildungen
Wyszynski et al. 2005	Phenobarbitaltherapie Valproattherapie	6,5% 10,7%
Morrow et al. 2006	Monotherapie Polytherapie (unabhängig davon, welche Antiepileptika eingesetzt werden) Valproattherapie	3,7% 6,0% 6,2%
Brodie et al. 2006	Carbamazepin	2,2% Valproat >1000mg/d 9,1%

Tabelle 1: Auflistung der Studienergebnisse zur Darstellung des Fehlbildungsrisikos und besonderer Feststellungen unter einer pränatalen Antiepileptikaexposition

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine Antiepileptikaexposition im 1. Trimenon der Schwangerschaft mit einem zwei - bis dreifach höheren Risiko für Fehlbildungen des Feten assoziiert ist. Das größte Risiko einer Beeinträchtigung des Kindes durch angeborene Malformationen besteht unter einer Valproattherapie (Vajda et al. 2005). Auch unter einer Phenobarbitalbehandlung und dem Einsatz einer Polytherapie während der Schwangerschaft steigt das Risiko für kongenitale Fehlbildungen an (Holmes et al. 2001; Motamedi et al. 2006; Samren et al. 1997). Ein Risikofaktor für Fehlbildungen ist ebenfalls ein Anstieg der Anfallsfrequenz während der Schwangerschaft (Dean et al. 2002). Im Gegensatz zum zweiten und dritten Abschnitt einer Schwangerschaft scheint insbesondere ein Anfall während des ersten Trimesters mit einem gesteigerten Risiko für Malformationen unter den Nachkommen einherzugehen (Lindhout et al. 1992a).

In die Überlegungen muss mit einbezogen werden, dass nicht nur die medikamentöse Behandlung, sondern auch Co-faktoren zu berücksichtigen sind, wie genetisch bedingte Erkrankungen, andere eingenommene Medikamente und soziale Gegebenheiten des Lebensumfeldes (Koch et al. 1999; Nau et al. 1982; Pennell 2003).

2.4.1.3 Fetales antikonvulsives Syndrom – FACS

In der Vergangenheit konnte immer wieder beobachtet werden, dass ein spezifischer Phänotyp bei Kindern in Erscheinung tritt, die einer intrauterinen Antiepileptikatherapie ausgesetzt waren. Das fetale antikonvulsive Syndrom FACS ist definiert als eine Zusammensetzung verschiedener klinischer Charakteristika: kleine und große kongenitale Fehlbildungen, intrauterine Wachstumsstörungen, kognitive Beeinträchtigungen und eine erhöhte Mortalität.

Die Antikonvulsiva Valproat, Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital heben sich hervor und zeigen ein individuelles Bild (DiLiberti et al. 1984; Jones et al. 1989; Kini et al. 2006; Koch et al. 1996; Loughnan et al. 1973; Seip 1976). Insbesondere faziale Mittellinienabnormalitäten und distale Fingerfehlbildungen bestimmen das äußere Erscheinungsbild.

	Valproat	Carbamazepin	Phenytoin	Phenobarbital
Dysmorphien	Epikantusfalten, flache Nasenwurzel, kleine Stupsnase, lange Oberlippe, flaches Philtrum, dünne zinnrote obere Lippengrenze	Pausbacken, schmales Kinn, Fingernagelhypoplasie, kleiner Kopf	breite Nasenwurzel, Hypertelorismus, distale Fingerhypoplasie, kurze Stupsnase	kurze Nase, flache Nasenwurzel tief angesetzte Ohren, distale Fingerhypoplasie
kognitive Defizite	kognitives Defizit	kognitives Defizit	kognitives Defizit	kognitives Defizit

Tabelle 2: Auflistung der individuellen Charakteristika für FACS.

Diese phänotypischen Merkmale allein definieren nicht die Diagnose eines fetalen antikonvulsiven Syndroms, sondern sollen zu einer weiterführenden systematischen Entwicklungsbeurteilung führen (Holmes et al. 2005). Heutzutage hat der Begriff des fetalen antikonvulsiven Syndroms an Bedeutung verloren.

2.4.1.4 Spina bifida

Den Antiepileptika Carbamazepin und Valproinsäure wird ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Neuralrohrdefektes, speziell einer Spina bifida, beim Feten

zugesprochen (Arpino et al. 2000; Samren et al. 1997). Bei einer Spina bifida handelt es sich um eine angeborene Spaltbildung im hinteren oder vorderen Teil der Wirbelsäule, die meistens dorsal im Lumbal- oder Sakralbereich liegt und auf einem unvollständigen Schluss der Medullarrinne beruht. Ursachen können sowohl infektiöser, mechanischer, alimentärer als auch toxischer Genese sein (Pschyrembel 1998). In Deutschland liegt die Zahl der Neuerkrankungen im Allgemeinen bei 0,006% - 0,1% (Jacobi 1998). Unter der Einnahme von Valproat und Carbamazepin zeigt sich eine Steigerung des Risikos für eine Entwicklung eines Neuralrohrdefektes auf rund 1 bis 2%, was einer bis zu 20-fachen Erhöhung entspricht (Omtzigt et al. 1992; Rosa 1991). In experimentellen und epidemiologischen Studien konnte nachgewiesen werden, dass das fetale Risiko für Neuralrohrdefekte mit einem mütterlichen Folsäuremangel korreliert und die Häufigkeit für das Auftreten eines Neuralrohrdefektes unter einer adäquaten Folsäuresubstitution reduziert werden kann (Verrotti et al. 2006).

2.5 Pharmakokinetik als mögliche Quelle der Antiepileptika induzierten Teratogenität

Als ein Mechanismus der Teratogenität von Antikonvulsiva wurde ein reduzierter maternaler Folsäurespiegel beschrieben. Das hepatische System Cytochrom P-450, ein Hämprotein mit enzymatischer Aktivität (Oxidase), stellt den ersten Eckpunkt innerhalb der Verstoffwechslung der Antiepileptika dar. Da das hepatische Cytochrom P-450 ebenfalls in die Stoffwechselkaskade der Folsäure involviert ist, kann es vor allem unter Phenobarbital, Primidon, Phenytoin und Carbamazepin zu einem Folsäuremangel kommen (Dansky et al. 1992). Ein daraus resultierender teratogener Effekt hinsichtlich Neuralrohrdefekten und orofazialen Spalten soll durch die präventive Gabe von Folsäure vor und während einer Konzeption reduziert werden (Neurology 1998; Verrotti et al. 2006).

Bei der Verstoffwechslung der Antiepileptika entstehen reaktive Zwischenprodukte in Form von freien Radikalen und oxidativen Metaboliten, die ebenfalls zur Teratogenität beitragen (Buehler et al. 1994). So könnte ein direkter toxischer Effekt auf das fetale Gewebe erklärt werden. In Tierexperimenten zeigte sich eine Valproat-induzierte Fehlbildung der Gliedmaßen, die mit einer intrazellulären Änderung des pH-Wertes assoziiert war, welche ebenfalls zytotoxische Auswirkungen zur Folge hat (Scott et al. 1997).

Auch ein beobachteter genetisch bedingter Mangel des Enzyms Epoxidhydrolase bei der Mutter und dem Embryo kann für das Entstehen der Anomalien verantwortlich sein (Buehler et al. 1994). Ein Epoxidhydrolasemangel führt dazu, dass entwicklungstoxische Arenoxid-Metaboliten nicht entgiftet werden können, was zytotoxische Schäden zur Folge haben kann.

Eine Schwangerschaft bringt zahlreiche physiologische und psychologische Veränderungen mit sich. Extrazelluläre Wassereinlagerungen beeinflussen die Medikamentenverteilung. Ein erhöhter Blutfluss durch eine erhöhte Herzfrequenz führt zu einer Steigerung der hepatischen Elimination. Die Zunahme des renalen Blutflusses bedingt eine erhöhte renale Clearance durch eine gesteigerte glomeruläre Filtrationsrate. Diese normalisiert sich innerhalb von zwei bis drei Monaten nach der Geburt wieder. Die freie Fraktion der Antiepileptika nimmt zu und der hepatische Abbau kann aufgrund einer verminderten Plasmaproteinbindung, die durch eine mütterliche Hypalbuminämie hervorgerufen wird, schneller erfolgen (Pennell 2003). Der zur Verfügung stehende therapeutisch wirksame Teil der Antiepileptika reduziert sich, was dazu führen kann, dass die tägliche Dosierung angehoben werden muss, um eine Anfallskontrolle zu gewährleisten. Höhere Dosierungen eines Antiepileptikums bergen ein höheres teratogenes Potential in sich.

2.6 Kognitive Defizite und Entwicklungsverzögerungen

Zusätzlich zu den beschriebenen Fehlbildungen wird eine Beeinträchtigung der kognitiven Entwicklung und Leistung der Kinder mit einer intrauterinen Antiepileptikaexposition beschrieben (Costa et al. 2004; Dean et al. 2002; Holmes et al. 2005; Koch et al. 1992; Leavitt et al. 1992; Losche et al. 1994; Meador 2002; Scolnik et al. 1994; Vinten et al. 2005).

Diskutiert werden als potentielle Ursachen die Epilepsie als Erkrankung, deren medikamentöse Therapie mittels Antikonvulsiva und deren Spätfolgen. Zu bedenken ist, dass aufgetretene Malformationen ebenfalls eine kognitive Leistungsminderung nach sich ziehen können.

Bis zu 6% der Kinder von Müttern mit einer Epilepsie zeigen kognitive Beeinträchtigungen im Vergleich zu Kindern gesunder Mütter (rund 1%) (Granstrom et al. 1992; Yerby 2000a). Ganz besonders ausgeprägt sind die kognitiven Störungen nach einer Behandlung mit Valproat während der Schwangerschaft (Meador et al.

2009). Ein genetischer Aspekt spielt wahrscheinlich eine untergeordnete Rolle, da Kinder, deren Väter an einer Epilepsie erkrankt sind, in deren Entwicklung keinerlei Auffälligkeiten erkennen lassen (Dansky et al. 1991). Auch Kinder von Müttern mit einer Epilepsie, die während der Schwangerschaft keine Medikamente einnehmen, zeigen keine Hinweise auf Verzögerungen beziehungsweise Störungen in ihrer kognitiven Entwicklung (Holmes et al. 2000).

Hinsichtlich der Definition einer Entwicklungsverzögerung wird meistens von einer Sprachentwicklungsverzögerung ausgegangen, die eine Sprachtherapie erforderlich macht. Neuropsychomotorische Messungen verdeutlichen, dass die verbalen Leistungen besonders betroffen ist (Dean et al. 2002; Koch et al. 1999). Der verbale IQ setzt sich aus der Messung der verbalen Fähigkeit und des verbalen Verstandes zusammen und stellt somit ein globales Messinstrument zur Testung der kognitiven Fähigkeiten dar (Baving et al. 2000).

Ein negativer Zusammenhang des Intelligenzquotienten der Nachkommen und einer intrauterinen Antiepileptikaexposition mit Primidon (Koch et al. 1999), Phenobarbital (Reinisch et al. 1995) Phenytoin (Dean et al. 2002; Vanoverloop et al. 1992), Carbamazepin (Dean et al. 2002), Valproat (Dean et al. 2002; Meador et al. 2009; Vinten et al. 2005) und einer Polytherapie (Adab et al. 2001; Koch et al. 1999) sind in der Vergangenheit immer wieder beschrieben. Beeinträchtigungen des neurologischen Entwicklungsprozesses des Kindes und das dritte Trimester einer Schwangerschaft sind als vulnerable Phase eindeutig zu vereinen (Reinisch et al. 1995). Innerhalb dieses Zeitraumes kommt es möglicherweise zu einer Fehlschaltung in der Wanderung und Organisation neuronaler Zellen und demzufolge zu kleinsten kognitiven Verzögerungen beziehungsweise Defiziten (Schaefer et al. 1994).

Zwischen 20 bis 30% beträgt der Anteil der Kinder, die eine Beeinträchtigung der kognitiven Leistung unter einer intrauterinen Antiepileptikaexposition zeigen (Adab et al. 2001; Jones et al. 1989; Scolnik et al. 1994).

Ein Entwicklungsrückstand, niedrigerer Intelligenzquotient und neurologische Dysfunktionen sind meist erst ab einem Alter von fünf bis sechs Jahren eindeutig erkennbar und gut beurteilbar (Steinhausen et al. 1994). Um zu klären, ob es sich um Langzeitfolgen oder um kurzweilige, auf einen begrenzten Zeitraum nach der Geburt beschränkte Effekte handelt, sind Langzeitstudien essentiell. Prospektive klinische Studien verdeutlichen eine eindeutige Verbindung zwischen einer intrauterinen

Antiepileptikaexposition und kognitiven Defiziten (Dean et al. 2002; Koch et al. 1999; Scolnik et al. 1994). Diese Studienergebnisse tragen dazu bei, die These einer signifikanten Entwicklungsverzögerung (Sprachschwierigkeiten) als Spätfolge einer pränatalen Antiepileptikaexposition zu festigen. Unter einer Carbamazepintherapie sind 22% der Nachkommen und unter einer Phenytointherapie 12,5% mit Sprachdefiziten belastet. Die Rate bei Kindern ohne eine Exposition einer antikonvulsiven Therapie liegt bei 10,5% (Dean et al. 2002). Auch hinsichtlich der kognitiven Beeinträchtigung besitzt Valproat ein hohes Potential. 29% des Nachwuchses weisen kognitive Beeinträchtigungen auf. Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass Valproat zu einer Beeinträchtigung von Lernprozessen und der neurologischen Entwicklung bei Kindern führen kann und einen erhöhten Bedarf zur Förderung schulischer Leistungen nach sich zieht (Adab et al. 2004). Der Einsatz von zwei und mehr Antiepileptika während einer Schwangerschaft führt bei bis zu 23% der Nachkommen zum Auftreten kognitiver Leistungsdefizite (Dean et al. 2002; Gaily et al. 2004).

Andere Studien diskutieren diese Ergebnisse kontrovers und zeigen, dass kein erhöhtes Risiko für eine kognitive Entwicklungsverzögerung durch eine intrauterine Antiepileptikaexposition gegeben ist (Gaily et al. 1990; Wide et al. 2000a; Wide et al. 2000b). Ein weiteres Beispiel bieten die Ergebnisse der Arbeit von Adab et al. 2001, die unter einer Carbamazepintherapie mit 3,2% ein geringeres Risiko für spätere Leistungsdefizite aufweisen im Vergleich zu Kindern, die keiner intrauterinen Antiepileptikaexposition (6,5%) ausgesetzt waren (Adab et al. 2001). Auch der Einsatz einer Polytherapie ist nicht generell mit einer Erhöhung des Risikos für kognitive Defizite in Verbindung zu setzen.

Die Literatur bietet hinsichtlich dieser Thematik keine einheitliche Aussage und die Daten werden unterschiedlich diskutiert. Einen systematischen Überblick über Studienergebnisse mit Langzeitbeobachtungen veranschaulicht die Arbeit von Adab et al. 2002 und bestätigt die Vielfältigkeit der bisher gewonnenen Daten (Adab N 2002).

2.6.1 Auswirkungen auf den verbalen Intelligenzquotienten

Zur Verifizierung der Intelligenzminderung unter einer pränatalen Antiepileptikaexposition, insbesondere Valproat und einer Polytherapie, kann eine Reduktion der verbalen Intelligenz auf Mittelwerte von 82 beziehungsweise 85

beobachtet werden (Gaily et al. 2004). Die durchschnittlich erreichten Mittelwerte in der Kontrollgruppe mit 95 Punkten lagen deutlich darüber. Die Arbeitsgruppe um Vinten et al. bestätigt diese Beobachtungen (Vinten et al. 2005) und zeigte, dass Kinder unter einer pränatalen Antiepileptikaexposition mit Valproat einen Mittelwert des verbalen IQs von 84 erreichten. Kinder, die einer Monotherapie ausgesetzt sind, zeigen anhand neuropsychologischer Untersuchungen einen IQ-Mittelwert von 91 Punkten, unter einer Polytherapie betragen die Durchschnittswerte 88 Punkte.

Signifikante Unterschiede im Intelligenzniveau zwischen exponierten Probanden mit einer Polytherapie und der Kontrollgruppe können in einer Untersuchung der Arbeitsgruppe Koch et al. beobachtet werden, vor allem, wenn sich unter den eingesetzten Medikamenten Primidon befindet und die Dosierungen der jeweiligen Medikamente sehr hoch sind (Koch et al. 1999). Die Beeinträchtigung der Kinder hinsichtlich einer Lernbehinderung und mentalen Behinderung spiegelte sich als signifikante Erniedrigung des mittleren IQ-Wertes um bis zu 13 Punkte wider.

Die bereits beschriebene Valproatdosisabhängigkeit in Verbindung mit einer erhöhten kongenitalen Fehlbildungsrate spielt auch bei der Thematik der Entwicklungsverzögerung eine Rolle. Eine Dosierung von Valproat über 800 mg/Tag führt zu einer Verminderung des Intelligenzquotienten von 8 bis 15 Punkten im Vergleich zu geringeren Dosierungen (Adab et al. 2004). Dosierungen von Valproat unter 800 mg/Tag weisen demzufolge ein geringeres Risiko als Dosierungen von 1000 mg/Tag und mehr auf. Durch die angelegten Schwangerschaftsregister kann anhand großer Fallzahlen dieser dosis-abhängige Effekt von Valproat bekräftigt werden (Russell et al. 2004; Tomson et al. 2004).

2.6.2 Soziale Aspekte und Anfälle beeinflussen die Entwicklungsverzögerung

Nicht nur eine pränatale Antiepileptikaexposition hat Auswirkungen auf die postnatale Entwicklung der Nachkommen. Der soziale familiäre Rahmen, in dem die Kinder aufwachsen, und die Möglichkeiten der schulischen Ausbildung spielen ebenfalls eine Rolle. Studien (Dean et al. 2002; Gaily et al. 1988; Koch et al. 1999; Losche et al. 1994) zeigen, dass ein verminderter Intelligenzquotient unter anderem mit einem niedrigeren Bildungsstand der Mutter assoziiert ist. Die mütterlichen Pflichten und Fähigkeiten zur Pflege und Unterstützung des eigenen Kindes können einerseits durch die Epilepsie

und andererseits durch deren Behandlung beeinträchtigt sein. Vorhandene Fähigkeiten und Fertigkeiten des Kindes können so nur unzureichend gefördert werden.

Treten während der Schwangerschaft häufig (≥ 5) tonisch-klonische Anfälle auf, wird auch dies in Verbindung mit einem niedrigeren verbalen Intelligenzquotienten der Nachkommen und einer Verzögerung in deren kognitiven Entwicklung gebracht (Adab et al. 2004). Ergebnisse der Arbeitsgruppe um Koch et al. bestätigen diese Beobachtungen (Koch et al. 1999).

Obwohl das Erlangen der psychomotorischen Fähigkeiten sich erst nach der Geburt manifestiert, wird davon ausgegangen, dass deren Beeinträchtigungen wahrscheinlich Ausdruck eines funktionellen teratogenen Effektes sind. Eine intrauterine Veränderung neuronaler Verschaltungen, bedingt durch die pränatale Antiepileptikaexposition, kann somit für eine verzögerte bis eingeschränkte Entwicklung der verbalen Fähigkeiten verantwortlich sein (Gaily et al. 2004). Eine Reversibilität dieser Beeinträchtigungen ist auch nicht nach sofortiger Beendigung der Medikation nachweisbar (Middaugh et al. 1975).

Als Ursachen der Entwicklungsverzögerung werden die Epilepsie selbst, das Therapieregime, kleine und große Fehlbildungen, Krampfanfälle und soziodemografische Gesichtspunkte genannt. Die einzelnen Faktoren wirken sich negativ synergistisch auf die Entwicklungseinschränkungen der Kinder aus. Allerdings scheinen in diesem multifaktoriellen Geschehen Antiepileptika eine wesentliche Rolle zu spielen.

2.6.3 Berliner Epilepsie-Längsschnittstudie

Im nächsten Abschnitt möchte ich auf die Berliner Längsschnittstudie aus den 90er Jahren der Arbeitsgruppe um Frau PD Dr. Koch eingehen, da sich aus diesen Studienteilnehmern unser Probanden- und Kontrollkollektiv zusammensetzt.

In einer prospektiven Studie wurden die Langzeiteffekte einer intrauterinen Antiepileptikaexposition hinsichtlich der neurologischen und psychologischen Funktionen untersucht (Koch et al. 1996; Koch et al. 1999; Losche et al. 1994). Insgesamt wurden 116 Kinder untersucht. Bei 67 Teilnehmern hatten deren Mütter eine Epilepsie während der Schwangerschaft und wurden mit einer Monotherapie, einer

Polytherapie oder nicht - medikamentös behandelt. Es erfolgte ein Vergleich zu einer Kontrollgruppe bestehend aus 49 Probanden, deren Mütter keinen Anhalt für eine Epilepsie oder andere neurologische Erkrankungen aufwiesen. Augenmerk wurde insbesondere auf den Einfluss einer intrauterinen Antiepileptikaexposition auf die psychologische Funktion der Kinder im Alter von 11 bis 18 Jahren gelegt und soweit beurteilbar auf deren mögliche Beeinflussung durch soziale Faktoren.

Jedes exponierte Kind wurde mit einem Kontrollkind verglichen unter Berücksichtigung folgender Aspekte: Soziolökonomischer Status, maternales Alter zur Geburt, die Entbindung, Zigarettenkonsum während der Schwangerschaft und die Anzahl der früheren Aborte. Diese Faktoren wurden ausgewählt, um mögliche Ursachen für longitudinale Veränderungen mit einzubeziehen. Der Intelligenzquotient wurde mit Hilfe des HAWIK-R (Hamburg - Wechsler Intelligenztest für Kinder Revision von 1983) bestimmt. Ab einem Alter von 15 Jahren wurde der HAWIE-R (Hamburg – Wechsler Intelligenztest für Erwachsene Revision von 1991) angewandt. Dabei wurden jeweils anhand von 11 Untertests die allgemeine Intelligenz sowie die verbale und die non – verbale Intelligenz untersucht.

Signifikante Unterschiede in der Leistung im HAWIK-R beziehungsweise im HAWI-R Test konnten zwischen den exponierten Probanden mit einer Polytherapie und der Kontrollgruppe beobachtet werden, vor allem dann, wenn sich unter den eingesetzten Medikamenten Primidon befand und die Dosierungen der jeweiligen Medikamente sehr hoch waren. Bei den betroffenen Kindern wurde die Beeinträchtigung als Lernbehinderung beziehungsweise als mentale Behinderung eingeordnet. Die soziale Komponente zeigte ebenfalls eine wesentliche Beeinflussung des verbalen Intelligenzquotienten.

Eine Antiepileptikaexposition während der Schwangerschaft führt zu kognitiven Langzeitstörungen, deren Folgen sich bis in das Jugendalter auswirken. Veränderungen im abgeleiteten EEG-Muster, kleine neurologische Fehlfunktionen und eine verminderte intellektuelle Leistung waren die Folgen. Neben Auswirkungen einer Polytherapie, geht man von einer zusätzlichen neuronalen Beeinträchtigung durch soziale und familiäre Faktoren aus.

Es konnte gezeigt werden, dass diese Beeinträchtigungen das Ergebnis einer Kombination der pränatalen Antiepileptikaexposition, einer genetischen Prädisposition

und sozialer Faktoren (familiärer Rahmen, soziale Möglichkeiten zur schulischen Ausbildung) sind.

2.7 Teratogenität neuer Antiepileptika

Erfahrungen über teratogene Wirkungen liegen bereits für Lamotrigin (Lamictal®) vor (Brodie 2006; Sabers et al. 2004). Wenn Lamotrigin als Bestandteil einer Kombinationstherapie (6%) und insbesondere mit Valproat kombiniert (9,6%) eingenommen wird, steigt das Fehlbildungsrisiko. Lippen-, Kiefer- und Gaumenspalten und Klumpfüße werden gehäuft beobachtet (Hauser et al. 2006). Bei einer täglichen Dosierung von mehr als 200 mg während der Schwangerschaft erhöht sich die Risikorate für Fehlbildungen auf 5,4% (Brodie 2006). Das „International Lamotrigine Pregnancy Registry“ nennt ähnliche Zahlen (Lamotrigin-Monotherapie: 2,9%; Lamotrigin mit Valproat: 12,5% und Lamotrigin in Kombination mit anderen AED: 6,6%) und bestätigt damit die Ergebnisse von Brodie et al. (Cunnington et al. 2005).

Die bis zu diesem Zeitpunkt erlangten Informationen über eventuelle Spätfolgen der neuen Antiepileptika sind noch lückenhaft und erlauben aktuell keine umfassenden, eindeutigen Aussagen zu deren Sicherheit, teratogenem Potential und möglichen Spätfolgen. Der aktuelle Informationsstand lässt hoffen, dass die neuen Antiepileptika wie Oxcarbazepin, Gabapentin und Levetiracetam eine bevorzugte Stellung einnehmen und eine Alternative bei der Wahl einer antikonvulsiven Therapie gebärfähiger und schwangerer Frauen bieten werden (Isoherranen et al. 2003; Montouris 2003; Montouris 2005). Als Richtlinie gilt hier, dass vor einer Verschreibung eines Arzneimittels aus der neuen Generation der Antiepileptika eine sorgfältige Beurteilung, Beratung und Risikoabwägung im Vordergrund stehen.

2.8 Spektrum der Einsetzbarkeit von Antiepileptika

Das Anwendungsgebiet der Antiepileptika beschränkt sich nicht nur auf die Epilepsie. Antiepileptika finden auch Einsatz in der Schmerztherapie und Psychiatrie (Rogawski et al. 2004b). Aufgrund einer Beeinflussung von Natrium- und Calciumkanälen sowie des GABA-Systems (γ -Aminobuttersäure) durch Antiepileptika wird die Erregbarkeit von Nervenzellen verändert, was eine medikamentöse Therapie auch nicht-epileptischer Erkrankungen ermöglicht. Das Spektrum der Indikationen für Antiepileptika erweiterte

sich auf Erkrankungen wie Migräne, chronische neuropathische Schmerzen wie der Trigeminusneuralgie, bipolaren Störungen, Schizophrenie und verschiedenen Bewegungsstörungen (Tremor, Myoklonus, Dyskinesien). Der Anteil an Verordnungen für Antiepileptika aufgrund dieser nicht-epileptischen Krankheiten macht rund 63% der Gesamtverordnungen für Antiepileptika aus (Rogawski et al. 2004b).

Da die vulnerable Phase während der Synaptogenese im menschlichen Gehirn im dritten Trimester einer Schwangerschaft beginnt und über die ersten Lebensjahre hinausgeht, kann sowohl eine prä- als auch postnatale Antiepileptikaexposition zu Beeinträchtigungen führen. Detaillierte Kenntnisse über die Medikamente selbst, deren Wirkmechanismen und deren Langzeiteffekte sind demzufolge von großer Bedeutung für ihren täglichen Einsatz, um das Wohl von Patienten beziehungsweise deren Nachkommen zu gewährleisten.

3 Pharmakologische Wirkung der Antiepileptika

Das Ziel einer Antiepileptikabehandlung ist es, die wiederholten paroxysmalen Funktionsstörungen im Rahmen eines epileptischen Anfalls zu unterbrechen beziehungsweise Anfälle zu verhindern (Brodie et al. 1996; Rogawski et al. 2004a). Die infolge abnormer Synchronisationen entstandenen neuronalen Entladungen werden eingeschränkt und somit wird die Entstehung sowie die Ausbreitung eines epileptischen Ereignisses im Gehirn verhindert.

Exzitatorische und inhibitorische postsynaptische Potentiale entstehen durch die abgestimmte Koordination transmembranöser Ionenströme, welche durch eine neurotransmittergesteuerte Öffnung von Membrankanälen auf der postsynaptischen Seite neuronaler Synapsen hervorgerufen werden. Auf physiologischer Ebene steuern das exzitatorische glutamaterge und das inhibitorische GABAerge (γ -Aminobuttersäure) - Neurotransmittersystem den neuronalen Ablauf im Gehirn. Bei einem Ungleichgewicht der Gegenspieler kann es zu einem Krampfanfall kommen.

In unterschiedlichem Maße beeinflussen die verschiedenen Antikonvulsiva verschiedene Komponenten dieses Systems (Brodie et al. 1996; Rogawski et al. 2004a). Drei Angriffsorte stehen im Vordergrund:

- (1) Verstärkung der Aktivität des hemmenden Neurotransmitters GABA (γ -Aminobuttersäure)
- (2) Abschwächung der Wirkung des exzitatorischen Neurotransmitters Glutamat
- (3) Blockade spannungsabhängiger Natrium- und/oder Kalziumkanäle.

3.1 Ionenkanäle und die Neurotransmittersysteme GABA und Glutamat

Als Hauptangriffsort der Antiepileptika sind die spannungsabhängigen Ionenkanäle anzusehen, die für die Erregbarkeit der Neuronen verantwortlich sind. Antiepileptika können auf verschiedenen Ebenen die Interaktion dieser Ionenkanäle beeinflussen.

Antiepileptikum	GABA-System	Glutamat-rezeptor	Natrium-kanal	Calciumkanal
Phenytoin			•	
Carbamazepin			•	
Valproat	•		•	•
Primidon	•	•		•
Phenobarbital	•	•		•
Ethosuximid				•
Diazepam	•			

Abbildung 4: Einflüsse der Antiepileptika auf molekularer Ebene. Es sind nur die Antiepileptika erwähnt, denen unsere Probanden intrauterin ausgesetzt waren.

Eine Blockade spannungsabhängiger Natriumkanäle führt zu einer Reduktion der Transmitterausschüttung an der Synapse (Prakriya et al. 2000). Carbamazepin, Phenytoin und zum Teil Valproat als Vertreter dieser Gruppe führen auf diesem Wege zu einer Stabilisierung der inaktiven Form spannungsabhängiger Natriumkanäle. Der ausbleibende Natriumeinstrom verhindert die Ausbildung eines Aktionspotentials an der Nervenzellmembran.

Eine Blockade spannungsabhängiger Calciumkanäle verringert den Kalziumeinstrom in die Nervenzellen, hemmt eine Erregung und verstärkt demzufolge die Wirkung von GABA (Todorovic et al. 1998). Als Hauptvertreter ist hier Ethosuximid zu nennen.

Die Wirkungsweise der Antiepileptika auf die beiden prägenden Neurotransmittersysteme beruht auf einer Steigerung der synaptischen Hemmung (GABA; γ -Aminobuttersäure) beziehungsweise Reduktion der synaptischen Erregung (glutamaterges System).

GABA entsteht durch eine Decarboxylierung von Glutamat in den Nervenendigungen GABAerger Neurone. Vermittelt wird dessen Wirkung durch die Bindung an Rezeptoren, die in zwei Subtypen untergliedert werden, GABA_A - und GABA_B - Rezeptoren. Insbesondere der erstgenannte wird durch Antiepileptika aktiviert.

Antikonvulsiva wie Barbiturate (Phenobarbital), Valproinsäure, Diazepam, Vigabatrin und Topiramate binden an das GABAerge System, beeinflussen die GABA_A-Rezeptoren und führen zu einer Verstärkung der GABA – vermittelten Hemmung. Die Aktivität exzitatorischer Neurone wird auf diese Weise reguliert und epileptische Entladungen können verhindert werden (De Biase et al. 1991; Rudolph et al. 1999; White et al. 1997).

Das glutamaterge System ist das wichtigste exzitatorische System im zentralen Nervensystem (Dingledine et al. 1999). Wird ausreichend Glutamat in den synaptischen Spalt freigesetzt, führt dies zur Bildung eines Aktionspotentials an der postsynaptischen Membran und schnellen Weiterleitung exzitatorischer Signale. Die Vermittlung dieser exzitatorischen Aktivität erfolgt durch zwei verschiedene Typen von Glutamatrezeptoren: So genannte ionotrope Rezeptoren sind mit Ionenkanälen gekoppelt, während metabotrope Rezeptoren Second-messenger-Systeme in den Zellen aktivieren.

Zu den Subtypen der ionotropen Glutamatrezeptoren gehören der NMDA - (N-methyl-D-aspartat), AMPA - (Alpha-amino-hydroxy-methyl-isoxazolpropionsäure) und Kainat – Rezeptor. Sie unterscheiden sich voneinander in ihrem Aufbau, ihren selektiven Agonisten und den Eigenschaften, der durch sie geöffneten Ionenkanäle.

Die metabotropen Subtypen zählen zu den an G-Proteinen gekoppelten Rezeptoren und gliedern sich in acht Untertypen, die sich wiederum in drei verschiedene Klassen aufteilen (Glass et al. 1995; Rogawski et al. 2001). Eine Blockade dieser Rezeptoren beispielsweise durch die Antiepileptika Primidon oder Phenobarbital verhindert die Bildung von Aktionspotentialen.

3.2 Antiepileptika und neuronale Entwicklungsprozesse

Antiepileptika beeinflussen Ionenkanäle, Enzyme, Neurotransmitter und Second-messenger-Systeme (Rogawski et al. 2004b). Nicht nur die Entstehung und

Ausbreitung epileptischer Anfälle, sondern auch die Entwicklung des Gehirns unterliegt einem abgestimmten Zusammenspiel zwischen Neurotransmittern. Der koordinierte Ablauf von Zellproliferation, -migration und – differenzierung ist von entscheidender Bedeutung in der Phase der Entwicklung und Organisation der strukturellen Gegebenheiten des menschlichen Gehirnes (Rodier 1980).

Diese hochempfindliche Entwicklungsphase wurde bereits im Jahre 1974 von Dobbing als ein Abschnitt des schnellen Wachstums im Säugergehirn beschrieben („brain growth spurt“) (Dobbing 1974).

Organisiert in zwei Etappen (Dobbing et al. 1979b; Webb et al. 2001), kommt es im ersten Abschnitt dieser „brain growth spurt“- Phase zu einem gewaltigen Wachstumsschub. Neuroblasten teilen sich, Nervenzellen wandern an ihren späteren „Arbeitsplatz“ (Migration), es kommt zur Zelldifferenzierung und die Synaptogenese wird vollzogen.

Bezogen auf den Menschen beginnt dieser Zeitraum im 6. Schwangerschaftsmonat und erstreckt sich bis zur Vollendung des dritten Lebensjahres. Dabei zeichnet sich ein glockenförmiger Verlauf der Hirnwachstumsgeschwindigkeit ab, mit einem Gipfel zum Zeitpunkt der Geburt (Dobbing et al. 1979b).

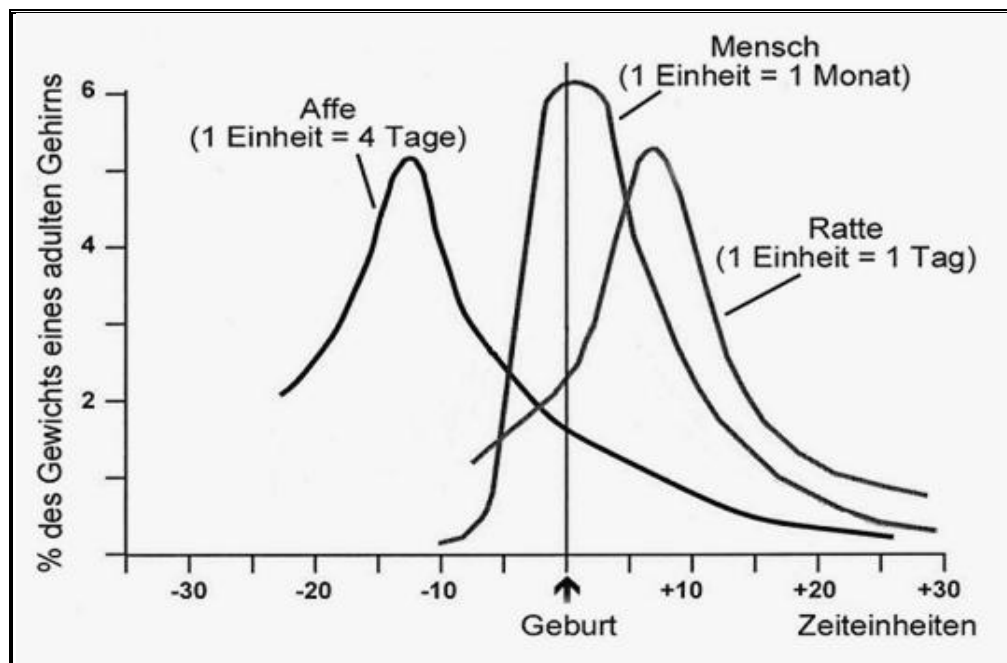


Abbildung 5: Darstellung der „brain growth spurt“ – Phase beim Affen, beim Menschen und bei der Ratte (Dobbing 1974).

Im zweiten Abschnitt der neuronalen Entwicklungsphase findet eine postnatale Reorganisation statt, die sich bis ins junge Erwachsenenalter erstreckt. Rund 10^{11} Neurone und ungefähr 10^{12} Synapsen werden dabei gebildet, die durch etwa 30.000 Gene verschlüsselt werden (Lagercrantz et al. 2001). Aus ontogenetischer Sicht beginnt dieser Zeitraum der „brain growth spurt“ – Phase bei Mäusen und Ratten einen Tag vor der Geburt und endet etwa mit dem 21. Tag postnatal (Dobbing et al. 1979a).

Endogene und exogene Einflüsse während dieser Phasen der Entwicklung können entscheidende Konsequenzen nach sich ziehen und neuronale Entwicklungsprozesse empfindlich stören.

3.3 Der aktive und passive Zelluntergang- Apoptose und Exzitotoxizität

Bei der Erörterung des Begriffes der neuronalen Zellschädigung rücken zwei Mechanismen des Zellunterganges in den Vordergrund, der aktive Weg, die Apoptose, und der passive Weg, die Exzitotoxizität.

Beim Letzteren handelt es sich um einen neurotoxischen Effekt durch eine Aktivierung exzitatorischer Glutamat–Rezeptoren. Dies führt zu einem intrazellulären Kalziumanstieg, einer Aktivierung destrukturierender Kinasen, Proteasen und Lipasen, dem Einsetzen einer inflammatorischen Kaskade und der Auslösung von „oxidativem Stress“, die in einer Zellschädigung resultieren (O'Shea 2002). Geprägt wurde dieser Begriff von Olney 1969 (Olney 1969).

Der aktive Zelluntergang der Apoptose scheint bei der Erklärung als Ursache hirnvolumetrischer Veränderungen nach intrauteriner Antiepileptikaexposition die entscheidende Rolle zu spielen.

3.3.1 Apoptose

Apoptose ist eine Form des aktiven Zelltodes, eine Art programmierter Tod (Selbstmord). Zahlreiche Faktoren, Zytokine und intrazelluläre Proteine regulieren dieses Phänomen der Apoptose (Kerr et al. 1972). Morphologisch resultiert unter apoptoseauslösenden Bedingungen die Synthese eines DNS (Desoxyribonukleinsäure) - zerschneidenden Enzyms, welches die DNS des eigenen Zellkernes fragmentiert und zerstört (Karyolyse). Der Nukleus und das Zytoplasma kondensieren und es entstehen

membranumschlossene apoptotische Körperchen. Die Zellreste werden phagozytiert, ohne dabei eine inflammatorische Reaktion hervorzurufen (Steller 1995).

Intrazelluläre und extrazelluläre Faktoren sind in der Lage diese Kaskade der Apoptose auf einem entsprechenden intrinsischen beziehungsweise extrinsischen Weg in Gang zu setzen. Regulatorisch kommen zum Beispiel als Signalgebung die Bindung des Tumor Nekrose-Faktors (TNF) am p55-TNF-Rezeptor (oder CD120a) und die Bindung des Proteins FAS/Apo1 am FAS/Apo1- (oder CD95) Rezeptor in Betracht (Krammer 2000; Wallach et al. 1999). Gefolgt von einer Aktivierung der so genannten Caspasen kommt es zum Zelluntergang im Rahmen des extrinsischen Weges der Apoptose.

Beim intrinsischen Weg führt das aus dem Mitochondrium freigesetzte Cytochrom-c über eine Signalkaskade zur Bildung eines Apoptosoms, welches wiederum Caspasen aktiviert (Murphy et al. 1999).

Während der Entwicklung des Gehirns werden auf diesem Wege überschüssige Neurone aus dem neuronalen Netzwerk entfernt. Die Apoptose übernimmt eine Rolle als gezielter physiologischer Zelltod (Burek et al. 1996). Diese physiologische Apoptose neuronaler Zellen kann durch beeinflussende Faktoren ein pathologisches Ausmaß erreichen und zu bleibenden Schäden im Gehirn führen.

Als Impulsgeber für diesen neuronalen Zelltod im unreifen Gehirn konnten in der Vergangenheit zahlreiche Faktoren identifiziert werden: Alkohol (Olney et al. 2000), ein epileptischer Anfall einer schwangeren Frau (Hallak et al. 1999), therapeutische Bestrahlung bei onkologischen Erkrankungen (Borovitskaya et al. 1996), Traumata (Bittigau et al. 1999), sowie einige Anästhetika (Ketamin, Propofol, Halothane, Isoflurane und andere) (Jevtovic-Todorovic et al. 2003; Olney et al. 2004) sowie Antiepileptika (Ikonomidou et al. 1999; Olney et al. 2004).

3.3.2 Pathogenese der Neurotoxizität einer pränatalen Antiepileptikaexposition

Anhand elektrophysiologischer, immunhistochemischer und molekularer Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die GABA- und Glutamatrezeptoren in den frühen Entwicklungsphasen bei der Entstehung neuronaler Strukturen wichtige Aufgaben wahrnehmen (Lujan et al. 2005). Eine Beeinflussung der GABAergen und glutamatergen Neurotransmission kann zu einer Störung der Migration und Differenzierung von Zellen während der Ausbildung des zentralen Nervensystems

führen (Behar et al. 2000; Ikonomidou et al. 2000; Ikonomidou et al. 1999; Manent et al. 2005; Manent et al. 2007; Monti et al. 2002; Olney et al. 2000; Olney et al. 2004).

Bereits in den 90iger Jahren konnten Daten aus in vitro Studien mit zerebellären Körnerzellen und kortikalen Neuronen zeigen, dass eine Blockade des NMDA-Rezeptors (Glutamat-Rezeptor) zu einem apoptotischen Zelltod führt (Hwang et al. 1999; Yan et al. 1994).

Weiterführende Untersuchungen konnten einen Zelluntergang apoptotischer Natur unter in vivo Bedingungen bestätigen, der durch eine vorübergehende Blockade von NMDA - Rezeptoren im sich entwickelnden Gehirn von Ratten ausgelöst wird. Diese durch NMDA – Antagonisten getriggerte Apoptose zeigte ein für jede Hirnregion individuelles Vulnerabilitätsfenster, welches sich mit der Phase der Synaptogenese und des schnellen Hirnwachstums deckt (Ikonomidou et al. 1999; Olney et al. 2004). Insbesondere die Basalganglien und der Hypothalamus scheinen besonders früh in der Entwicklung anfällig zu sein gegenüber der neurotoxischen Wirkung der Antiepileptika.

Eine Aktivierung durch Agonisten an GABA_A – Rezeptoren wie beispielsweise Vertreter der Benzodiazepine und Barbiturate können eine analoge apoptotische Neurodegeneration beim unreifen Gehirn herbeiführen (Ikonomidou et al. 2000; Olney et al. 2000).

Untersuchungen zu den Antiepileptika Valproat und Phenytoin lassen den Schluss zu, dass auch diese Natriumkanalblocker in der Lage sind, im sich entwickelnden Gehirn einen apoptotischen Zelluntergang zu induzieren (Olney et al. 2002).

Eine histologisch gesicherte, Antikonvulsiva - induzierte apoptotische Neurodegeneration während der frühen Hirnentwicklung konnte auch die Arbeitsgruppe um Bittigau zeigen (Bittigau et al. 2003). Neurotrophine, die das Überleben neuronaler Zellen, das axonale Wachstum, die synaptische Plastizität und die Neuritenausbreitung regulieren (Lykissas et al. 2007), werden nach einer pränatalen Antiepileptikaexposition vermindert exprimiert. Ein reduzierter Aktivitätsgrad führt zu einem Ungleichgewicht zwischen protektiven und nicht – protektiven Mechanismen im unreifen Gehirn (Hansen et al. 2004). Die Regionen des Nucleus caudatus, des Putamen, des Thalamus, des Hypothalamus und kortikale Anteile scheinen davon besonders betroffen zu sein. Aber auch in Bereichen des medialen Septums, des Nucleus accumbens, Subiculus, Globus Pallidum, des piriformen und entorhinalen Kortex, der Amygdala und im

frontoparietalen und retrosplenialen Kortex lassen sich degenerative Phänomene identifizieren (Bittigau et al. 2003).

Durch Modulatoren an den GABA – und NMDA – Rezeptoren, wie es die Antiepileptika sind, kann es somit zu einer Beeinflussung neuronaler Entwicklungsprozesse kommen. Beeinträchtigungen in zahlreichen neurologischen Fähigkeiten wie dem räumlichen Denken, der visuellen Plastizität, Lernprozessen und der Gedächtnisleistung können das Resultat sein (Fagiolini et al. 2004; Mongillo et al. 2003; Represa et al. 2005; Rudolph et al. 2004; Seabrook et al. 1997).

Das Wissen über mögliche neurotoxische Effekte hinsichtlich der neuen Generation der Antiepileptika ist noch recht begrenzt. Für die Antikonvulsiva Topiramate, Levetiracetam und Gabapentin konnte in tierexperimentellen Arbeiten gezeigt werden, dass unter therapeutischen Dosierungen ein neurotoxischer Effekt ausbleibt (Cilio et al. 2001; Manthey et al. 2005; Zhao et al. 2005).

Dagegen kam es unter der Therapie mit Vigabatrin zu einer Abnahme des Geburtsgewichtes und deutlichen Zunahme der zerebralen GABA - Konzentration (Lombardo et al. 2005). Diskutiert wird, ob beide Aspekte eine Erklärung für eine Beeinflussung der Entwicklung neuronaler Verbindungen und der Plastizität des neuronalen Netzwerkes liefern könnten.

3.3.3 Sind tierexperimentelle Daten auf den Menschen übertragbar?

Es hat den Anschein, dass während des Entwicklungsabschnittes der „brain growth spurt“ – Phase, eine besonders hohe Empfindlichkeit der Nervenzellen gegenüber externen Einflüssen zu beobachten ist. Eine Unterdrückung der synaptischen Übertragung durch eine Blockade der glutamatergen NMDA - Rezeptoren oder Aktivierung der GABA - Rezeptoren in diesem Zeitfenster können Auslöser für eine apoptotische Neurodegeneration sein (Ikonomidou et al. 2000; Ikonomidou et al. 1999; Manent et al. 2005; Manent et al. 2007; Olney et al. 2000; Olney et al. 2004). Die resultierende exzessive Reduzierung der neuronalen Aktivität scheint ein Signal für ein sich in der Entwicklung befindendes Neuron darzustellen, in einen apoptotischen Zelltod überzugehen. Im Erwachsenenalter finden sich infolge dieser Neurotoxizität in der pränatalen Phase Hirnareale mit einer geringeren neuronalen Dichte. Anfällige Bereiche

dieses neuronalen Unterganges stehen in den Hirnregionen wie der des Nucleus caudatus, des Putamen, des Thalamus, des Hypothalamus und kortikaler Zonen im Vordergrund der Beobachtungen (Bittigau et al. 2002). Erkennbar ist auch, dass dieser proapoptotische Effekt einer pränatalen Antiepileptikaexposition die verschiedenen Areale zu unterschiedlichen Zeiten schädigt, beziehungsweise dass die Anfälligkeit der einzelnen Hirnregionen zeitlich variiert (Ikonomidou et al. 2000; Ikonomidou et al. 1999). Dies resultiert in unterschiedlichen morphologischen Verteilungsmustern der neuronalen Zellschädigung abhängig vom Zeitpunkt der Einwirkung (Bittigau et al. 2002). Die späte Fetalperiode scheint für einen apoptotischen Zelluntergang in subkortikalen Strukturen im Bereich des Nucleus caudatus, des Hypothalamus, des Putamen und des Thalamus ein besonders anfälliges Zeitfenster zu sein. Postnatal (3. bis 5. Tag) können insbesondere kortikale Bereiche beeinflusst werden.

Die Zulässigkeit einer Vergleichbarkeit der tierexperimentellen Daten anhand der vergleichbaren ontogenetischen Phasen am Ratten- und Mausmodell mit den Vorgängen im menschlichen Gehirn konnte gezeigt werden (Bayer et al. 1993). Demzufolge repräsentieren die zuvor genannten Ergebnisse tierexperimenteller Arbeiten mögliche Mechanismen, die eine durch eine intrauterine Antiepileptikaexposition induzierte neuronale Apoptose erklären könnten. Die Übertragung der tierexperimentellen Ergebnisse auf den Menschen lässt die Vermutung zu, dass die unter einer pränatalen Antiepileptikaexposition beobachteten Verminderungen der kognitiven Leistung im Erwachsenenalter zum Teil Folge morphologischer Veränderungen innerhalb der grauen Hirnsubstanz sein könnten. Diese möglicherweise mittels bildgebender Verfahren untersucht werden können.

4 Bildgebung

Mit der Einführung moderner nicht-invasiver bildgebender Verfahren wie der Computertomografie (CT) Ende der siebziger Jahre, gefolgt von der Magnetresonanztomografie (MRT), der Positronen-Emissionstomografie (PET), der Single-Photon-Emissionscomputertomografie (SPECT), der Magnetresonanztomografie (MRS) und der funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRT) erweiterte sich der Wissensstand über die Pathogenese, Diagnostik und

Verlaufsbeurteilung vieler neurodegenerativer Erkrankungen wie Parkinsonsyndrome, Demenzen, Cluster Kopfschmerz, Schlafstörungen und Dystonien.

An die Bildgebung zur Erfassung regionaler, zerebraler, morphologischer Veränderungen sind hohe Erwartungen hinsichtlich der hohen Aussagekraft der gewonnenen Datenanalyse gebunden. Eine präzise quantitative Registrierung der Zielstrukturen ist essentiell für die Berechnung der interindividuellen unterschiedlichen Größen des gesamten Gehirns. Um subtile Unterschiede innerhalb zerebraler Strukturen zu identifizieren, wird eine hohe Datenqualität des bildgebenden Verfahrens erwartet. Gewünschtes Resultat ist die Abgrenzbarkeit pathologischer Befunde gegenüber Normvarianten. Anhand einer anschließenden statistischen Analyse kann eine objektive, quantitative und zuverlässige Aussage erfolgen, die jederzeit reproduzierbar ist.

Zur Unterscheidung verschiedener Gewebetypen werden beim CT die einzelnen Schwächungskoeffizienten zur Bestimmung der Gewebedichte herangezogen. Beim MRT werden Bildkontraste aus verschiedenen Parametern (Protonendichte, Relaxationszeiten) erzeugt. Damit erweitert die MRT-Technik die diagnostischen Möglichkeiten und es können auch Gewebe visuell voneinander getrennt werden, die in der CT ähnliche Hounsfield-Einheiten (Elektronendichte aus den Absorptionskoeffizienten) aufweisen. Das MRT ermöglicht mit seinem ausgezeichneten Gewebekontrast und seiner guten räumlichen Auflösung eine computergestützte Analyse zur Entdeckung pathologischer und struktureller Veränderungen im Gehirn (George et al. 1995). Insbesondere 3D-Gradienten-Echo-Sequenzen (Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo MP-RAGE) liefern einen guten Kontrast, der eine Trennung der Hirnstruktur in einzelne Gyri und Sulci anhand unterschiedlicher Bildkontraste erlaubt. Erst diese konkrete Unterscheidung ermöglicht eine in vivo Messung des Gehirnvolumens.

Der Einsatz eines Magnetfeldes bietet einen zusätzlichen Vorteil der MRT im Vergleich zum Gebrauch von Röntgenstrahlung bei der CT als bildgebendes Verfahren, bei dem die Probanden einer zusätzlichen Schädigung ausgesetzt wären.

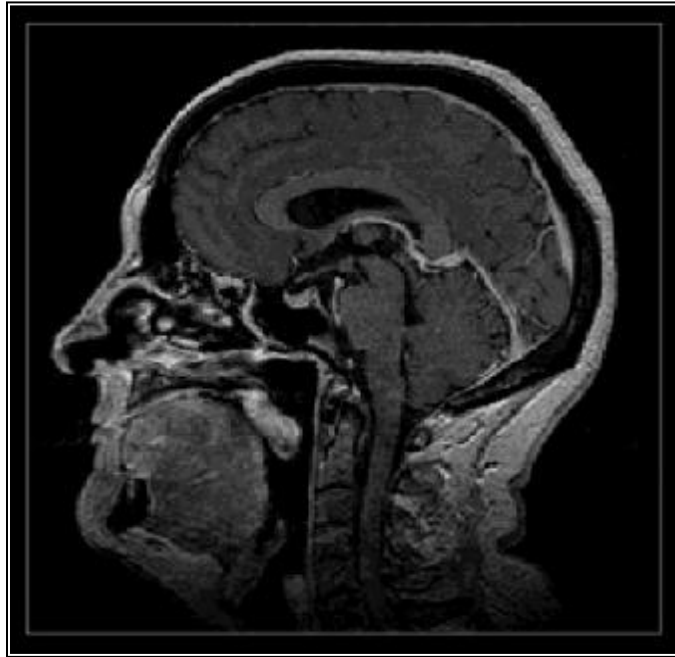


Abbildung 6: Darstellung des menschlichen Gehirns in einem T1-gewichteten sagittalen Schnittbild mittels MP-RAGE 3D-Sequenz

Zur Charakterisierung zerebraler Volumenveränderungen sind manuelle volumetrische Verfahren wie die „region-of-interest (ROI)“ - basierende und die volume-of-interest (VOI) - basierende Methode bekannt. Diese visuellen Analyseverfahren sind subjektiv und stark abhängig von der Aufmerksamkeit und Erfahrung des Untersuchers und verlangen einen hohen Messaufwand. Ihre Aussagekraft ist hinsichtlich kleinster Strukturveränderungen stark eingeschränkt (Juottonen et al. 1999).

Um objektiv regionale Vergleiche zwischen Gehirnen von Gruppen mit mehreren Probanden zu vollziehen und dabei externe (Kopfposition, Orientierung) und interne (Gehirngröße und Gestalt) Faktoren zu berücksichtigen, finden mehrere Verfahren Anwendung. Dazu zählen die Voxel-basierte Morphometrie VBM, die Deformations-basierte Morphometrie DBM und die Tensor-basierte Morphometrie TBM. Die Übertragung der einzelnen Probandengehirne auf eine Art Wahrscheinlichkeits-Vorlage, welche als Standardgehirn fungiert, veranschaulicht strukturelle Abweichungen und regionale Besonderheiten und ermöglicht die Vergleichbarkeit mehrerer Bilder untereinander. Der grobe Unterschied zwischen diesen Techniken liegt innerhalb der verwendeten „Normalisierung“, das heißt den erlangten Parametern zur Übertragung auf die Matrize. Die Informationen, die aus den Normalisierungsparametern gewonnen

werden, dienen den unterschiedlichen Techniken zur quantitativen Analyse. Von diesen Varianten stellt die Methode der VBM einen unabhängigen Prozess zur Identifizierung neuroanatomisch unterschiedlicher Areale dar. Dies geschieht durch den direkten Vergleich von einzelnen Voxeln (digitale Volumenelementen/ Bildpunkten) und derer lokalen Konzentration grauer Hirnmasse zwischen zwei Probandengruppen (Ashburner et al. 2000). Vorteilhaft ist dabei, dass sie zum einen eine Betrachtung des gesamten Gehirnes zulässt und zum anderen aber gleichzeitig eine Differenzierung der grauen und weißen Hirnsubstanz erlaubt.

Automatisierte Algorithmen transformieren jedes Gehirn in einen standardisierten Raum zur Varianzanalyse der einzelnen Voxel. Eine strukturelle Abweichung kann dadurch in jedem Voxel des Gehirns nachgewiesen werden, anstatt nur in einer kompakten vorgegebenen zerebralen Struktur. Alterationen im zerebralen Aufbau können somit nicht übersehen werden. In einem Voxel können unterschiedliche Gewebearten auftreten und können dann nicht eindeutig einem Gewebe zugeordnet werden. So genannte Partialvolumeneffekte werden vermieden, was sich in einer hohen Sensitivität dieser Methode widerspiegelt.

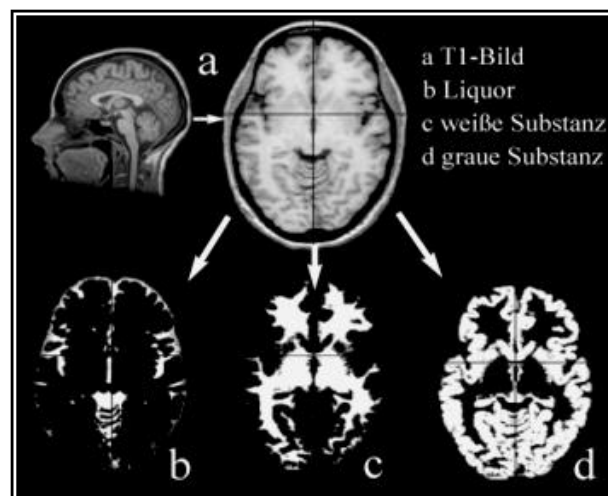


Abbildung 7: obere Bildreihe: Hochauflöster T1-gewichteter 3D-Datensatz mit einer sagittalen und axiale Schichtung (a); untere Bildreihe: Segmentierung der axialen Schicht in Liquor (b), weiße Substanz (c) (Marklager) und graue Substanz (d)

Essentiell ist die Differenzierung von grauer, nervenzellhaltiger und weißer, nervenfaserführenden Substanz sowie der zerebrospinalen Flüssigkeit am gesamten menschlichen Gehirn. Die Methodik der VBM erlaubt nach erfolgter Segmentierung eine Aussage über die Verteilung von grauer oder weißer Hirnsubstanz in jedem Voxel

(Bildpunkt) anhand einer Kontrastabstufung einzelner Graustufen, ohne ein vorheriges Wissen über deren Zugehörigkeit zu einem bestimmten Areal.

Eine zusätzliche Bestimmung der so genannten Brain Parenchymal Fraction BPF, erlaubt als quantitativer Parameter eine Bestimmung des Umfanges der globalen zerebralen Atrophie.

Eine Kontrastmittelgabe ist nicht erforderlich, so dass den teilnehmenden Probanden nur geringe Unannehmlichkeiten aufgrund der Durchführung der MRT-Untersuchung (zeitlicher Aufwand, Lärmbelastung) entstehen.

Die zur Ausführung der VBM-Methodik notwendige Software ist frei und kostenlos zugänglich (www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm). Ein MRT Scanner und ein Computer als benötigte technische Ausrüstung zählen in vielen Krankenhäusern zur Standardausstattung und ermöglichen eine kostenüberschaubare Analyse.

Aufgrund der aufgeführten Vorteile und Unbeeinflussbarkeit der Methodik der VBM durch den Untersucher ermöglicht sie innerhalb mehrerer Vergleichskollektive eine umfassende, objektive, systematische Erfassung morphologischer neuroanatomischer Unterschiede, die das gesamte Hirn miteinbeziehen. Dies konnte bereits im Zusammenhang wissenschaftlicher Fragestellungen anhand zahlreicher Erkrankungen in der Vergangenheit gezeigt werden: Restless-Leg-Syndrom (Etgen et al. 2005), amyotrophe Lateralsklerose ALS (Kassubek et al. 2005b), Huntingtonerkrankung (Kassubek et al. 2005a), Schizophrenie (Kubicki et al. 2002; Wright et al. 1995), Temporallappenepilepsie (Bernasconi et al. 2004) und juvenile myoklonische Epilepsie (Tae et al. 2006), um nur einen kleinen Teil zu nennen.

Anhand dieser Gegebenheiten stellt VBM für uns die Methode der Wahl dar. Mittels VBM sollen globale hirnvolumetrische Unterschiede der grauen Hirnsubstanz nach einer pränatalen Antiepileptikaexposition im Rahmen einer Querschnittsstudie untersucht werden.

4.1 Bezug der VBM zur klinischen Fragestellung der Volumenminderung

Die Komplexität eines Gehirns zeichnet sich durch die Anzahl und Größe der Neurone aus. In der Klinik wird im Zusammenhang mit neurodegenerativen Erkrankungen

meistens der Begriff der Atrophie benutzt. Dass die VBM - Methode zur Detektierung einer Volumenminderung im Sinne einer Atrophie geeignet ist, bestätigen zahlreiche vorausgegangene Untersuchungen: amyotrophe Lateralsklerose ALS (Kassubek et al. 2005b), Huntingtonische Erkrankung (Kassubek et al. 2004; Kassubek et al. 2005a), Alzheimer Erkrankungen und Parkinsonsyndrome (Cordato et al. 2005; Nagano-Saito et al. 2005). In diesen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen einem erkrankungsspezifischen Muster in Bezug auf einen Volumenverlust der grauen Hirnsubstanz und der neuropathologisch registrierbaren Degeneration festgestellt werden. Dass es eine Korrelation zwischen Intelligenz und Volumen der grauen Hirnsubstanz gibt, konnte Wilke et al. im Rahmen einer klinischen Studie an einer gesunden pädiatrischen Probandengruppe mittels Anwendung der VBM zeigen (Wilke et al. 2003).

5 Zusammenfassung

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass ein verhaltensteratogenes Potential von einer pränatalen Antiepileptikaexposition ausgeht. Dies schließt eine erhöhte Fehlbildungsrate und eine mentale Entwicklungsbeeinträchtigung ein. Obwohl das Ursachenspektrum für eine ungünstige kindliche Entwicklung bei einer mütterlichen Epilepsie multifaktoriell ist (epileptischer Anfall während der Schwangerschaft, antikonvulsive Therapie, genetische und sozioökonomische Faktoren), scheint die antikonvulsive Therapie die Hauptrolle zu spielen. Dies wird dadurch verdeutlicht, dass Kinder, die von Müttern mit einer Epilepsie unter einer Antiepileptikaeinnahme geboren wurden, einen geringeren IQ-Wert aufweisen im Vergleich zu Nachkommen, deren Mütter zwar an einer Epilepsie leiden, aber während der Schwangerschaft keine Antiepileptika einnahmen (Adab et al. 2004; Gaily et al. 2004; Koch et al. 1999; Vinten et al. 2005).

Vor allem Phenytoin, Phenobarbital, Valproinsäure und eine antikonvulsive Polytherapie ergaben gehäuft Anhaltspunkte für eine verhaltensteratogene Wirkung, die bei den exponierten Kindern zu einer Einschränkung insbesondere der kognitiven/ mentalen Leistungsfähigkeiten (Intelligenz, Aufmerksamkeit, räumliches Denken, sprachliche Entwicklung) führten. Obwohl die IQ-Mittelwerte sich im Vergleich nicht übermäßig von denen der Nichtexponierten unterscheiden, lassen sich dennoch in der Gruppe der

Exponierten im Rahmen zahlreicher Studien Hinweise darauf finden, dass eine beeinträchtigte Intelligenz deutlich häufiger auftritt.

Anhand der Ergebnisse aus Studien zur Untersuchung möglicher Ursachen dieser Beeinträchtigung konnte gezeigt werden, dass morphologische und neurochemische Veränderungen mit der kognitiven Leistung zu vereinbaren sind. So scheinen kognitive Defizite Ausdruck einer zu Grunde liegenden Neuropathologie zu sein. Dabei sind Beeinflussungen der Neurotransmitter und der neuronalen Entwicklungsprozesse essentielle Parameter. Desweiteren können Antiepileptika eine neuronale Apoptose auslösen. Diese aufgetretenen strukturellen Veränderungen können als Ausgangspunkt für das Auftreten kognitiver Entwicklungsdefizite bei Kindern gesehen werden.

Die zusammengetragenen Informationen weisen darauf hin, dass die Antiepileptika zu den Medikamenten gehören, deren Indikationsstellung einer besonderen Sorgfalt bedarf.

5.1 Fragestellung

Bisher lässt sich in der Literatur kein Hinweis dafür finden, dass strukturelle Veränderungen unter einer pränatalen Antiepileptikaexposition mittels bildgebender Verfahren dokumentiert und bestätigt worden sind. Somit leiten sich aus dem Stand der Forschung wesentliche Ziele dieser Arbeit ab.

Diese Arbeit soll Erkenntnisse liefern, die die Haupthypothese, dass eine pränatale Antiepileptikaexposition zu einer Volumenminderung der grauen Substanz führt, bestätigen und bekräftigen. Bezug soll dabei sowohl auf regionale als auch globale Änderungen der Topographie der grauen Substanz und ausgesuchter Areale genommen werden. Untersucht werden Probanden, die pränatal einer Mono- oder Polytherapie mit Antiepileptika ausgesetzt waren, im Vergleich zu nicht exponierten Probanden.

Ein Einfluss der Antiepileptika auf die frühe neuronale Entwicklung im Sinne eines Verlustes unreifer Nervenzellen unter einer Antiepileptikaexposition, wäre somit nicht nur auf tierexperimentelle Arbeiten (Siehe Abschnitt 3.3.) beschränkt, sondern auch auf das menschliche Gehirn übertragbar. Die hirnmorphometrische Untersuchung wird mit Hilfe des optimierten Protokolls der Voxel-basierten Morphometrie, oVBM, bestimmt und die inzwischen erwachsenen Probanden der Berliner Studie und die dazugehörige Kontrollgruppe dahingehend untersucht. Psychometrische Daten der Probanden

werden erhoben und ihre Korrelation zu den gemessenen zerebralen Volumenveränderungen untersucht. Laut unserem Kenntnisstand beinhaltet unsere Studie die erste Anwendung der oVBM zur Darstellung globaler und regionaler Differenzen bei Menschen, die intrauterin einer Antiepileptikatherapie ausgesetzt waren und Beeinträchtigungen in ihrer kognitiven Leistung aufweisen.

Wie aus den tierexperimentellen Vorarbeiten ersichtlich, fällt ein besonderes Augenmerk auf die Regionen des Thalamus, Hypothalamus, Putamen, Nucleus caudatus und Hippocampus (Bittigau et al. 2002). Auch die weiße Hirnsubstanz und die Zerebrospinalflüssigkeit werden in die Betrachtungen miteinbezogen, um eine umfassende Aussage über hirnmorphologische Veränderungen bedingt durch eine pränatale Antiepileptikaexposition treffen zu können.

6 Methode

6.1 Rekrutierung und Untersuchungsvorbereitung des Probandenkollektivs

Die Erlaubnis zur Durchführung unserer Studie wurde durch die Ethikkommission der Humboldt-Universität zu Berlin erteilt.

Aus dem Adressenpool der vorbeschriebenen Berliner Studie von Koch et al. (Siehe Abschnitt 2.6.3.), bei der Kinder und Jugendliche nach vorausgegangener pränataler Antiepileptikaexposition longitudinal untersucht wurden, konnten insgesamt 37 Patienten zur Teilnahme an unserer Studie eingeladen werden. Aus diesem Gesamtkollektiv setzten sich sowohl unsere exponierten als auch Kontrollprobanden zusammen. Eine größere Fallzahl konnte nicht erreicht werden, da einige Probanden aus zeitlichen oder Wohnorts-bedingten Gründen keinen unserer zahlreichen Termine wahrnehmen konnten.

Vor Beginn der Magnetresonanztomographie MRT – Messung wurde jedem der 37 Probanden die nachfolgende Untersuchungsmethodik umfassend erläutert und über mögliche Risiken aufgeklärt. Dabei eventuell aufkommende Fragen wurden umgehend beantwortet. Jedem Studienteilnehmer wurden eine Patienteninformation und eine Einverständniserklärung ausgehändigt. Erst nach erfolgter Unterzeichnung der Einverständniserklärung wurde die MRT – Untersuchung durchgeführt. Alle Probanden erhielten eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 50 Euro nach Beendigung der Untersuchung und quittierten dies. Aufgrund der unterschiedlichen Ausprägung der kognitiven Beeinträchtigung einiger Studienteilnehmer in der Antiepileptika - exponierten Gruppe erfolgte die Abhandlung der Formalitäten mit Einbeziehung der jeweiligen Betreuungsperson beziehungsweise des jeweiligen Erziehungsberechtigten/ Vormundes. Die Volljährigkeit der anderen Probanden erforderte diesen Schritt nicht. Alle 37 Probanden erklärten sich schriftlich bereit, an den Messungen teilzunehmen und ließen diese vollständig und ohne Unterbrechung durchführen.

Eine Beeinflussung durch klinische Störfaktoren wie Anzeichen beziehungsweise Symptome einer neurologischen oder psychiatrischen Erkrankung waren zum Zeitpunkt der Bildgebung bei keinem der Probanden zu eruieren.

Der MRT – Datensatz eines Kontrollprobanden musste nach erfolgter Untersuchung aus der Studie ausgeschlossen werden, da sich eine unbekannte Raumforderung in der linken Hemisphäre darstellte. Eine Weiterbetreuung und Anbindung durch die Neurologie und Neurochirurgie wurde umgehend organisiert. Verblieben ist ein Probandenkollektiv von insgesamt 36 Teilnehmern, das sich aus zwei gleichgroßen Gruppen zusammensetzte.

6.2 Zusammensetzung des Probandenkollektivs

Das Probandenkollektiv unserer Studie setzte sich wie folgt zusammen. Insgesamt nahmen 36 Menschen teil, die sich in eine Gruppe mit 18 PAE-Probanden (pränatale Antiepileptikaexposition) und einer Kontrollgruppe aus 18 Teilnehmern ohne intrauterine Antiepileptikaexposition aufschlüsselten.

	PAE – pränatale Antiepileptikaexposition	Kontrollgruppe (keine pränatale Antiepileptikaexposition)	Gesamt
Teilnehmeranzahl	18	18	36

Tabelle 3: Anzahl der Studienteilnehmer mit Unterteilung in die exponierte Gruppe (PAE) und die Kontrollgruppe. Insgesamt 36.

Bei der sorgfältigen Zusammenstellung beider Gruppen wurde auf eine möglichst große Übereinstimmung in Bezug auf das Lebensalter und das Geschlecht geachtet (Friston K.J. 1995b).

Hinsichtlich des Alters ($t=0.936$, nicht signifikant, Student's t-Test) unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant. Das durchschnittliche Alter der exponierten Versuchspersonen betrug 23,89 Jahre und lag im Bereich von 21 bis 29 Jahren mit einer Standardabweichung von 2,246 Jahren. Bei der Gruppe der Kontrollprobanden zeigte sich innerhalb der Altersspanne von 21 – 27 Jahren ein Durchschnittsalter von 23,56 Jahren, mit einer Standardabweichung von 1,617 Jahren.

	Altersverteilung	Standardabweichung
PAE- Exponierte Probanden	23,89 Jahre (21-29)	2,246
Kontrollgruppe	23,56 Jahre (21-27)	1,617

Tabelle 4: Altersverteilung und Standardabweichung der Studienteilnehmer unterteilt in exponierte Probanden und Kontrollgruppe

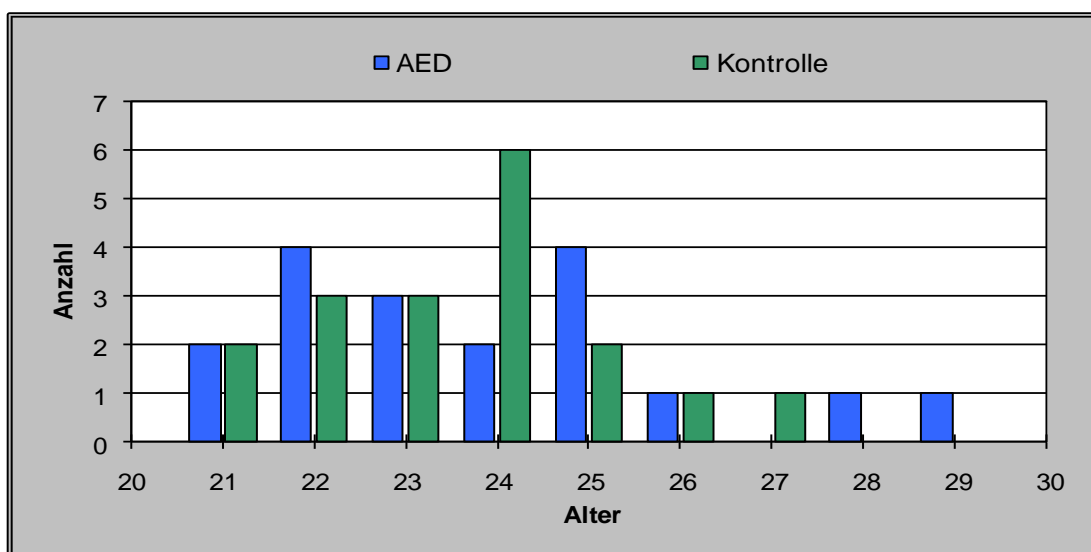


Abbildung 8: Darstellung der Altersverteilung in beiden Studiengruppen.

11 Teilnehmer der exponierten Patientengruppe waren weiblich, 7 männlich. Innerhalb der Kontrollgruppe zeigte sich ein Verhältnis von 10 weiblichen Studienteilnehmern zu 8 männlichen Probanden. Hinsichtlich der Geschlechterverteilung zeigten die beiden Gruppen untereinander keinen signifikanten Unterschied ($\chi^2 = 0.1143$, nicht signifikant, χ^2 -Test).

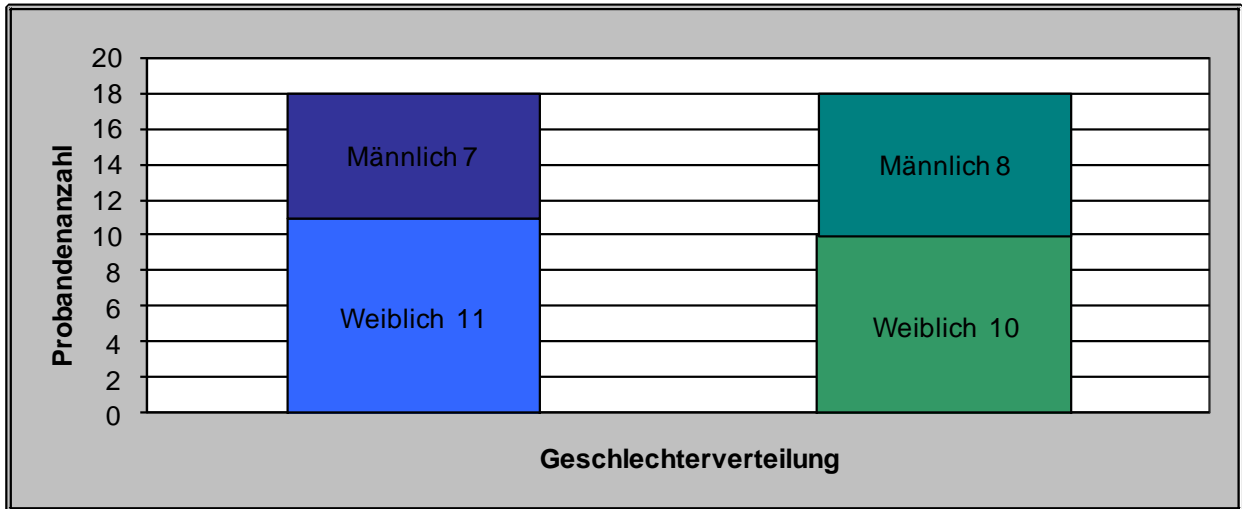


Abbildung 9: Darstellung der Geschlechterverteilung zwischen der Gruppe der exponierten Probanden (PAE) linker Block und der Kontrollgruppe rechter Block.

Bei der Untersuchung der kognitiven Leistungen im Rahmen eines Wechsler Intelligenztests (HAWIK-R beziehungsweise HAWI-R) konnte im Gegensatz zur Kontrollgruppe eine signifikante Verminderung der mittleren IQ - Werte innerhalb der exponierten Studienteilnehmer gezeigt werden ($t=6.724$, $p<0.01$; Student's t-Test).

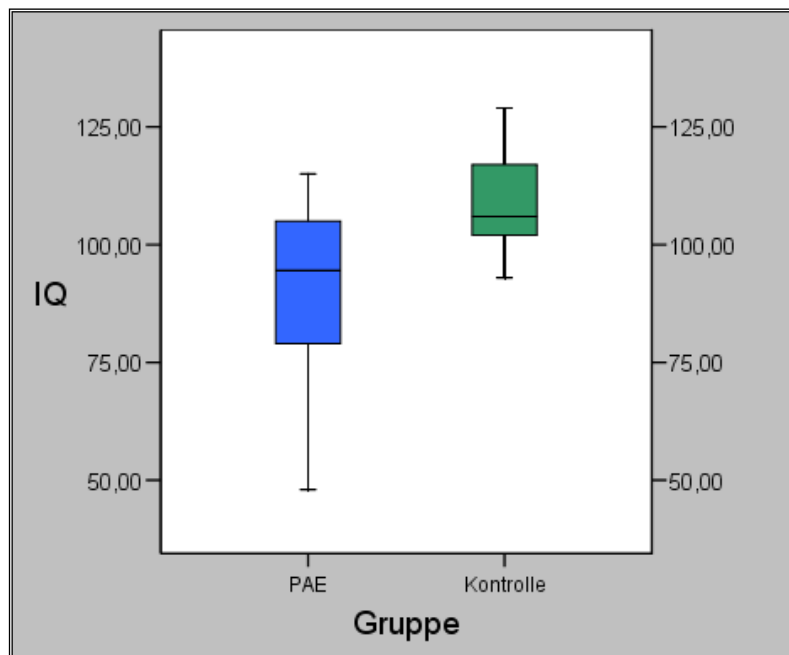


Abbildung 10: Darstellung des signifikanten Unterschiedes der mittleren IQ-Werte im Rahmen eines Hamburger Wechsler Testes zwischen der Gruppe der exponierten Probanden (PAE) und der Kontrollgruppe.

Hinsichtlich der Exposition der Antiepileptika während der Schwangerschaft in der Gruppe der PAE - Versuchspersonen zeigte sich ein vielfältiges Bild. 8 Probanden waren einer Monotherapie und die restlichen 10 Teilnehmer einer Polytherapie ausgesetzt.

Die Exposition mittels einer Monotherapie schlüsselte sich in folgendes Schema auf: 4 Probanden sahen sich einer Phenytoin-, 2 Versuchskandidaten einer Carbamazepin-, 1 Teilnehmer einer Valproat- und 1 Studienmitglied einer Primidonbehandlung im letzten Schwangerschaftsdrittel gegenübergestellt. Eine Kombination aus zwei oder mehr medikamentösen Therapieoptionen zeigte sich bei den verbleibenden 10 exponierten Versuchsteilnehmern:

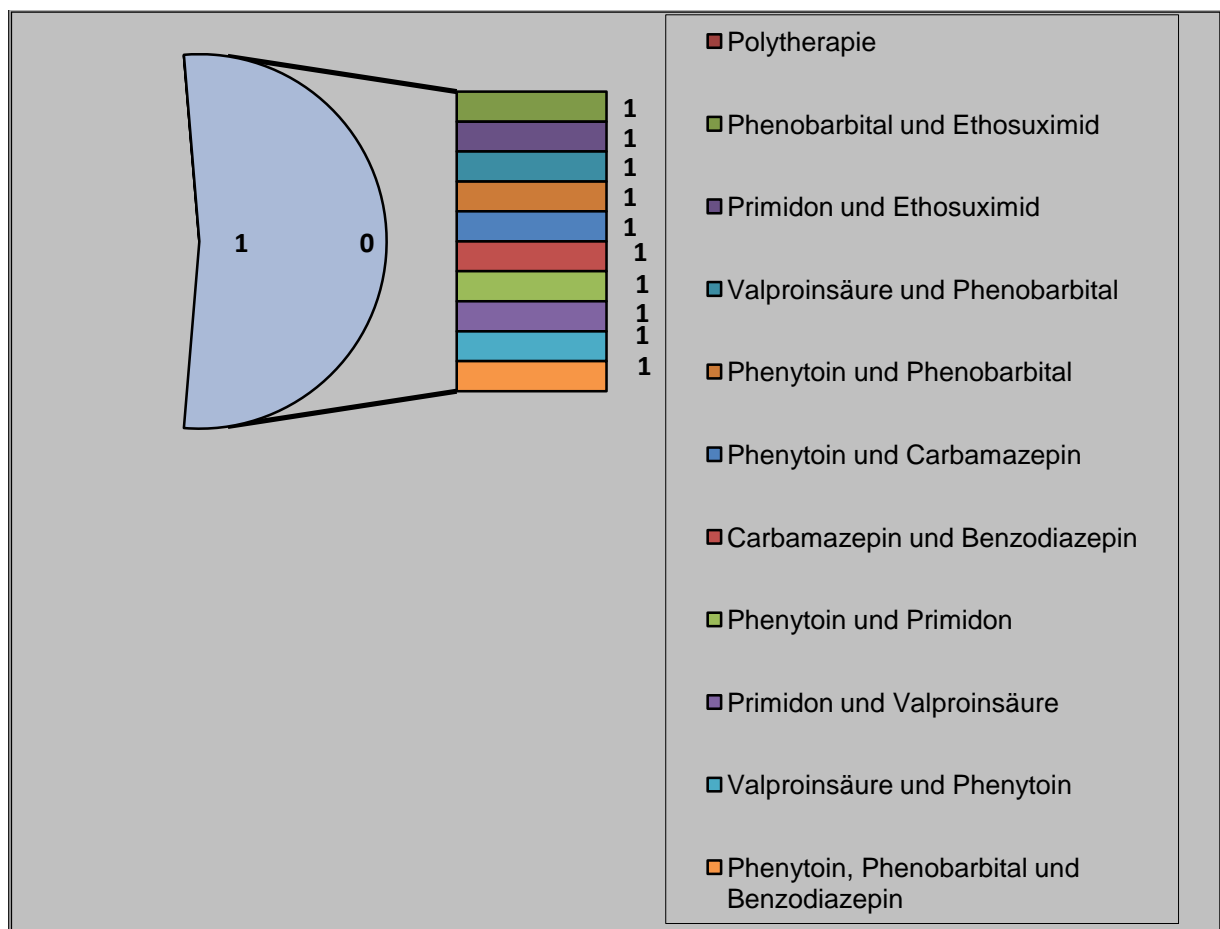


Abbildung 11: Darstellung der einzelnen Therapiekombinationen der Antiepileptika, denen 10 Probanden intrauterin exponiert waren.

Das Zeitintervall der Antiepileptikaexposition schloss in allen Fällen das letzte Trimester der Schwangerschaft mit ein.

6.3 MRT- Untersuchungen

Die MRT - Untersuchungen aller Studienteilnehmer wurden in der Abteilung für Kinderradiologie der Charité Berlin in Zusammenarbeit mit der Radiologin Frau Dr. med. I. Scheer an einem Ganzkörpertomographen mit 1.5 Tesla (General Electric Milwaukee, Wisconsin, USA) durchgeführt.



Abbildung 12: Ganzkörper-Magnetresonanztomograph mit 1,5 Tesla, Radiologie, Universitätsklinikum Charité, Campus Virchow Klinikum, Berlin, Deutschland

Ausgangspunkt zur Entdeckung möglicher cerebraler pathologischer Veränderungen stellten hochauflösende T1 - gewichtete 3D - Datensätze des gesamten Gehirns dar, die mittels einer SPGR - Spule (T1 - weighted 3D ultra fast SPOiled Gradient echo sequence) gewonnen wurden. Herkömmliche MRT-Bilder beinhalten die kortikale Dicke, abnormale Gyrierung und Sulcuskonturen, weisen jedoch eine geringe Verwischung der grauen und weißen Hirnsubstanzen an den jeweiligen Übergängen (Schnittstellen) in die andere Materie auf. Um hochqualitative MRT Datensätze zu erhalten, die eine Identifikation kleinster struktureller Abnormalitäten erlaubt, sind dreidimensionale MRT-Datensätze mit einer dünnen Teilungsgröße zu verwenden. Alle MRT - Datensätze wurden in einer sagittalen Schnittführung in einem einheitlichen Rahmen mit folgenden

Einstellungen bestimmt: 88 zip 2 Teilungen, Pulswinkel/ flip angel von 20°, Matrixgröße 256 x 256 mm², Field of View FOV 260 mm. Gewählt wurde eine Echozeit TE = 5,1 ms mit einer Repetitionszeit von TR = 11,2 ms. Die einzelnen Bildpunkte (Voxel) repräsentieren jedes für sich in allen Richtungen die gleichen Eigenschaften (isotrop) und wiesen eine Voxelgröße von 1 x 1 x 1 mm (1 mm³) auf.

Eine anschließende Pseudonymisierung der erlangten Daten vor der weiterführenden wissenschaftlichen Auswertung, soll die direkte beziehungsweise indirekte Identifizierung der teilnehmenden Probanden ausschließen.

6.4 Bildbearbeitung – Voxel-basierte Morphometrie

Vor der eigentlichen statistischen Auswertung der strukturellen MRT – Datensätze sind folgende Bildbearbeitungsschritte notwendig: räumliche Normalisierung, Hirnextraktion, Segmentierung, Modulation und Glättung (wie beschrieben in: (Ashburner et al. 2000; Ashburner et al. 2001; Good et al. 2001a; Good et al. 2001b; Good et al. 2001c; Mechelli A. 2005).

Für diese prästatistischen Bildprozessierungen und die statistische Analyse stand SPM 2, die zweite Version des Statistical Parametric Mapping (Wellcome Department of Cognitive Neurology Institute of Neurology, Queen Square, London, UK) als Software, ausgeführt in Matlab 5.3 (Mathworks Inc., Sherborn, Massachusetts, USA), zur Verfügung (Ashburner et al. 1997; Friston K.J. 1995a; Friston K.J. 1995b). Matlab 5.3 diente als integriertes, interaktives System zur Berechnung, Visualisierung und Programmierung mathematischer Daten.

Innerhalb der Weiterentwicklung der VBM - Methodik beschrieb Good et al. als Erster ein optimiertes Protokoll der VBM, oVBM. Zusätzliche Arbeitsschritte wie die Bildung eines Durchschnitts – MRT - Datensatzes aus dem eigenen Probandenkollektiv und zusätzliche Extraktionsalgorithmen ergänzen die Analyse innerhalb der VBM (Good et al. 2001a; Good et al. 2001c). Grundlegend werden die Prinzipien der VBM, wie von Ashburner und Friston beschrieben, beibehalten.

Die MRT – Bilder jedes einzelnen Probanden wurden vor den prästatistischen Prozessierungsschritten hinsichtlich möglicher Artefakte untersucht und gegebenenfalls aus der Studie ausgeschlossen. Als einheitlicher Orientierungspunkt aller MRT-Bilder,

wurde ein Fadenkreuz auf die Commissura anterior festgelegt und damit ein gemeinsamer Ausgangspunkt für die weiteren Transformationsschritte definiert.

Für die Prozessierungsschritte innerhalb der Bildbearbeitung wurden Musterdatensätze, so genannte Templates angefertigt. Zum einen wurde ein Template geschaffen, welches das gesamte Gehirn betrachtet und zum anderen wurden separate Musterdatensätze der grauen und weißen Hirnsubstanz kreiert. Als Datenpool dienten die MRT-Bilder aller 36 Studienteilnehmer. Dies diente zur Minimierung einer möglichen Beeinflussung durch den Prozessierungsschritt der räumlichen Normalisierung. Durch die Registrierung jedes Bildes in einen gleichen stereotaktischen 3D - Raum resultiert eine einheitliche starre räumliche Vorlage für die folgenden modulierenden Bearbeitungsschritte. Bevorzugt wird ein Template als Matrize aus dem eigenen Probandenkollektiv, so dass lokale Scannerbedingungen und die erkrankte Population berücksichtigt werden.

Die Original - MRT – Bilder aller 36 Probanden wurden im Rahmen einer linearen (affinen) Umwandlung einer räumlichen Normalisierung unterzogen. Dies geschah zum Ausgleich globaler individueller struktureller Variabilitäten der einzelnen Gehirne (Ashburner et al. 1999). Die zur Umwandlung verwendete lineare 12-Parameter-Basisfunktion stellte einen voreingestellten Grundparameter des SPM 2 dar, erfolgte vollautomatisiert und verlief für alle zerebralen Regionen nach dem gleichen Prinzip.

Gleichzeitig wurden Gewebewahrscheinlichkeitskarten aller drei Gewebeklassen (graue und weiße Substanz und Zerebrospinalflüssigkeit) angefertigt, anhand derer eine wahrscheinliche Zugehörigkeit jedes Voxels zu einem bestimmten Gewebekompartiment vorgenommen wurde. Gewebewahrscheinlichkeitskarten wurden ebenfalls aus dem eigenen Probandenkollektiv der Studie angefertigt.

Der nächste Schritt in der Bildbearbeitung beinhaltet eine Aufteilung der individuellen MRT - Bilder aller Studienteilnehmer in die drei Hirngewebsklassifikationen, graue (GM) und weiße (WM) Hirnsubstanz und Zerebrospinalflüssigkeit (CSF). Diese automatisierte Segmentierung der Roh-MRT-Bilder erfolgt unter Berücksichtigung zweier verschiedener Aspekte. Einerseits werden Gewebesignalintensitätswerte im Sinne eines Graustufenwertes betrachtet. Dieser veranschaulicht, ob der Schwellenwert dieses Voxels eher der grauen oder weißen Substanz oder dem Liquorraum entspricht. Zum zweiten wurde eine a priori Information anhand der Wahrscheinlichkeitskarten

miteinbezogen, mit deren Hilfe man die Verteilung der verschiedenen Hirngewebsklassifikationen berücksichtigen konnte. Dabei wird von dem Prinzip ausgegangen, dass wenn alle benachbarten Voxel der grauen Hirnsubstanz zugehörig sind, die Wahrscheinlichkeit sehr hoch ist, dass das zentral betrachtete Voxel ebenfalls die graue Hirnmasse wiedergibt (Friston K.J. 1995a). Die oben genannten Wahrscheinlichkeitspläne der grauen und weißen Hirnsubstanz und der Zerebrospinalflüssigkeit wurden dabei als Vorlagen auf die normalisierten Bilder der Studiengruppe angewandt. Ergebnis sind Datensätze, die alle drei Gewebeklassen (GM, WM, CSF) repräsentieren und für jedes Voxel die jeweilige Wahrscheinlichkeitsdazugehörigkeit verschlüsseln.

Ein weiterer automatischer Hirnextraktionsschritt wurde in diesen Teilschritt miteinbezogen, um die Bildpunkte zu entfernen, die nicht zu der zu untersuchenden Hirnstruktur zählen, wie zum Beispiel die duralen, venösen Sinus, die Kopfhaut, das kraniale Knochenmark und das Diploe, das der Substantia spongiosa des Schädeldaches entspricht. Dadurch wurde vermieden, dass Voxel mit ähnlichen Intensitäten wie der grauen Substanz beziehungsweise weißen Substanz sich in die Datenanalyse einschleichen und mitverarbeitet werden.

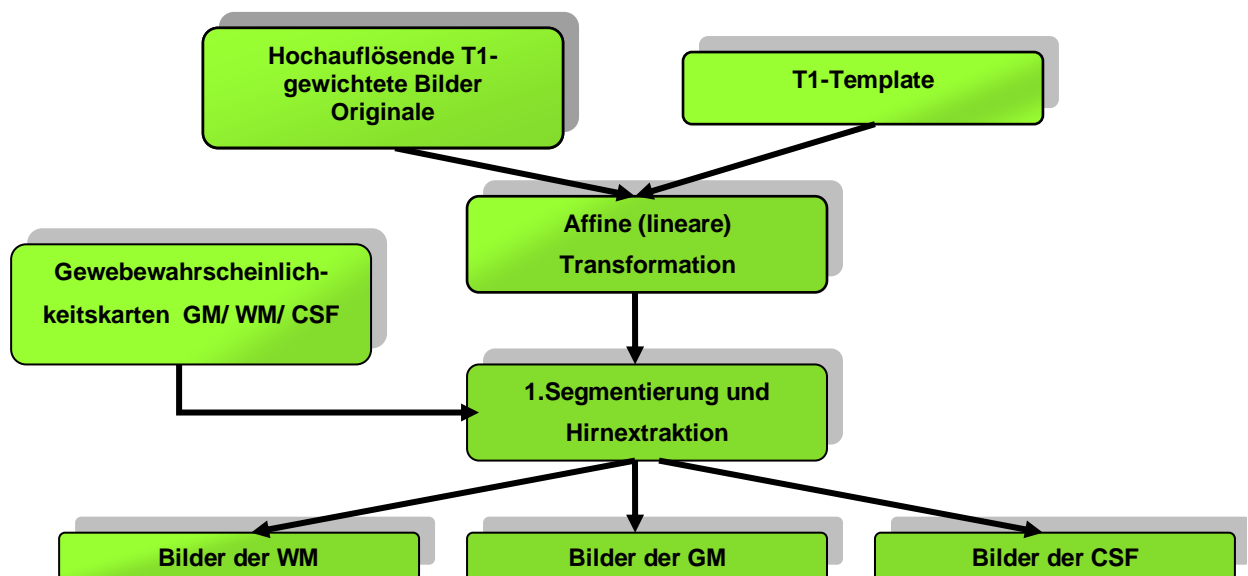


Abbildung 13: Modifizierte und ergänzte grafische Darstellung des Verlaufs des Protokolls der optimierten Voxel-basierten Morphometrie bis zum Teilschritt der Aufteilung in die drei Gewebeklassifizierungen.

Die resultierenden segmentierten Bilder wurden anschließend einer erneuten räumlichen Normalisierung unterzogen. Als Schablone dienten unsere studieneigenen Templates, zu denen jedes einzelne MRT – Strukturbild in einen standardisierten stereotaktischen Rahmen kategorisiert wurde. Dieser zweite Teilschritt der räumlichen Normalisierung basiert auf einer Kombination aus linearer und nicht - linearer Transformation. Sowohl die lineare 12 - Parameter Transformation als auch die $7 \times 8 \times 7$ nicht - lineare Basisfunktion sind eingestellte Grundparameter des SPM 2. Innerhalb dieser Transformationen erfolgte eine Korrektur zur Verringerung der Abnormitäten innerhalb der globalen Gestalt der Gehirne. Dadurch soll gesichert werden, dass der regionale Unterschied innerhalb der grauen Substanz identifiziert wird. In diesem Bearbeitungsschritt werden nur systemische Gruppenunterschiede korrigiert, lokale feinere Unterschiede innerhalb der Gyrierung werden nicht miteinbezogen.

Anschließend erfolgte eine zweite automatisierte Segmentierung der normalisierten Bilder. Involviert war ebenfalls eine Wiederholung des Schrittes zur Entfernung von Voxeln, die den zu analysierenden Gehirnanteilen nicht zugehörig sind. Diese Sicherheitsmaßnahme wurde durchgeführt, um beispielsweise Voxel an den Rändern der Gehirne zu entfernen, die in den vorherigen Prozessierungsschritten verblieben sein und die weitere Verarbeitung empfindlich stören könnten.

Beim Normalisierungsschritt nahm das Volumen bestimmter Hirnregionen an einigen Stellen zu und an anderen ab. Damit es zu keiner Verfälschung der eigentlichen Volumina innerhalb eines Voxels kommen kann, war ein weiterer Modulationsschritt erforderlich. Bei diesem wurden die Werte der grauen Substanz und der weißen Substanz, die eine bestimmte Konzentration darstellen, in einen Massewert umgeformt. Dieser Wert erlaubt im Analyseverfahren den Rückschluss auf die absolute Menge (Volumen) des jeweiligen Hirngewebes innerhalb eines Voxels. Diese Abwandlung erfolgte mittels der so genannten Jacobian Determinante, die Informationen über das lokale Stauchen, Strecken und Rotieren der Voxel verschlüsselt, wenn ein Bild zum Template räumlich normalisiert wird. Dieser Faktor leitete sich aus dem Teilschritt der räumlichen Normalisierung her (Ashburner et al. 2000).

Mit der anschließenden Glättung der normalisierten, segmentierten und modulierten Bilder erhält man normal verteilte Daten, die für die Weiterverarbeitung innerhalb der

parametrischen statistischen Analyse benötigt wurden, um auf regionale spezifische Unterschiede Rückschlüsse ziehen zu können. Verschiedene Gaussfilter (sechs bis 12 mm) können dabei Anwendung finden, je nach Abhängigkeit der zu erwartenden regionalen Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen. In unserem Studienprotokoll verwendeten wir einen Gaussfilter zur Glättung der Daten von 8 mm. Dies entspricht einem höheren Filter, da wir anhand unserer Ausgangshypothese keine genaue Lokalisation vorab eindeutig definierten, sondern das gesamte Gehirn mit in die Betrachtung integriert werden sollte. Je niedriger der Filter (bis zu 6 mm), desto höher ist die Sensitivität, aber umso niedriger die Spezifität. Als Ergebnis dieses Teilarbeitsschrittes repräsentiert jedes einzelne Voxel die lokale, durchschnittliche Konzentration der jeweiligen Gewebedichte (einem Wert zwischen null und eins) der umgebenden Region. Dies entspricht einem definierten Areal, welches das zu betrachtende Voxel umgab (Ashburner et al. 2000).

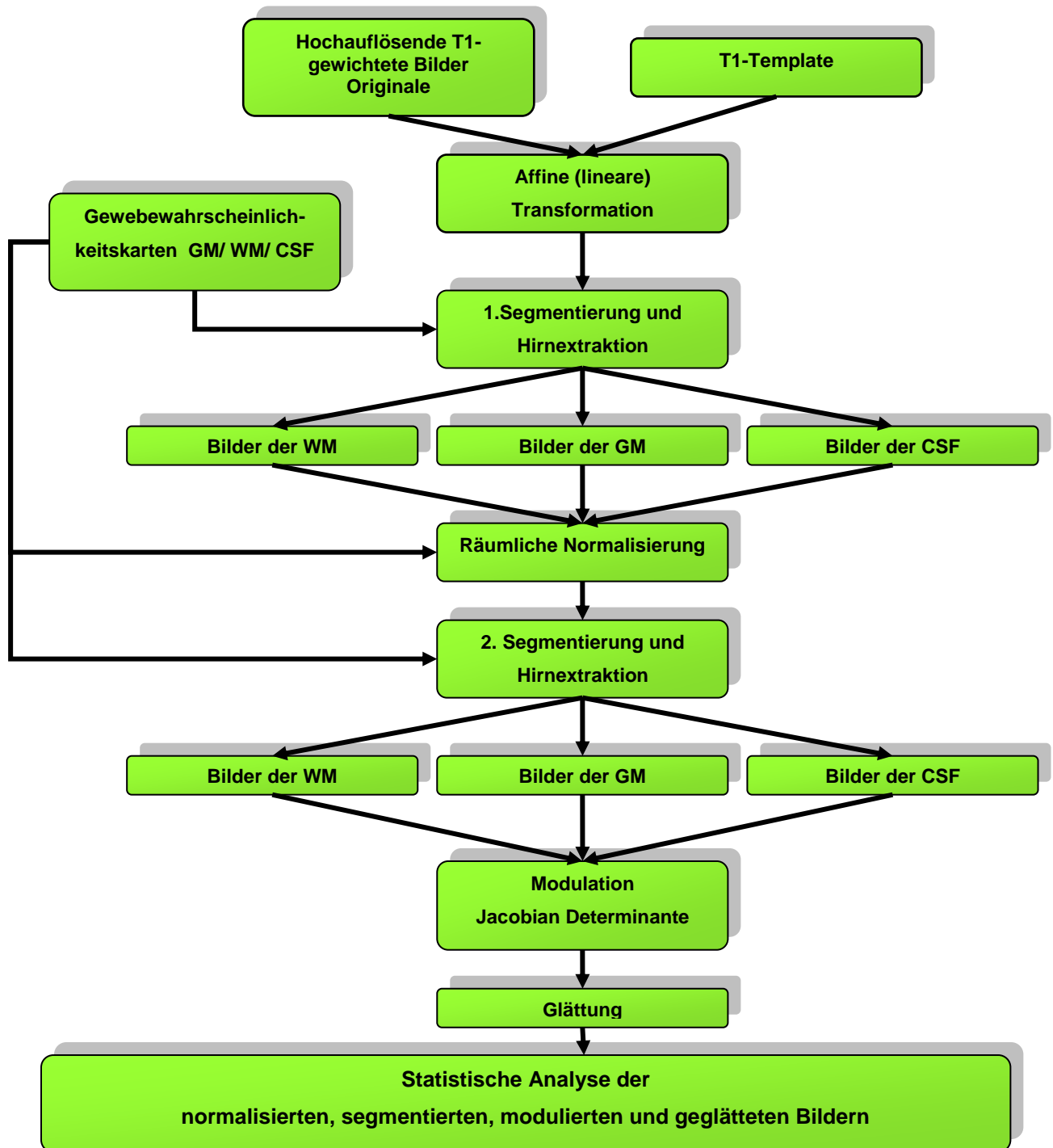


Abbildung 14: Modifizierte und ergänzte grafische Darstellung des Verlaufs des Protokolls der optimierten Voxel-basierten Morphometrie.

6.5 Statistische Analyse

Nach den Prozessierungsschritten wurden die gewonnenen Daten im Rahmen des SPM – basierten General Linear Model, einer gängigen Anwendung in der Analyse

neurologischer Bilder statistisch weiterverarbeitet und berechnet. Als Design wurde AnCova angewandt, der als statistischer Test in der Verarbeitung medizinischer Daten weit verbreitet ist. AnCova als Kovarianz - Analyse berücksichtigt zusätzliche Messwerte (Covariablen), die die Verteilung der Studiendaten beeinflussen könnten. Als Covariablen wurden in unserem Studienprotokoll das Alter der Probanden und das Pseudovolumen der grauen Hirnsubstanz, das dem Durchschnitt vom BPF, Brain Parenchym Fraction (Siehe unten), entspricht, verwendet. Die MRT - Datensätze der exponierten Probanden wurden retrospektiv mittels einer voxel-weisen Subtraktion der mittleren Dichtewerte der grauen Hirnsubstanz von der Datengrundlage der Kontrollgruppe bewertet. Innerhalb der Ergebnisdatensätze erfolgte daraufhin eine automatische Suche für lokale und globale Maxima beziehungsweise Minima. Regionale Unterschiede innerhalb der einzelnen Gewebeklassifikationen konnten so klar identifiziert werden. Gehirnareale mit einer verminderten beziehungsweise vermehrten Dichte innerhalb der grauen Substanz wurden erkannt und in Form einer statistischen parametrischen Gehirnkarte dargestellt, einem so genannten Glass brain template (Glass brain view), das sich auf unser Template bezieht. In der Erwartung einer generellen grauen Substanzminderung wurde der Schwellenwert zur Erfassung signifikanter Unterschiede zwischen Voxel Clustern mit einem Z-Score mit einem korrespondierenden p - Wert von $p < 0,001$, unkorrigiert für multiple Vergleiche, veranschlagt. Anschließend wurden die Voxel-cluster innerhalb der Areale identifiziert, die aufgrund unserer a priori Hypothese einem besonderen Augenmerk unterlagen (Nucleus lentiformis, Hypothalamus, Putamen und Pallidum beidseits). Für jedes der verbleibenden Voxelgruppen (Cluster) erfolgte eine klein - volumige Korrektur –small-volume correction SVC mit einem 10 mm Radius und einem p - Wert von $p < 0,05$, korrigiert. Diese Schwellenoptimierung führt zu einem höheren Level der Signifikanz (d.h. geringeren p-Werten) (Worsley KJ et al. 1996). Für die anderen Cluster, die nicht innerhalb der Areale mit der a priori Hypothese lokalisiert waren, wurde eine höhere Schwelle von $p < 0.05$ nach der Abgleichung für multiple Vergleiche angewandt. Alle Cluster, die die Signifikanzschwelle nach der Korrektur nicht erreicht haben, wurden nicht in die weitere Bewertung miteinbezogen.

Innerhalb der Gehirnkarte, dem Glass brain View, waren signifikante Areale eindeutig definiert und konnten aufgrund von Koordinaten differenziert werden. Die Koordinaten (x, y, z) signifikanter Regionen mit erhöhter beziehungsweise erniedrigter Konzentration

der grauen Hirnsubstanz/ Graustufenwerten wurden anschließend in ein 3D Standard Koordinaten System von Talairach und Touroux übertragen und anhand eines passenden Algorithmus präzise einer Hirnstruktur anatomisch zugeordnet (Talairach J. 1988).

Die Analyse der weißen Substanz erfolgte anhand der gleichen Abfolge der Datenprozessierung. Aufgrund der hier fehlenden a priori Hypothese auf bestimmte Areale innerhalb der weißen Hirnmasse wurde eine Schwelle der Signifikanz auf $p < 0.05$, korrigiert für multiple Vergleiche, angenommen, zur Detektion signifikanter Voxel.

6.6 BPF (brain parenchymal fraction)

Die BPF (brain parenchymal fraction) stellt eine wesentliche Komponente bei der quantitativen Messung der globalen Hirnatrophie dar. Sie charakterisiert das Verhältnis des Hirnparenchymgewebes zum gesamten intrakraniellen Volumen (Rudick et al. 2000). In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die BPF eine größen - normalisierte Quantifizierung von Hirnvolumina erlaubt und als biologischer Marker für globale Hirnatrophie beim Vergleich gleichaltriger Versuchspersonen mit neurologischen Funktionsstörungen dienen kann (Juengling et al. 2005; Kassubek et al. 2004; Kassubek et al. 2005a; Kassubek et al. 2003). Beeinflusst wird dieser Wert insbesondere durch die Größe des Gehirns, weniger durch das Geschlecht der Probanden (Kassubek et al. 2003). Die BPF wurde berechnet aus den 3D - MRT Daten anhand eines umfassenden, automatisierten und standardisierten Protokolls, wie es die Arbeitsgruppe um Herrn Kassubek in ihrer Arbeit beschrieb (Kassubek et al. 2003). Von allen Probanden wurde die BPF berechnet und der jeweiligen Gruppe zugeordnet, um eine Gegenüberstellung beider Fraktionen zu ermöglichen.

Basierend auf den Daten der normalisierten, segmentierten Bilder errechnet sich die BPF wie folgt: Teilung der Summe der korrigierten Fraktionen von GM und WM geteilt durch die Summe der korrigierten Fraktionen von GM, WM und CSF:

$$\text{BPF} = (\text{korrigierte (GM + WM)}) / (\text{korrigierte (GM + WM + CSF)}).$$

Eine Erhöhung der BPF könnte entweder eine reduzierte Anzahl von Gehirnzellen oder eine Volumenreduktion des zellulären Kompartimentes bei normaler Zellzahl bedeuten. Zu bedenken ist, dass die BPF Methode keine Unterscheidung hinsichtlich dieser

beiden Möglichkeiten erlaubt. Neuropathologische Untersuchungen lassen darauf schließen, dass eine Kombination beider Varianten ursächlich ist.

7 Ergebnisse

Lokale Unterschiede in der zerebralen Morphologie wurden anhand volumetrischer MRT-Daten durch einen voxelweisen Vergleich der Bilder der exponierten Gruppe und der Vergleichsgruppe im Sinne der optimierten Voxel-basierten Morphometrie (oVBM) analysiert. Beide Gegensätze (d.h. exponierte Gruppe > Kontrollgruppe und exponierte Gruppe < Kontrollgruppe) für den Fall einer Volumenminderung der grauen Substanz, ergaben signifikante Ergebnisse ($p < 0.001$, unkorrigiert). Eine SVC wurde unter Beachtung der Volumenminderung in den Bereichen der Basalganglien, des Hypothalamus und dem Thalamus, basierend auf unserer a priori Hypothese, nach Erhalt der ersten Ergebnisse angeschlossen.

7.1 Volumenzunahme der grauen Substanz

Eine Zunahme der grauen Hirnsubstanz zeigte sich im Temporallappen, Frontallappen und Okzipitallappen. Unter dem Bild eines multiplen, feinfleckigen Musters waren insgesamt vier kleinere Areale mit morphometrischen Veränderungen erkennbar: innerhalb der rechten Hemisphäre fanden sich lokale Maxima im inferioren temporalen Gyrus, Brodmannarea 19 (Koordinaten: -49; -64; 0) und im mittleren temporalen Gyrus, Brodmannarea 21 (Koordinaten: -55; -40; -1). Zusätzlich zeigte sich rechts hemisphäriell ein globales Maximum im Okzipitallappen (Koordinaten: -8; -81; 40). In der linken Hemisphäre beobachteten wir lokale Maxima im mittleren frontalen, präzentralen Gyrus, Brodmannarea 41 (Koordinaten: 32; -6; 64) und im superioren temporalen Gyrus, Brodmannarea 41 (Koordinaten: 31; 36; 9).

Hemisphäre	Region	Brodmannarea	Clusterkoordinaten		
			x	y	z
Rechts	Inferiorer temporaler Gyrus Temporallappen	Area 19	-49	-64	0
Rechts	Mittlerer temporaler Gyrus Temporallappen	Area 21	-55	-40	-1
Links	Mittlerer frontaler Gyrus Frontallappen	Area 6	32	-6	64
Links	Superiorer temporaler Gyrus Temporallappen	Area 41	31	36	9
Rechts	Okzipitallappen		-8	-81	40

Tabelle 5: Auflistung der Areale, die eine Dichtevermehrung der grauen Hirnsubstanz zeigen, lokal und global. Mit Einbeziehung der Zuordnung zur Hemisphäre, der jeweiligen Hirnregion, der Brodmannarea und den Talairach Koordinaten ($p < 0.001$, unkorrigiert).

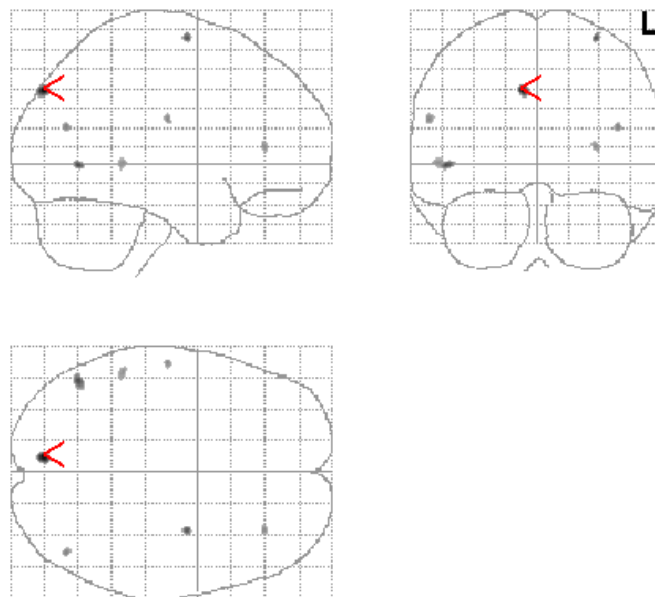


Abbildung 15: Darstellung der lokalen und globalen Maxima der Dichtevermehrung der grauen Substanz als Ergebnis des Vergleichs zwischen PAE und der Kontrollgruppe ($p < 0.00$, unkorrigiert) als eine Überlagerung des Standard „glass brain Template“ (in sagittaler, koronarer und axialer Ebene). Der rote Pfeil markiert die Region mit dem größten Z-Score.

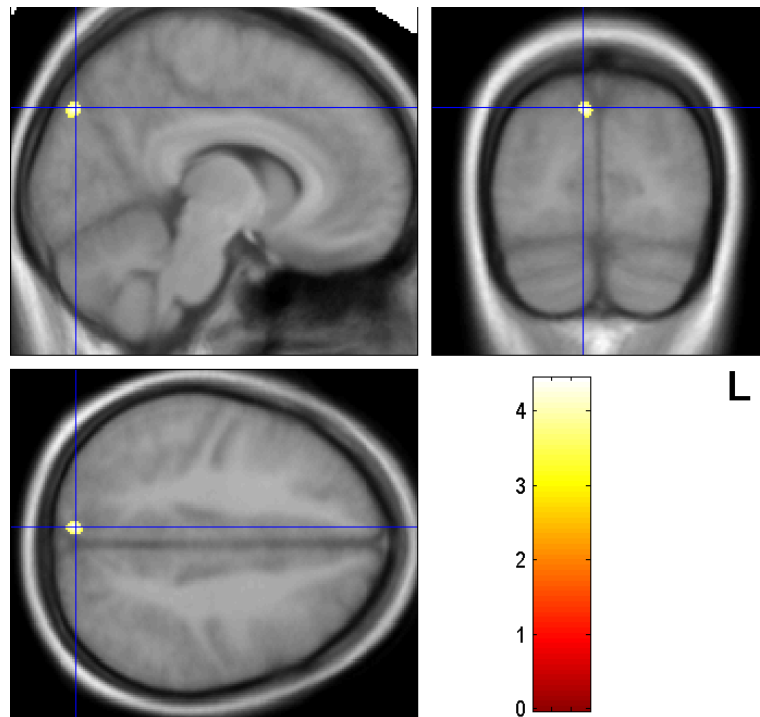


Abbildung 16: Darstellung des Areals mit dem globalen Maximum der grauen Hirnsubstanz übertragen auf unser eigenes studien-spezifisches Template anhand einer Schichtreihe in der sagittalen, koronaren und axialen Ebene. Der Wert des Z-Scores wird in einer Farbskala rechts veranschaulicht.

Diese Areale sollen hier allerdings nur deskriptiv erwähnt werden, da sie nach der SVC mit $p < 0.05$, korrigiert für multiple Vergleiche, keine Signifikanz mehr zeigten. Keines dieser Clusterareale war in den Regionen unserer a priori Hypothese lokalisiert, was zur Folge hatte, dass sie aus der weiteren Interpretation ausgeschlossen wurden.

7.2 Volumenabnahme der grauen Substanz

Nach der SVC gemäß unserer a priori Hypothese fanden sich signifikante regionale Volumenverminderung innerhalb der grauen Hirnsubstanz im Bereich des Nucleus lentiformis (Z-score: 3,20 - 3,98), im Pallidum und Putamen beidseits, sowie im Hypothalamus (Z-score: 3,40); ($p < 0.05$, korrigiert). Die Veränderungen zeigten in der linken Hemisphäre ein deutlich ausgeprägteres Bild hinsichtlich Ausdehnung und Stärke als in der rechten Gehirnhälfte.

Hemisphäre	Region	Brodmannarea	Clusterkoordinaten		
			x	y	z
Links	Nucleus lentiformis	Area 25	10	2	-5
Links	Hypothalamus		2	-12	-11
Rechts	Nucleus lentiformis		-4	3	-3
Links	Mittlerer frontaler Gyrus, Frontallappen	Area 11	45	34	-17

Tabelle 6: Auflistung der Areale, die eine Volumenverminderung der grauen Hirnsubstanz zeigen. Mit Einbeziehung der Zuordnung zur Hemisphäre, der jeweiligen Hirnregion, der Brodmannarea und den Talairach Koordinaten.

Der Cluster im Bereich des Gyrus frontalis im Frontallappen wurde nach der Korrektur für multiple Vergleiche ($p < 0.05$) als nicht signifikant angesehen.

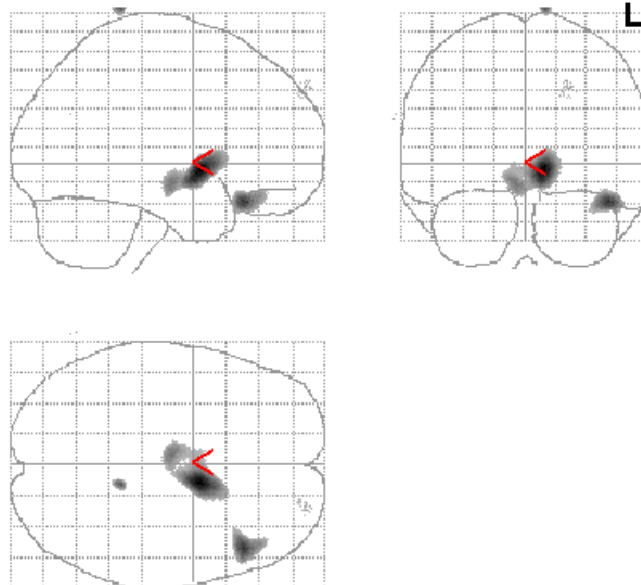


Abbildung 17: Darstellung der Volumenverminderung der grauen Substanz als Ergebnis des Vergleichs zwischen PAE und der Kontrollgruppe als eine Überlagerung des Standard „glass brain Template“ (in sagittaler, koronarer und axialer Ebene). Der rote Pfeil markiert die Region mit dem größten Z-Score.

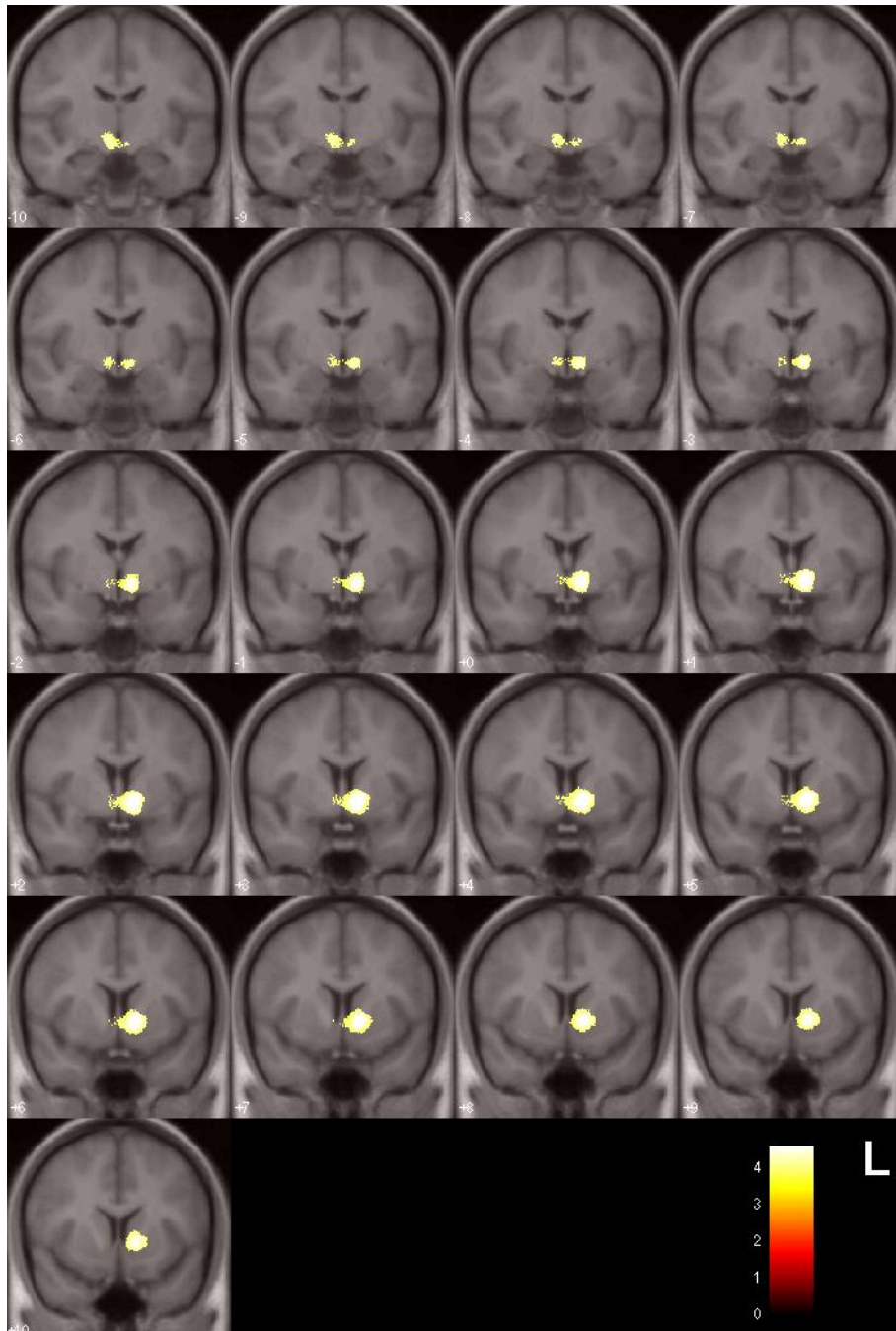


Abbildung 18: Darstellung des Areals mit der Volumenminderung der grauen Hirnsubstanz übertragen auf unser eigenes studien-spezifisches Template anhand einer Schichtreihe in der koronaren Ebene. Der Wert des Z-Scores wird in einer Farbskala rechts veranschaulicht.

7.3 Volumenzunahme der weißen Substanz

Eine Volumenzunahme der weißen Substanz zeigte sich im posterioren Cingulum, Area 31, im mittleren okzipitalen Gyrus, Area 37 und im inferioren posterioren Lappen, Area

40. Nach erfolgter SVC mit $p < 0.05$, korrigiert für multiple Vergleiche, zeigte keines dieser Areale eine Signifikanz und sie wurden deshalb aus der weiteren Betrachtung herausgenommen. Sie sollen hier nur deskriptiv erwähnt werden.

Hemisphäre	Region	Brodmannarea	Clusterkoordinaten		
			x	y	z
Rechts	Posteriore Cingulum, Okzipitallappen	Area 31	-12	-63	15
Links	Mittlerer okzipitaler Gyrus, Okzipitallappen	Area 37	40	-53	5
Rechts	Inferiorer posteriorer Lappen	Area 40	-54	-27	33

Tabelle 7: Auflistung der Areale, die eine Volumenzunahme der weißen Hirnsubstanz zeigen. Mit Einbeziehung der Zuordnung zur Hemisphäre, der jeweiligen Hirnregion, der Brodmannarea und den Talairach Koordinaten ($p < 0.001$).

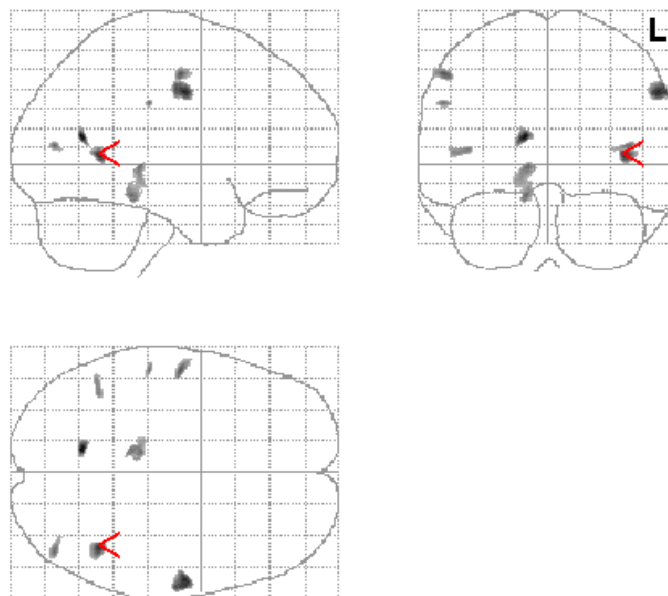


Abbildung 19: Darstellung der Volumenzunahme der weißen Substanz als Ergebnis des Vergleichs zwischen PAE und der Kontrollgruppe als eine Überlagerung des Standard „glass brain Template“ (in sagittaler, koronarer und axialer Ebene). Der rote Pfeil markiert die Region mit dem größten Z-Score, in diesem Falle entspricht dies einer Region innerhalb der Area 37, im mittleren okzipitalen Gyrus im Okzipitallappen.

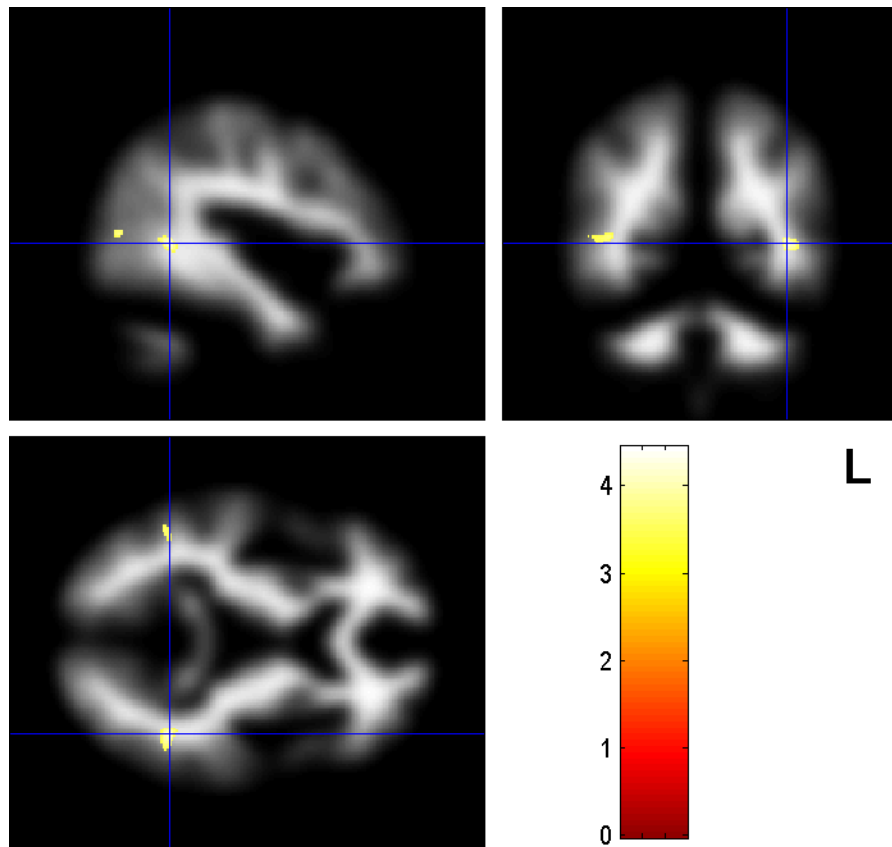


Abbildung 20: Darstellung des Areals mit der Volumenzunahme der weißen Hirnsubstanz übertragen auf unser eigenes studien-spezifisches Template anhand einer Schichtreihe in der sagittalen, koronaren und axialen Ebene. Der Wert des Z-Scores wird in einer Farbskala rechts veranschaulicht. Das Fadenkreuz markiert in diesem Falle einer Region innerhalb der Area 37, im mittleren okzipitalen Gyrus im Okzipitallappen.

7.4 Volumenabnahme der weißen Substanz

Insbesondere im Temporallappen und im Frontallappen konnten Volumenminderungen der weißen Hirnsubstanz ausgemacht werden ($p < 0.001$). In der rechten Hemisphäre zeigten sich im inferioren, temporalen Gyrus, Area 20, im superioren, temporalen Gyrus, Area 38 und im mittleren, temporalen Gyrus Cluster. Im superioren, temporalen Gyrus, Area 39, inferiore, frontale Gyrus, Area 46 und medialen, frontalen Gyrus, Area 25 präsentierten sich Volumenabnahmen der weißen Substanz.

Hemisphäre	Region	Brodmannarea	Clusterkoordinaten		
			x	y	z
Rechts	Inferiorer temporaler Gyrus Temporallappen	Area 20	-50	-12	-34
Rechts	Superiorer temporaler Gyrus Temporallappen	Area 38	-43	-1	-18
Rechts	Mittlerer temporaler Gyrus Temporallappen	Area 21	-55	-41	-1
Links	Superiorer temporaler Gyrus Grenze Parietal-/Temporallappen	Area 39	-61	-58	26
Links	Inferiorer frontaler Gyrus Frontallappen	Area 46	34	38	7
Links	Medialer frontaler Gyrus Frontallappen	Area 25	16	14	-17

Tabelle 8: Auflistung der Areale, die eine Volumenabnahme der weißen Hirnsubstanz zeigen. Mit Einbeziehung der Zuordnung zur Hemisphäre, der jeweiligen Hirnregion, der Brodmannarea und den Talairach Koordinaten ($p < 0.001$).

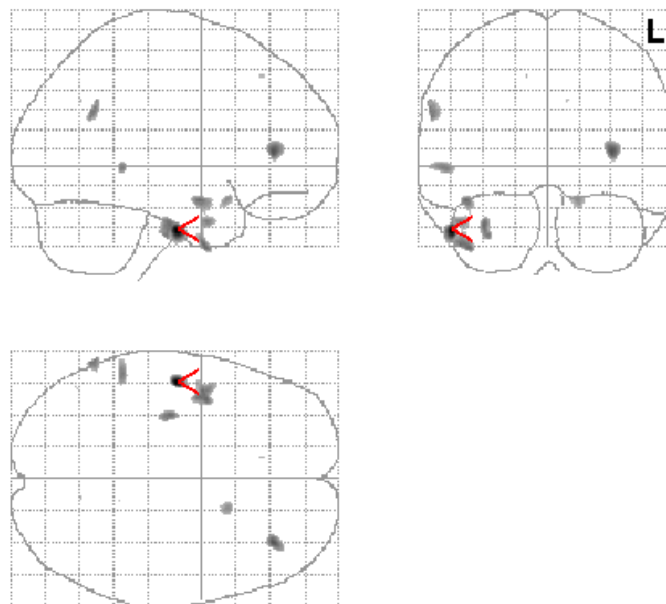


Abbildung 21: Darstellung der Volumenabnahme der weißen Substanz als Ergebnis des Vergleichs zwischen PAE und der Kontrollgruppe als eine Überlagerung des Standard „glass brain Template“ (in sagittaler, koronarer und axialer Ebene). Der rote Pfeil markiert die Region mit dem größten Z-Score.

Alle hier aufgeführten Cluster der Volumenabnahme der weißen Substanz zeigten nach der SVC, $p < 0.05$ keine Signifikanz, so dass sie hier auch nur beschreibend veranschaulicht werden.

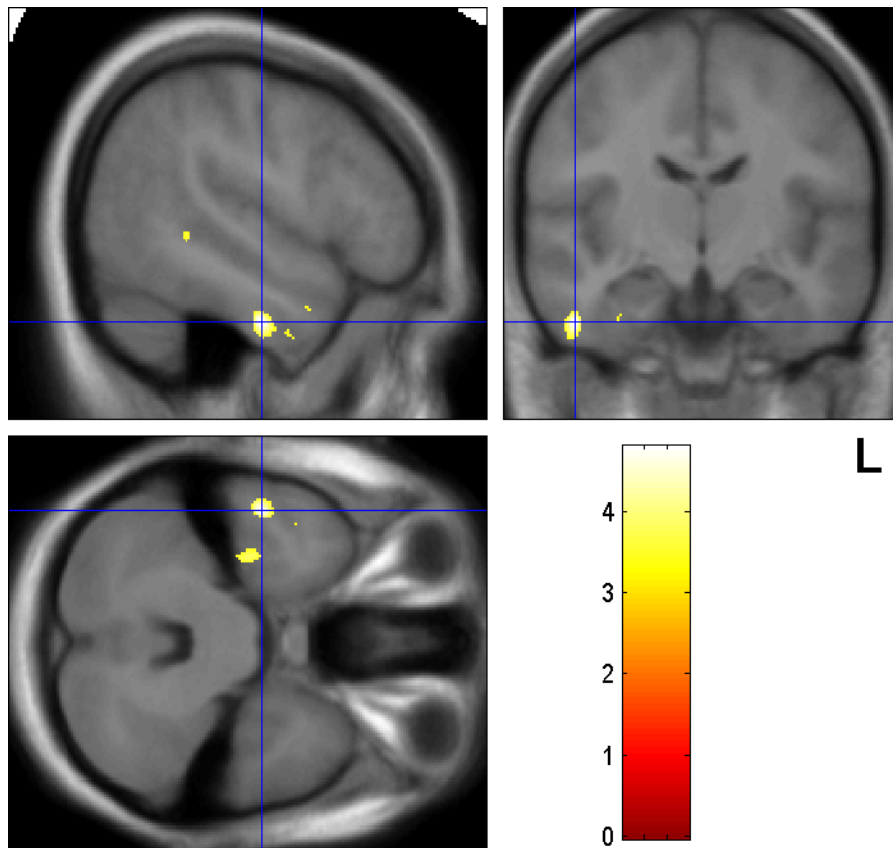


Abbildung 22: Darstellung des Areals mit der Volumenabnahme der weißen Hirnsubstanz übertragen auf unser eigenes studien-spezifisches Template anhand einer Schichtreihe in der sagittalen, koronaren und axialen Ebene. Der Wert des Z-Scores wird in einer Farbskala rechts veranschaulicht.

7.5 Die BPF- Brain parenchym fraction

Die Daten von den normalisierten, segmentierten 3D-MRT Bildern lieferten die Daten zur Berechnung der BPF (brain parenchymal fraction), welches als quantitatives Maß zur Messung der globaler Hirnatrophie dient. Grundlage der Berechnung war folgende Formel:

$$\text{BPF} = \frac{\text{korrigierte (GM + WM)}}{\text{korrigierte (GM + WM) + CSF}}$$

dar. Die Summe der korrigierten Fraktionen von GM und WM wurden durch die Summe der korrigierten Fraktionen von GM, WM und CSF geteilt. Im Vergleich der Mittelwerte beider Gruppen untereinander war kein signifikanter Unterschied erkennbar.

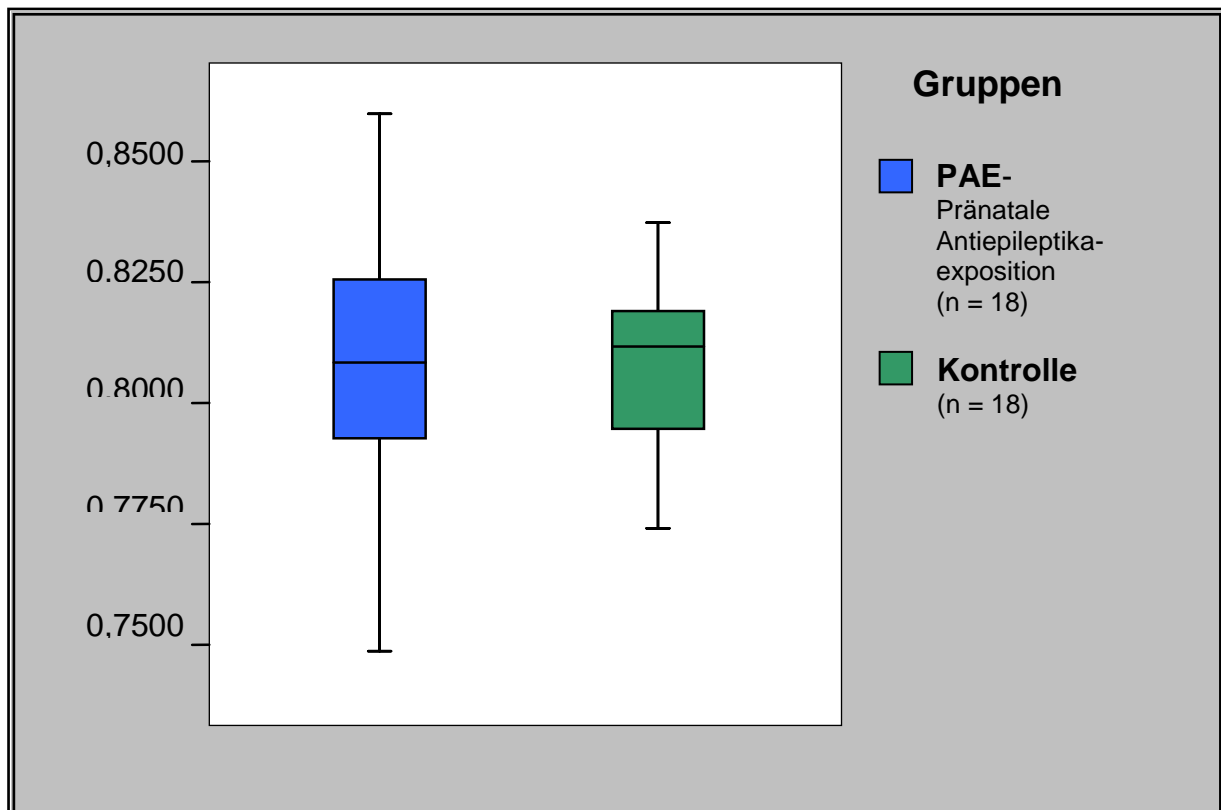


Abbildung 23: Darstellung der BPF-Werte im Vergleich beider Studiengruppen.

7.6 Zusammenfassung Ergebnisse

Signifikante Unterschiede im Sinne einer Volumenverminderung der grauen Substanz zeigten sich im Bereich des Nucleus lentiformis, sowohl im Pallidum als auch im Putamen beidseits, sowie im Hypothalamus, mit einem deutlicherem Verteilungsbild in der linken Hemisphäre hinsichtlich Ausdehnung und Stärke. Dies entspricht nur einer regionalen Dichteminderung der grauen Substanz und keiner globalen Minderung der Hirnsubstanz, was auch die Berechnung der BPF- Werte widerspiegelt. Diese ergaben keine signifikante Erhöhung oder Verminderung der mittleren BPF-Werte der Probandengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Innerhalb der Betrachtung der weißen Hirnsubstanz fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Vergleichsgruppen.

Zusammenfassend konnte eine Substanzminderung der grauen Substanz mit einer bilateralen regionalen Volumenabnahme im Bereich der Basalganglien und des Hypothalamus beobachtet werden.

8 Diskussion

Kleinste strukturelle Veränderungen im Gehirn von Menschen, die intrauterin einem Antiepileptikum ausgesetzt waren, im Vergleich zu einer nicht-exponierten Vergleichsgruppe konnten mittels einer MRT-Studie und des wissenschaftlich etablierten Verfahrens der oVBM aufgedeckt werden. Volumenverminderungen der grauen Hirnsubstanz bilateral im Bereich der Basalganglien (Nucleus lentiformis) und des Hypothalamus in der Gruppe der PAE konnten als signifikante Veränderungen identifiziert werden.

8.1 Methodische Aspekte des bildgebenden Verfahrens der VBM

Die untersucherunabhängige Methodik der VBM wurde hier als nicht-invasives bildgebendes Verfahren angewandt, welches als computergestützte und vollautomatisierte Methode eine objektive, quantitative und umfassende Aussage über regionale morphologische Veränderungen ermöglicht (Ashburner et al. 2000; Good et al. 2001b; Good et al. 2001c). Einige integrierte Arbeitsschritte und grundlegende Merkmale dieses Verfahrens können die Interpretation der Ergebnisse jedoch beeinflussen.

Um eine möglichst hohe Validität des Verfahrens der VBM zu gewährleisten, müssen einige wichtige Voraussetzungen erfüllt werden. Zum einen muss die stattfindende Segmentierung eine exakte Identifikation der grauen und weißen Hirnsubstanz liefern (Good et al. 2001b). Zum anderen ist für das Erkennen struktureller Unterschiede der Gewebekontrast sowohl innerhalb eines Bildes, als auch zwischen den Bildern aller Studienteilnehmer von einer guten Qualität und Konstanz abhängig (Deichmann et al. 2000). Zu berücksichtigen sind ebenfalls beeinflussende Effekte wie zum Beispiel die örtlichen Scannerbedingungen und die gegebenen Bildkontraste. Ebenso ein vermehrt auftretendes Rauschsignal muss eliminiert werden (Ashburner et al. 2000). Um innerhalb der statistischen Auswertung eine möglichst hohe Validität zu erzielen, sollten die Daten normal verteilt sein (Ashburner et al. 2000).

8.1.1 Möglicher Einfluss der einzelnen Arbeitsschritte

Das menschliche Gehirn stellt eine Struktur dar, dessen Gestalt und Form durch das individuelle Bild der Verteilung der einzelnen Gyri und Sulci bestimmt wird. Die

Prozessierungsschritte der Segmentierung und der Normalisierung innerhalb der Technik der VBM führen dazu, dass diese individuellen Gegebenheiten nicht erhalten werden können (Ashburner et al. 2000). Andere Verfahren, wie beispielsweise das der „region of interest“ (ROI), erlauben zwar eine bessere Interpretation dieser anatomischen Variabilitäten der individuellen Gehirne, dennoch ist dies nicht eindeutig möglich und birgt andere Schwierigkeiten in sich (Giuliani et al. 2005; Good et al. 2002; Steinmetz et al. 1991). Bei dieser Methode ist die Anzahl der zu beurteilenden Hirnregionen auf eine Vorauswahl durch den Untersucher beschränkt und erlaubt somit keine umfassende Aussage, die das gesamte Gehirn einbezieht.

Im Teilabschnitt der nicht – linearen Transformierung der VBM treten weitere Probleme auf. Die hierbei erfolgte Korrektur hinsichtlich der globalen Gestalt der Gehirne kann Einfluss auf die individuellen zerebralen Eigenschaften nehmen (M. Tittgemeyer 2004). Beide Bildbearbeitungsschritte sind aber essentiell für eine aussagekräftige Auswertung regionaler Vergleiche zwischen den einzelnen Gehirnen (Ashburner et al. 2000; Good et al. 2002).

Um konkrete Aussagen zu ermöglichen, spielt die genaue Zuordnung eines Voxels zur jeweiligen Gewebeart anhand der Kontrastunterscheidung zwischen grauer und weißer Hirnsubstanz eine große Rolle. Im Teilschritt des Extraktionsprozesses beruht die automatisierte Identifikation der einzelnen Gewebetypen auf dieser Grundlage. Es besteht die Gefahr, dass Voxel, die nicht zur Gehirnmasse zugehörig sind, mit in die abschließende statistische Analyse übernommen werden. Auch das Gegenteil kann passieren, dass essentielle Voxel für die weitere Auswertung verloren gehen (Bookstein 2001; Karas et al. 2003; Senjem et al. 2005). Diese Schwierigkeiten begründen sich auf Hindernisse in der eindeutigen Zuordnung hinsichtlich des grau - weiß Kontrastes. Besonders im Bereich des Hirnstammes und der Basalganglien kann es zu Problemen kommen (Ashburner et al. 2000; Good et al. 2001b). Die in diesem Bereich zu findende hohe strukturelle Varianz kann die Sensitivität für kleinste Volumenminderungen in diesem Areal erniedrigen. Ein schwächerer Kontrast aufgrund dieses Farbengegensatzes findet sich auch in T1-gewichteten MRT-Bildern im Bereich des Thalamus (Kassubek et al. 2005a).

Partialvolumeneffekte können dafür verantwortlich sein, dass Konturen zwischen den einzelnen benachbarten Gewebeklassifikationen verwaschen erscheinen und eine Konturfindung innerhalb dieses Grenzbereiches erschweren. So können beispielsweise

periventrikulär gelegene Anteile der weißen Hirnsubstanz als graue Hirnmasse deklariert werden und umgekehrt (Ashburner et al. 2003). Die Sensitivität wird dadurch verringert.

Pathologien im Bereich des zu untersuchenden Gehirnes können zu Signalveränderungen innerhalb des MRT - Scans führen. Der Kontrast zwischen der grauen und weißen Hirnsubstanz kann demzufolge reduziert sein, was eine Fehlinterpretation des Grauwertes eines Voxels hervorrufen kann. Um Fehlzusordnungen in den Regionen mit einem geringen grau - weiß Kontrast zu verhindern, basiert die Zuordnung der einzelnen Bildpunkte im Arbeitsschritt der Segmentierung auf der Grundlage von Wahrscheinlichkeitskarten der einzelnen Gewebearten (Davatzikos 2004; Good et al. 2001b; Good et al. 2001c). Diese geben ein mögliches Verteilungsmuster der GM, WM und CSF wieder und erlauben eine eindeutigere Aussage über deren Zugehörigkeit. Sind die eigenen Studienteilnehmer Grundlage dieser Wahrscheinlichkeitspläne, so können altersentsprechende und krankheitsspezifische Gegebenheiten diesen Arbeitsschritt zusätzlich optimieren (Good et al. 2001c). Diesem Schwachpunkt innerhalb der VBM versuchten wir, wie beschrieben, durch die Entwicklung eigener Wahrscheinlichkeitspläne zu entgehen. Trotz dieser Erweiterung der Methodik, ist es denkbar, dass die Sensitivität der VBM in diesen Bereichen dennoch nur unzureichend sein könnte. Das Areal, welches eine Volumenminderung der grauen Hirnsubstanz anzeigt, könnte eine wesentlich größere Ausdehnung haben. Aufgrund der geringeren Sensitivität in diesem Bereich wären keine eindeutigeren Aussagen möglich.

Im Prozessierungsschritt der Normalisierung werden Daten der einzelnen Gehirne auf ein so genanntes Template als Vorlage transformiert und globale Größenunterschiede auf diesem Weg beseitigt. Zu Beginn der Einführung des VBM-Verfahrens basierte dieser Musterdatensatz auf einem vorgegebenen „Standardgehirn“ des Montreal Neurological Institute MNI, welches sich aus einer Mittelung von über 400 gesunder, meist junger humaner Gehirne zusammensetzte und als standardisierter stereotaktischer Rahmen verwendet wurde (Ashburner et al. 2000). Untersuchungen an älteren, erkrankten Studienteilnehmern verdeutlichten, dass dieser Bezug zu einer Verfälschung der Ergebnisse führt, begründet auf den sich im Laufe des Lebens verändernden morphologischen Gegebenheiten eines menschlichen Gehirns (Good et

al. 2001c; Haier et al. 2004). Unstimmigkeiten und eventuelle Fehlregistrierungen anatomischer Strukturen in diesem Normalisierungsschritt können die Folge sein (Bookstein 2001).

Das von uns verwendete Template wurde auf unser individuelles Studienkollektiv abgestimmt. Lokale Untersuchungsbedingungen (Scanner), die erkrankte Population und das Alter wurden durch die Kreation des studien-eigenen Templates aus den Bildern aller Probanden berücksichtigt. Diese Überlegungen fanden zunächst bei Good et al. 2001 als das so genannte optimierte Studienprotokoll der VBM (oVBM) Anwendung (Good et al. 2001c). Aus diesem Grunde ist bei der Auswahl der Studienteilnehmer auf eine altersentsprechende Vergleichsgruppe zu achten. Dies konnten wir in unserer Untersuchung berücksichtigen. Fehler infolge systematischer Unterschiede in der Gehirngestalt, in den Variationen der Segmentierung und Unzulänglichkeiten durch die räumliche Normalisierung sollen anhand dieser Verbesserung reduziert werden (Ashburner et al. 2000; Job et al. 2002; Senjem et al. 2005).

Bei der Auswertung der Daten in der VBM ist auf eine Normalverteilung der Werte zu achten, um die Auswertung überzeugender zu machen und gleichzeitig verwertbare Ergebnisse zu erhalten (Ashburner et al. 2000). Der Bearbeitungsschritt der Glättung erreicht dies mittels eines so genannten Gauss-Filters, der die weitere statistische Auswertung der Werte ermöglicht und vereinfacht. Das wichtige Qualitätskriterium der Normalverteilung wird somit in unsere methodologische wissenschaftliche Fragestellung mit integriert. Dennoch ist zu berücksichtigen, dass unter der Anwendung der räumlichen Normalisierung und des Glättungsprozesses die anatomische Präzision der VBM-Methode zur Erfassung interindividueller Differenzen innerhalb der normalen gyralen Anatomie leidet (Honea et al. 2005; Senjem et al. 2005; Worsley KJ et al. 1996). Aufgrund der Notwendigkeit dieser Prozessierungsschritte für eine statistische voxelweise Auswertung geht man davon aus, dass diese Limitierung die Vorteile der VBM-Technik nicht schmälert.

8.1.2 Weitere beeinflussende Faktoren

Wie jedes Gehirn einzigartig ist, sind auch die Eigenheiten und Kopfformen der Probanden individuell. Trotz der einheitlichen bildgebenden Untersuchungsmethode der

Magnetresonanztomografie MRT müssen beeinflussende Faktoren berücksichtigt werden (Bookstein 2001; Davatzikos 2004). Unterschiede aufgrund der jeweiligen Kopfhaltung und der Ausrichtung des Kopfes während der MRT – Aufnahme spielen ebenso eine Rolle wie die jeweilige Hirngröße und – gestalt. Um diese Faktoren möglichst zu minimieren beziehungsweise vollständig auszuschließen, wurden alle MRT-Datensätze in einem allgemeinen stereotaktischen Raum registriert und durch lineare und nicht-lineare Transformierungen übertragen (Ashburner et al. 2000; Honea et al. 2005). Diese Korrektur der äußeren und inneren Unterschiede innerhalb der einzelnen Gehirne führt zu einer Verminderung der Variabilität, die wiederum eine eindeutige Aussage über signifikante Veränderungen erst erlaubt.

Inwieweit ein Zusammenhang zwischen der Anatomie der Gyri und Sulci und den mikroskopischen architektonischen Gegebenheiten eines Gehirnes besteht, kann durch die aktuelle Literatur nur unzureichend geklärt werden (Amunts et al. 1999; Ashburner et al. 2001; Gitelman et al. 2001). Eine genaue Einschätzung wie stark dieser Einfluss durch die erwähnten Prozessierungsschritte auf die Auswertung der VBM ist, kann abschließend nicht gegeben werden.

8.1.3 VBM und sein automatisierter Ablauf

Aufgrund der Vielzahl der zahlreichen automatisierten Arbeitsschritte innerhalb der VBM-Methodik ist es möglich, dass sich in diesem Prozess auch kleine Fehler einschleichen, die sich durch die ganze Auswertung ziehen können (Bookstein 2001; Good et al. 2002; Mechelli A. 2005). Dennoch ermöglicht gerade ein automatisierter Ablauf der einzelnen Schritte im Sinne eines Algorithmus einen objektiven Vergleich der individuellen Daten (Ashburner et al. 2000).

Aufgrund seines computergestützten und vollautomatisierten Ablaufs ist die VBM ein Auswertverfahren, das eine Reproduzierbarkeit der erlangten Ergebnisse erlaubt. Die erlangten Daten gewinnen somit an Zuverlässigkeit. Gleichzeitig verringert ein automatisierter Prozess die zufällige Fehlerquote, wie sie beispielsweise bei manuellen Verfahren auftreten kann und ersetzt untersuchungsintensive Messungen (Good et al. 2002; Mechelli A. 2005; Senjem et al. 2005; Tittgemeyer M. 2004). Die dadurch erlangte Präzision des bildgebenden Verfahrens ermöglicht den Einsatz an unterschiedlichen klinischen Einrichtungen. Diese Vorteile werden erweitert durch den freien Zugang zur

Software (www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm) und machen diese Technik zu einer relativ unkomplizierten und weniger zeitaufwendigen Prozedur.

8.1.4 Bezug zur Morphologie des Gehirns

Um strukturelle Unterschiede der Hirnmorphologie zu charakterisieren, müssen mehrere Aspekte auf verschiedenen Ebenen berücksichtigt werden. Zum einen ist die makroskopische Ebene zu bedenken, die sich als globale oder regionale Atrophie beziehungsweise globale/ regionale Asymmetrie äußern kann. Zum anderen sind Unregelmäßigkeiten auf der mesoskopischen Ebene, zum Beispiel im Rahmen einer kortikalen Dysplasie oder im mikroskopischen Bereich (zum Beispiel Unterschiede in der Zytoarchitektur) möglich (Karas et al. 2003; Wright et al. 1995). Das Verfahren der VBM ist in der Lage, bei der Konfiguration struktureller MRT – Scans zwei dieser Ebenen (makroskopisch und mesoskopisch) zu charakterisieren. Dies ist allerdings nicht nur der VBM vorbehalten (Ashburner et al. 2000; Giuliani et al. 2005; Good et al. 2002). Mit diesen Fähigkeiten finden heutzutage auch andere Verfahren wie das der Tensor - basierten Morphometrie (TBM), Deformations - basierte Morphometrie (DBM) und „region of interest“ (ROI) Einsatz zur Klärung wissenschaftlicher Fragestellungen (Good et al. 2001a). Die Methode der ROI ist an eine geringe Zahl der zu betrachtenden ROI gebunden, ein sehr zeit- und messaufwendiges Verfahren und weist eine größere Fehlerquote der Ergebnisse auf, wenn die zu betrachtende Hirnstruktur klein ist und/ oder eine komplexere Anatomie aufweist (Giuliani et al. 2005; Nieto-Castanon et al. 2003). Die Zuverlässigkeit dieses Verfahrens wird dadurch herabgesetzt. Im Vergleich weisen beide Verfahren Vor- und Nachteile auf. Sie unterscheiden sich besonders auch anhand ihres methodologischen Ansatzes. Im Vergleich zwischen ROI und VBM, berechnet VBM die relative Konzentration der grauen Hirnmasse in einem Voxel (Unterschiede in der Proportion grauer Hirnsubstanz innerhalb eines gegebenen Voxels), während die Methode der ROI mit absoluten Volumenwerten Hirnareale analysiert (Good et al. 2001a; Good et al. 2002; Kubicki et al. 2002). VBM untersucht jeden Bildpunkt (Voxel) basierend auf einem voxelweisen Vergleich des gesamten Gehirnes, wohingegen ROI anhand vorgegebener regionaler Hirnareale einen Durchschnittswert der Voxel analysiert. Aufgrund der unterschiedlichen methodologischen und mathematischen Arbeitsweisen decken beide

Methoden unterschiedliche Aufgabenbereiche ab und stellen unterschiedliche Arten von Informationen am Schluss ihrer Analyse zur Verfügung (Nieto-Castanon et al. 2003). Durch die Anwendung der VBM können durch die Identifizierung von Hirnarealen Hypothesen zu bestimmten Fragestellungen erstellt werden. Hier kann eine gezielte Untersuchung dieser „region of interest“ (ROI) erfolgen (Giuliani et al. 2005; Honea et al. 2005). Im Gegensatz zu diesem Verfahren besteht der Vorteil der Aussagekraft der angewandten Methode VBM nicht nur in der Entdeckung kleinster Veränderungen innerhalb sehr kleiner Gruppen, sondern auch in der Darstellung der Vielfältigkeit kortikaler Veränderungen, die durch eine pränatale Antiepileptikaexposition induziert sein können.

Bei der Betrachtung und Beurteilung von Veränderungen auf der Ebene der Zytoarchitektur, der Funktionalität und der Histochemie in mikroskopischer Hinsicht weist die VBM allerdings Defizite auf (Bookstein 2001; Good et al. 2002). Die Methode der VBM ist kein Verfahren, welches in der Lage ist, Bezug auf jede einzelne Zelle zu nehmen (Giuliani et al. 2005). Zur Klärung dieser Sachverhalte ist VBM nicht das Verfahren der Wahl.

8.1.5 Auswertung

Ein Vorteil der VBM-Technik ist, dass ohne vorherige Kenntnis über ein betroffenes Areal und damit ohne eine Einschränkung eine Analyse der Daten des gesamten Gehirns stattfinden kann (Ashburner et al. 2000; Giuliani et al. 2005). In der Regel dient die Methode der VBM zur Entdeckung struktureller Abweichungen einer Gruppe mit einer medizinischen Grundlage von einem Vergleichskollektiv als „Norm“. Davon ausgehend kann (wie in unserer Studie) das Verfahren der VBM herangezogen werden, um eine vorher eindeutig definierte Hypothese zu einem Sachverhalt zu bestätigen oder zu entkräften.

Bezieht man diese Überlegungen ein, kann man sagen, dass unsere Ergebnisse, basierend auf unserer Ausgangshypothese einer Volumenminderung der grauen Hirnsubstanz im Bereich der Basalganglien, des Thalamus und des Hypothalamus auf der Grundlage experimenteller Arbeiten, einen neuartigen wissenschaftlichen Aspekt innerhalb der neuronalen Bildgebung aufzeigen. Da nur ein einziges bildgebendes Verfahren im Studienprotokoll verankert war, dienen unsere gewonnenen Erkenntnisse

als Anregung für weitere, tiefer greifendere Studien mit anderen methodischen Ansätzen, die diesen Sachverhalt noch detaillierter beleuchten.

In Anlehnung an die vorherigen Überlegungen unterzogen wir die zunächst in unserer Studie erlangten signifikanten Voxelcluster, die in Bezug auf das gesamte Gehirn mit einem p-Wert $p < 0.001$ (unkorrigiert für multiple Vergleiche) entdeckt wurden, einer zweiten zusätzlichen klein - volumigen Korrektur, SVC (mit $p < 0.05$, korrigiert). Dabei wurden all jene Voxel bearbeitet, die sich innerhalb der Areale befanden, die unserer a priori Hypothese (Basalganglien, Hypothalamus und Thalamus) entsprachen (Worsley KJ et al. 1996). Wie die Ergebnisse im Abschnitt 7 verdeutlichen, konnten wir unsere a priori Hypothese zum Teil bestätigen.

8.2 Atrophie und Volumenminderung der grauen Hirnsubstanz

Strukturelle Unterschiede in der Gehirnmorphologie lassen sich in verschiedenen Schichten (makroskopisch, mesoskopisch und mikroskopisch) unter zahlreichen Gesichtspunkten darstellen (Karas et al. 2003; Wright et al. 1995). Die hoch komplexe Organisation und Anatomie des menschlichen Gehirns mit seinen interindividuellen Unterschieden der einzelnen Gyri und Sulci machen jedes einzelne makroskopisch zum Unikat. Die Zytoarchitektur, Neurotransmitterrezeptoren, Enzymdichte und Myelinisierung auf der mikroskopischen Ebene vervollständigen den umfangreichen Prozess der Hirnfunktion. Störungen dieses empfindlichen Systems im Sinne einer Atrophie gehen mit einer Verkleinerung/ Rückbildung eines Organes beziehungsweise eines Gewebes einher. Pathologisch - anatomisch gesehen sind zwei Möglichkeiten zu berücksichtigen. Zum einen kann es zu einer Abnahme der Zellzahl im Sinne einer numerischen Atrophie kommen, zum anderen kann eine einfache Atrophie auftreten, die mit einer Verkleinerung einer Zelle einhergeht. Wird durch externe Auslöser die normale Funktion von Zellen gestört, kann dies zu einem Gewebsschwund führen.

Die stattgefundenene Atrophie der Gehirnmasse verändert die zerebrale Morphologie und kann aufgrund möglicher Partialvolumeneffekte zwischen den einzelnen Gewebetypen das Analyseverfahren und die Aussagekraft der VBM empfindlich stören (Ashburner et al. 2003; Bookstein 2001; Davatzikos 2004). Um diese Missklassifikationen auszuschließen, sind hochauflösende MRT - Scans mit einer kleinen Voxelgröße von 1mm^3 gewählt worden. Der Einfluss durch regionale Veränderungen auf die Auswertung wird demzufolge minimiert. Die erfassten Unterschiede im Volumen der

grauen Hirnsubstanz spiegeln physiologische, organbedingte Unterschiede in der strukturellen morphologischen Variation der jeweiligen Struktur wieder (Ashburner et al. 2003; Grossman et al. 2004).

Bei der Interpretation der Volumenminderung der grauen Substanz ist zu bedenken, dass nicht nur eine Atrophie im Sinne eines Verlustes der grauen Hirnsubstanz Veränderungen innerhalb des Hirnvolumens hervorruft. Beispielsweise kann auch eine unverhältnismäßige Erhöhung des Hirnvolumens, wie sie unter anderem bei einem Hydrocephalus auftreten kann, zu einer Verschiebung des Gehirnvolumens der grauen Substanz führen. Verdrängungsprozesse beispielsweise im Rahmen von tumorösen Geschehen können eine Reduzierung der grauen Hirnsubstanz zur Folge haben. Auch ein Verlust oder eine Fehlfunktion von Axonen (weiße Substanz) kann eine Hirnatrophie ebenso bedingen, wie ein Gewebeverlust im Sinne eines Zellunterganges (De Stefano et al. 2002; Good et al. 2001a).

Der Prozessierungsschritt der räumlichen Normalisierung versucht diese Faktoren zu eliminieren (Ashburner et al. 2001; Good et al. 2002; Kassubek et al. 2005a). Ergänzend hierzu wurden alle MRT-Datensätze visuell durch die Fachkenntnis der Radiologin Frau Dr. I. Scheer kontrolliert und die Brain Parenchym Fraction BPF berechnet, die quantitative Aussagen über das Verhältnis von Hirnparenchymgewebe zum gesamten intrakraniellen Volumen zulässt (Kassubek et al. 2003; Rudick et al. 2000). Danach konnten wir diese Möglichkeiten ausschließen und bei der vorhandenen Atrophie eindeutig von einer Neurodegeneration ausgehen. Das gemessene geringere Volumen der grauen Hirnsubstanz in den von uns gefundenen Bereichen scheint somit das Ergebnis neurodegenerativer Prozesse zu sein, die sich eventuell während der Phase der pränatalen Antiepileptikaexposition manifestiert haben.

Dass das Verfahren der VBM eine Methode ist, um die im Rahmen einer neurodegenerativen Erkrankung entstehende Atrophie zu dokumentieren, konnte bereits anhand zahlreicher Studien in der Vergangenheit gezeigt werden (amyotrophe Lateralsklerose ALS (Kassubek et al. 2005b), Huntingtonische Erkrankung (Kassubek et al. 2004; Kassubek et al. 2005a), Alzheimer Erkrankungen und Parkinsonsyndrome (Cordato et al. 2005; Nagano-Saito et al. 2005)).

Zu berücksichtigen ist jedoch, dass all diese Erkrankungen erst im Erwachsenenalter auftreten und mit einer pränatalen Ursache nicht in Verbindung gebracht werden

können. Außerdem handelt es sich bei unserem Projekt nicht um eine Erkrankung im eigentlichen Sinne, sondern um Auswirkungen einer intrauterinen Antiepileptikaexposition.

Die Ätiologie einer hirmorphologischen Veränderung unter einer pränatalen Antiepileptikaexposition ist multifaktoriell und kann die neuroanatomischen Strukturen tiefgründig beeinflussen. Das Zusammenspiel genetischer und sozialer Faktoren, des Alters und der Erkrankung Epilepsie selbst scheint einen Einfluss auf das Ausmaß der kognitiven Beeinträchtigung zu haben (Siehe Abschnitt 2.6.). Eine Integration von Faktoren wie Alter, Geschlecht, genetischer Hintergrund und die Erkrankung selbst, ermöglichen einen strukturellen Vergleich (Bookstein 2001; Good et al. 2001b; Kassubek et al. 2003; Tisserand et al. 2001). Somit kann man davon ausgehen, dass die Verteilung struktureller Veränderungen, die zugrunde liegende Pathologie und die daraus entstehende klinische Ausbildung reflektiert werden (Ashburner et al. 2003). Ob die erfasste Atrophie das volle Ausmaß der funktionalen Schädigung widerspiegelt, die eine Beeinträchtigung der kognitiven Leistung bedingt, kann nicht geklärt werden und ist eine Fragestellung für weitere Studien.

8.3 Gruppenprofil der exponierten Probanden

Mit der Lebensdauer verändert sich die zerebrale Gestalt eines Gehirnes (Good et al. 2001c). Frauen und Männer weisen in einigen Hirnarealen einen unterschiedlichen Anteil grauer Hirnsubstanz auf (Good et al. 2001b; Nopoulos et al. 2000). Dies macht es notwendig, dass bei der Rekrutierung der Studiengruppen auf die Variablen des Geschlechtes und des Alters der Probanden geachtet werden muss (Bookstein 2001; Good et al. 2001b; Kassubek et al. 2003; Tisserand et al. 2001). Die Unterscheidung unserer beiden Studiengruppen hinsichtlich Alter und Geschlecht war nicht signifikant, so dass daraus resultierende strukturelle Unterschiede unser Ergebnisse nicht beeinflussen. Zum einen verschlüsselt als Pseudovolumen der grauen Substanz (Durchschnitt der BPF) und zum anderen als Altersfaktor wurden diese Co - variablen in unserem Studienprotokoll in der SPM - basierten Kovariantenanalyse beachtet. Überlagerungen und Veränderungen der Ergebnisse bezogen auf regionale zerebrale

Veränderungen der Dichte durch diese Einflussgrößen wurden somit berücksichtigt und in unsere Überlegungen einbezogen.

Bezüglich der in unserer Untersuchung erreichten Fallzahl wäre eine größere Anzahl an Studienteilnehmern wünschenswert gewesen, da auch bei der Methode der VBM gilt, dass mit der Zahl der Teilnehmer einer Gruppe die Sensitivität des Verfahrens zur Erfassung struktureller Abweichungen erhöht wird (Ashburner et al. 2003). Bei einer höheren Fallzahl hätten möglicherweise auch weitere hirnmorphologische Unterschiede detektiert werden können. Die Power der statistischen Aussage war durch die Gesamtstudienteilnehmerzahl von 36 aber nicht gefährdet.

Das Gruppenprofil der exponierten Probanden zeigte ein einheitliches Bild hinsichtlich der Beeinträchtigung der kognitiven Leistung, der Geschlechterverteilung und der Altersverteilung. Neurologische und/ oder psychiatrische Erkrankungen waren nicht erkennbar. Trotz dieser Gemeinsamkeiten ist das Patientenkollektiv hinsichtlich der exponierten Therapieregime (Mono-/ Polytherapie) und der eingesetzten Antikonvulsiva eventuell zu inhomogen, um spezifische morphologische Veränderungen eindeutig definieren zu können. So kann ein Polytherapieregime möglicherweise ein größeres Potential besitzen hirnmorphologische Veränderungen hervorzurufen als eine Monotherapie. Bestimmte Medikamentenkombinationen in Abhängigkeit der Epilepsieerkrankung können zu schwereren strukturellen Veränderungen führen als andere. Auch die zugrundeliegende Form der Epilepsieerkrankung der Mütter der Probanden und ihrer daraus resultierenden Therapie könnte einen unterschiedlichen Schweregrad bedingen.

Bei folgenden ergänzenden Untersuchungen in der Zukunft sollte darauf geachtet werden, dass die einzelnen Subgruppen ein homogenes Bild aufzeigen und die Studien eine entsprechend größere Fallzahl aufweisen. Dies schafft Voraussetzungen, um alle betroffenen Regionen hinsichtlich einer möglichen Volumenreduktion bedingt durch eine pränatale Antiepileptikaexposition zuverlässig zu entdecken.

8.4 Bezug zur Pathophysiologie

Die im Einleitungsteil aufgeführten neuroanatomischen Effekte von Antiepileptika sind tierexperimentellen Ursprungs. Es stellt sich die Frage, ob der Neuronenuntergang durch eine pränatale Antiepileptikaexposition auf den Menschen übertragbar ist. Handelt es sich um die gleiche Manifestation? Treten diese Phänomene nur in

Extremfällen auf? Sind die Veränderungen subtiler oder weit mehr ausgeprägt? Sind Auswirkungen erst verzögert erkennbar oder bereits zu einem früheren Zeitpunkt sichtbar?

Aus ethischen Gründen muss man sich auf diese Beweise und Daten verlassen, da nur tierexperimentelle Studien denkbar sind, um einen Nachweis für einen programmierten Zelltod infolge der Antiepileptikaexposition zu erbringen. Ergebnisse zahlreicher tierexperimenteller Arbeiten konnten den negativen Einfluss einiger Antiepileptika auf neuronale Entwicklungsprozesse zeigen, die die Migration, Differenzierung und Organisation neuronaler Zellen betreffen (Siehe Abschnitt 3.3.2. bis 3.3.4.). Arbeiten von der Arbeitsgruppe Ikonomidou et al. konnten eine Neurodegeneration nach Antiepileptikagabe im unreifen Rattenhirn zeigen (Ikonomidou et al. 2000; Ikonomidou et al. 1999). Eine durch eine pränatale Antiepileptikaexposition hervorgerufene frühe Entwicklungsschädigung explizit im Bereich der Basalganglien und des Hypothalamus unterstreicht das schädigende Potential der Antikonvulsiva (Bittigau et al. 2002; Olney et al. 2004). Basierend auf diesen tierexperimentellen Ergebnissen ist die Schlussfolgerung denkbar: Neurodegenerative Effekte im unreifen, sich entwickelnden menschlichen Gehirn unter einer intrauterinen Antikonvulsivatherapie sind möglich, die als morphologisches Korrelat durch eine erhobene Bildgebung in Zusammenhang gebracht werden können. Tierexperimentelle Daten können übertragen werden (Dobbing and Sands 1979).

Insbesondere ein Zeitfenster, das einer Entwicklungsphase entspricht, die den letzten drei Monaten einer Schwangerschaft und den ersten Lebensjahren beim Menschen gleichkommt, ist anfällig für einen Antiepileptika induzierten Zelltod im Bereich der Basalganglien und dem Hypothalamus (Bittigau et al. 2002; Ikonomidou et al. 2000). Dieses neurotoxische Phänomen der Antikonvulsiva kann in verschiedenen Bereichen des Gehirnes stattfinden und sowohl regionale als auch globale Veränderungen zur Folge haben.

Die beschriebene Neurotoxizität ist wahrscheinlich unter anderem bedingt durch eine Blockade der physiologischen synaptischen Neurotransmitterübertragung und eine negative Beeinflussung des endogenen Neurotrophinsystems. Beide Systeme spielen eine entscheidende Rolle für die neuronale Existenz während der neuronalen Entwicklung (Bittigau et al. 2002; Hansen et al. 2004). Alle unsere Studienteilnehmer waren junge Erwachsene und hatten somit diese Phase der Hirnentwicklung hinter sich.

Mögliche hirmorphologische Veränderungen können so mittels Bildgebung detektiert werden. Diese durch eine pränatale Antiepileptika - induzierte apoptotische Neurodegeneration innerhalb der Basalganglien und des Hypothalamus kann in der Lage sein, mindestens teilweise ein geringeres Volumen der grauen Hirnsubstanz in diesen Bereichen zu begründen. Unsere erzielten Ergebnisse in diesen Hirnarealen innerhalb der PAE-Gruppe könnten daraus zum Teil erklärt werden. In der Literatur sind bisher keine Studien mit anderen Verfahren bekannt, die eine Bestätigung dieser Ergebnisse ermöglichen.

8.5 Stehen die morphologischen Veränderungen im Einklang mit einer verminderten kognitiven Leistung?

Es ist auch die Frage zu klären, ob neuronale Netzwerkveränderungen, die sich in morphologischen Abnormitäten äußern, in Einklang stehen mit einer kognitiven Beeinträchtigung im Sinne eines verminderten Intelligenzquotienten.

Wir sind der Meinung, dass die in unserer Studie gefundenen Veränderungen im Bereich der Basalganglien (Nucleus lentiformis) und des Hypothalamus bei Probanden mit einer pränatalen Antiepileptikaexposition im Zusammenhang mit einer kognitiven Beeinträchtigung zu sehen sind.

In vergangenen Arbeiten wurde eine Assoziation zwischen dem Gehirnvolumen und dem Intelligenzquotienten bewiesen. Ergebnisse einer Arbeit von Thompson et al. von 2001 bestätigten diese Verbindung. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der totalen grauen Hirnsubstanz und dem Intelligenzquotienten konnte eindeutig identifiziert werden (Thompson et al. 2001). Diese Untersuchung zeigte, dass signifikante Abweichungen in den Intelligenzleistungen mit Unterschieden in der morphologischen Struktur des Gehirns assoziiert sind. Dies betrifft zum einen strukturelle Gegebenheiten und zum anderen das Volumen eines Gehirns. Die Arbeit von Wilke et al. 2003 bestätigte diese positive Korrelation mittels der VBM – Methode im Rahmen von kortikalen Fehlbildung als Ursache einer chronischen Epilepsie (Wilke et al. 2003).

Auch die Dicke der kortikalen grauen Masse scheint als ein charakterisierender Parameter eines IQ - Wertes zu fungieren (Toga et al. 2006).

Im entgegen gesetzten Fall konnte die Verknüpfung eines höheren Intelligenzquotienten mit einem größeren Hirnvolumen in Arbeiten von Andreasen et al. und Tisserand et al. gezeigt werden (Andreasen et al. 1993; Tisserand et al. 2001). Das Hirnvolumen

scheint mit der kognitiven Leistung zu korrelieren. Zwar sind diese Beispiele auf die globale Ebene des menschlichen Gehirns beschränkt, dennoch lassen sie vermuten, dass es auf regionale zerebrale Morphologien übertragbar ist.

Eine Arbeit von Haier et al. konnte zeigen, dass ein größerer Anteil an grauer Hirnsubstanz mit einem höheren Intelligenzquotienten verbunden ist und sich dies auf eine Vielzahl bestimmter Brodmannareale bezieht. Die beschriebene Verteilung innerhalb zahlreicher Brodmannareale spiegelt wider, dass Intelligenz sich nicht eindeutig einem klar umschriebenen Areal zuordnen lässt. Intelligenz besitzt vielmehr eine neuronale Basis, die mehrere zerebrale Hirnregionen einschließt (Haier et al. 2004). Ein vermindertes Volumen an grauer Hirnsubstanz könnte dementsprechend mit einem geringeren IQ - Wert korrelieren. Auch anhand unserer Ergebnisse ist eine weit verbreitete Organisation der Intelligenzfunktion erkennbar, die wir allerdings nicht auf globaler Ebene, sondern auf regionaler Ebene sichern konnten.

Anzumerken ist, dass der Zusammenhang zwischen dem Intelligenzquotienten und einer bestimmten Hirnregion immer wieder als ein Prozess beschrieben wird, der eine Art „dynamische Lokalisation“ besitzt und sich mit fortschreitendem Alter verändert (Good et al. 2001c; Haier et al. 2004). Diese Dynamik stellt sich während des Lebens in einem ständigen Wechselspiel von Auf- und Abbau dar (Toga et al. 2006). Da sich das Gehirnvolumen mit den Jahren verringert und neuronale Zellen verloren gehen, zeigten sich unterschiedliche Lokalisationen im Vergleich zwischen älteren Probanden und jüngeren Teilnehmern. Diese kortikale Entwicklung, wie sie auch während der Kindheit und der Adoleszenz vorkommt, könnte dafür verantwortlich sein, dass der durch die pränatale Antiepileptika verursachte „Schaden“ zum Untersuchungszeitpunkt einen geringeren Effekt der erheblichen strukturellen Veränderungen zum Vorschein bringt, dessen Auswirkungen dennoch bis ins Erwachsenenalter erkennbar sind. Wir konnten dazu keine Erkenntnisse beitragen, da sich unser Probandenkollektiv auf ein bestimmtes Alter beschränkte. Ebenso war keine Aussage dazu möglich, ob unsere Ergebnisse in anderen Altersschichten ähnliche oder vollkommen verschiedene Erscheinungen darbieten würden. Anhand der Daten ist es uns möglich zu zeigen, dass eine pränatale Antiepileptikaexposition einen neurotoxischen Einfluss hat, dessen Auswirkungen bis ins Erwachsenenalter sichtbar und spürbar sind.

Die von den Teilnehmern der PAE – Gruppe gezeigten kognitiven Beeinträchtigungen unter einer pränatalen Antiepileptikagabe mit einem IQ – Mittelwert von 89,3 waren

denen früherer Studien ebenbürtig (Monotherapie IQ 91, Polytherapie 88 IQ - (Vinten et al. 2005). Unter dieser Berücksichtigung, gingen wir davon aus, dass unser exponiertes Probandenkollektiv einer repräsentativen Gruppe entspricht, obwohl aufgrund der Inhomogenität der Untergruppen keine Aussage über spezielle Effekte der einzelnen verwendeten Antikonvulsiva auf die Hirnstruktur erlaubt ist. Die zugrunde liegende Ursache scheint multifaktoriell zu sein, wie auch im Rahmen des bekannten teratogenen Effektes mit zahlreichen Malformationen zu beobachten ist. Der Effekt der Krankheit Epilepsie der Mütter selbst und der Einfluss der Antiepileptika kann nicht klar voneinander abgegrenzt werden, so dass beide Effekte und deren Auswirkungen sich ineinander verwischen können. Die Vielfalt von Epilepsien und ihrer medikamentösen Therapie ist groß und unterscheidet sich auch von denen, die nicht medikamentös behandelt werden hinsichtlich ihrer Ätiologie und Charakteristik der jeweiligen möglichen Anfälle. Hierin kann ebenfalls eine Ursache der kognitiven Beeinträchtigung gesehen werden, ergänzend zum neurotoxischen Effekt einer pränatalen Antiepileptikaexposition.

8.6 Zusammenfassung

Eine intrauterine Antiepileptikaexposition kann die Ursache für eine Vielzahl von Folgeschäden der Nachkommen sein. Kleine und große Fehlbildungen und Beeinträchtigungen der kognitiven Leistung stehen dabei im Vordergrund. Hirnvolumetrische Veränderungen innerhalb der grauen Hirnsubstanz im Bereich der Basalganglien und des Hypothalamus infolge einer pränatalen Antiepileptikaexposition sind mit einer geringeren Zellzahl in diesem Bereich vereinbar. Die Genese scheint einen multifaktoriellen Charakter zu besitzen. Zum einen ist der Einfluss der intrauterinen Antikonvulsivaexposition zu nennen, aber auch genetische und soziale Faktoren spielen eine Rolle in der Ätiologie, indem sie Entwicklungs- und Reifungsprozesse des Gehirns beeinträchtigen. Eine Kombination dieser Aspekte hat vermutlich Strukturanomalien innerhalb verschiedener Hirnregionen zur Folge, welche dann in einer klinischen Symptomatik zum Vorschein kommen. Funktionelle, strukturelle und kognitive Defizite zeigen die Heterogenität der möglichen Langzeitschäden einer pränatalen Antiepileptikaexposition und spiegeln gleichzeitig die vermutlich komplexe zugrunde liegende Phänomenologie wider.

In unserer Studie wurden 18 Menschen, die intrauterin einem oder mehreren Antiepileptika ausgesetzt waren, einer hirnvolumetrischen Messung unterzogen und im Vergleich zu einer Probandengruppe, die in Alter und Geschlecht parallelisiert waren, analysiert. Die Erfassung von zerebralen, strukturellen Auffälligkeiten im Sinne einer Volumenminderung insbesondere im Bereich der Basalganglien, des Thalamus und des Hypothalamus bei den exponierten Studienteilnehmern war das Ziel dieser Arbeit, um so einen Zusammenhang zwischen einer Antiepileptikaexposition während einer Schwangerschaft und den kognitiven Defiziten, die einige Nachkommen nach der Geburt bis ins Erwachsenenalter aufweisen, aufzuzeigen.

Unsere Ergebnisse suggerieren, dass eine frühe Antiepileptikaexposition als Ursache angesehen werden kann für eine selektive Neurodegeneration in den Basalganglien und dem Hypothalamus in einer Phase der Hirnentwicklung, die dafür eine gewisse Anfälligkeit besitzt. Dies steht im Einklang mit experimentellen Arbeiten aus der Vergangenheit.

Die Signifikanz der beschriebenen morphologischen Veränderungen im Bereich der Basalganglien und des Hypothalamus bleibt dennoch unklar. Der bisherige Kenntnisstand in der Literatur lässt keinen Zusammenhang sowohl zwischen diencephalen und neuroendokrinen Abnormitäten als auch Bewegungsstörungen mit einer pränatalen Antiepileptikaexposition erkennen. Die Ergebnisse unserer Arbeit lassen dennoch einen naheliegenden Zusammenhang erkennen und sollten als ein Anstoß für weiterführende Untersuchungen in nahe liegender Zukunft dienen, um die ursächlichen Faktoren zu klären.

Die Tatsache, dass mittels der VBM – Technik keine signifikanten strukturellen Unterschiede im Bereich des Kortex beziehungsweise anderer Hirnareale entdeckt werden konnten, bedeutet nicht, dass in diesen Bereichen keine Umbauvorgänge abgelaufen sind und sie unversehrt geblieben sind. Es deutet eventuell darauf hin, dass eine neuronale Atrophie eine größere Variabilität aufweist und nicht die gleiche Schwere der Volumenminderung im Kortex entwickelt, wie sie sich im Bereich der Basalganglien (Nucleus lentiformis) und des Hypothalamus zeigte. Dies ist auch vereinbar mit den gefundenen Werten der BPF, die keine globale Atrophie erkennen lassen und unterstreicht, dass es sich hier vielmehr um einen regionalen Prozess handelt, der mit einer verringerten kognitiven Leistung korreliert.

Es hat den Anschein, dass der Prozess der verbalen Intelligenz auf einer neuronalen Basis beruht, die sich aus mehreren, kleinsten Strukturen zusammensetzt und erst ein reibungsloses Zusammenspiel aller beteiligten Areale zu einem vollkommenen Ergebnis führt. Wird dieses Zusammenspiel unterbrochen oder gestört, beispielsweise durch eine pränatale Antiepileptikaexposition, treten „Fehler“ auf und die volle Leistung kann nicht mehr erbracht werden. Bereits 1973 beschrieb A.R. Luria diesen Sachverhalt so (Luria 1973): „Komplexes Verhalten ist in einem System organisiert von vereint arbeitenden Zonen, welche jede für sich seine Rolle vollbringt in einem komplexen funktionalen System und die wahrscheinlich in vollkommen verschiedenen und oft in weit entfernten Arealen des Gehirns lokalisiert sind.“

9 Abkürzungsverzeichnis

AED	<u>a</u> ntiepileptic <u>D</u> rugs, Antiepileptika
AnCova	Analysis of covariance, Covarianzanalyse
APGAR	<u>A</u> tmung, <u>P</u> uls, <u>G</u> rundtonus, <u>A</u> ussehen, <u>R</u> eflexe; Index zur Zustandsdiagnostik des Neugeborenen nach der Geburt
ALS	amyotrophe Lateralsklerose
BPF	Brain parenchym fraction, Gehirnparenchymfraktion
CSF	cerebrospinal fluid, Zerebrospinalflüssigkeit, Liquor
CT	Computertomografie
DNS	Desoxyribonukleinsäure
FACS	fetales antikonvulsives Syndrom
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomografie
GABA	γ - Aminobuttersäure
GM	grey matter, graue Hirnsubstanz
ICE	International Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes
ICES	International Classification of Epileptic Seizures
IQ	Intelligenzquotient
kg	Kilogramm
mg	Milligramm
MRS	Magnetresonanztomografie
MRT	Magnetresonanztomographie
oVBM	optimiertes Protokoll der Voxel-basierten Morphometrie
PAE	pränatale Antiepileptikaexposition
PET	Positronen-Emissionstomografie
ROI	region of interest
SPECT	Single-Photon-Emissionscomputertomografie
SPM 2	Statistical Parametric Mapping 2
SVC	Small volume correction, kleine Volumenkorrektur
VBM	Voxel-based Morphometry, Voxel-basierte Morphometrie
VOI	volume of interest
WM	white matter, weiße Hirnsubstanz
ZNS	zentrales Nervensystem

10 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Klassifikation 1 mit Berücksichtigung des Anfallstyps in Anlehnung an die Kommission für Klassifikationen und Nomenklatur der Internationalen Liga gegen Epilepsie von 1981 und 19898
- Abbildung 2:** Klassifikation 2 anhand der klinischen Syndrome in Anlehnung an die Kommission für Klassifikationen und Nomenklatur der Internationalen Liga gegen Epilepsie von 1981 und 19899
- Abbildung 3:** Darstellung der Phasen der Organentwicklung eines Feten während der Schwangerschaft (modifiziert nach (Moore et al. 2007)) 16
- Abbildung 4:** Einflüsse der Antiepileptika auf molekularer Ebene. Es sind nur die Antiepileptika erwähnt, denen unsere Probanden intrauterin ausgesetzt waren. ...28
- Abbildung 5:** Darstellung der „brain growth spurt“ – Phase beim Affen, beim Menschen und bei der Ratte (Dobbing 1974).30
- Abbildung 6:** Darstellung des menschlichen Gehirns in einem T1-gewichteten sagittalen Schnittbild mittels MP-RAGE 3D-Sequenz37
- Abbildung 7:** obere Bildreihe: Hochaufgelöster T1-gewichteter 3D-Datensatz mit einer sagittalen und axiale Schichtung (a); untere Bildreihe: Segmentierung der axialen Schicht in Liquor (b), weiße Substanz (c) (Marklager) und graue Substanz (d)38
- Abbildung 8:** Darstellung der Altersverteilung in beiden Studiengruppen.45
- Abbildung 9:** Darstellung der Geschlechterverteilung zwischen der Gruppe der exponierten Probanden (PAE) linker Block und der Kontrollgruppe rechter Block 46
- Abbildung 10:** Darstellung des signifikanten Unterschiedes der mittleren IQ-Werte im Rahmen eines Hamburger Wechsler Testes zwischen der Gruppe der exponierten Probanden (PAE) und der Kontrollgruppe.....46
- Abbildung 11:** Darstellung der einzelnen Therapiekombinationen der Antiepileptika, denen 10 Probanden intrauterin exponiert waren.47
- Abbildung 12:** Ganzkörper-Magnetresonanztomograph mit 1,5 Tesla, Radiologie, Universitätsklinikum Charité, Campus Virchow Klinikum, Berlin, Deutschland48
- Abbildung 13:** Modifizierte und ergänzte grafische Darstellung des Verlaufs des Protokolls der optimierten Voxel-basierten Morphometrie bis zum Teilschritt der Aufteilung in die drei Gewebeklassifizierungen.....51
- Abbildung 14:** Modifizierte und ergänzte grafische Darstellung des Verlaufs des Protokolls der optimierten Voxel-basierten Morphometrie.....54

- Abbildung 15:** Darstellung der lokalen und globalen Maxima der Dichtevermehrung der grauen Substanz als Ergebnis des Vergleichs zwischen PAE und der Kontrollgruppe ($p < 0.00$, unkorrigiert) als eine Überlagerung des Standard „glass brain Template“ (in sagittaler, koronarer und axialer Ebene). Der rote Pfeil markiert die Region mit dem größten Z-Score.59
- Abbildung 16:** Darstellung des Areals mit dem globalen Maximum der grauen Hirnsubstanz übertragen auf unser eigenes studien-spezifisches Template anhand einer Schichtreihe in der sagittalen, koronaren und axialen Ebene. Der Wert des Z-Scores wird in einer Farbskala rechts veranschaulicht.60
- Abbildung 17:** Darstellung der Volumenverminderung der grauen Substanz als Ergebnis des Vergleichs zwischen PAE und der Kontrollgruppe als eine Überlagerung des Standard „glass brain Template“ (in sagittaler, koronarer und axialer Ebene). Der rote Pfeil markiert die Region mit dem größten Z-Score.61
- Abbildung 18:** Darstellung des Areals mit der Volumenminderung der grauen Hirnsubstanz übertragen auf unser eigenes studien-spezifisches Template anhand einer Schichtreihe in der koronaren Ebene. Der Wert des Z-Scores wird in einer Farbskala rechts veranschaulicht.62
- Abbildung 19:** Darstellung der Volumenzunahme der weißen Substanz als Ergebnis des Vergleichs zwischen PAE und der Kontrollgruppe als eine Überlagerung des Standard „glass brain Template“ (in sagittaler, koronarer und axialer Ebene). Der rote Pfeil markiert die Region mit dem größten Z-Score, in diesem Falle entspricht dies einer Region innerhalb der Area 37, im mittleren okzipitalen Gyrus im Okzipitallappen.....63
- Abbildung 20:** Darstellung des Areals mit der Volumenzunahme der weißen Hirnsubstanz übertragen auf unser eigenes studien-spezifisches Template anhand einer Schichtreihe in der sagittalen, koronaren und axialen Ebene. Der Wert des Z-Scores wird in einer Farbskala rechts veranschaulicht. Das Fadenkreuz markiert in diesem Falle einer Region innerhalb der Area 37, im mittleren okzipitalen Gyrus im Okzipitallappen.....64
- Abbildung 21:** Darstellung der Volumenabnahme der weißen Substanz als Ergebnis des Vergleichs zwischen PAE und der Kontrollgruppe als eine Überlagerung des Standard „glass brain Template“ (in sagittaler, koronarer und axialer Ebene). Der rote Pfeil markiert die Region mit dem größten Z-Score.65
- Abbildung 22:** Darstellung des Areals mit der Volumenabnahme der weißen Hirnsubstanz übertragen auf unser eigenes studien-spezifisches Template anhand einer Schichtreihe in der sagittalen, koronaren und axialen Ebene. Der Wert des Z-Scores wird in einer Farbskala rechts veranschaulicht.66
- Abbildung 23:** Darstellung der BPF-Werte im Vergleich beider Studiengruppen.67

11 Quellenverzeichnis

- Adab, N., A. Jacoby, et al. (2001).** "Additional educational needs in children born to mothers with epilepsy." *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 70 (1): 15-21.
- Adab, N., U. Kini, et al. (2004).** "The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy." *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 75 (11): 1575-83.
- Adab N, T.-S. C., Vinten J, Winterbottom J (2002).** "A systematic review of long term developmental outcomes in children exposed to antiepileptic drugs in utero." *Epilepsia*; 43 (7): 230-231.
- Altrup, U. and M. Wiemann (2003).** "Paroxysmal depolarization shifts (PDS) induce non-synaptic responses in neighboured neurons (buccal ganglia, *Helix pomatia*)." *Brain Res*; 972 (1-2): 186-96.
- Amunts, K., A. Schleicher, et al. (1999).** "Broca's region revisited: cytoarchitecture and intersubject variability." *J Comp Neurol*; 412 (2): 319-41.
- Andreasen, N. C., M. Flaum, et al. (1993).** "Intelligence and brain structure in normal individuals." *Am J Psychiatry*; 150 (1): 130-4.
- Arpino, C., S. Brescianini, et al. (2000).** "Teratogenic effects of antiepileptic drugs: use of an International Database on Malformations and Drug Exposure (MADRE)." *Epilepsia*; 41 (11): 1436-43.
- Artama, M., A. Ritvanen, et al. (2006).** "Congenital structural anomalies in offspring of women with epilepsy--a population-based cohort study in Finland." *Int J Epidemiol*; 35 (2): 280-7.
- Ashburner, J., J. G. Csernansky, et al. (2003).** "Computer-assisted imaging to assess brain structure in healthy and diseased brains." *Lancet Neurol*; 2 (2): 79-88.
- Ashburner, J. and K. Friston (1997).** "Multimodal image coregistration and partitioning--a unified framework." *Neuroimage*; 6 (3): 209-17.
- Ashburner, J. and K. J. Friston (1999).** "Nonlinear spatial normalization using basis functions." *Hum Brain Mapp*; 7 (4): 254-66.
- Ashburner, J. and K. J. Friston (2000).** "Voxel-based morphometry--the methods." *Neuroimage*; 11 (6 Pt 1): 805-21.
- Ashburner, J. and K. J. Friston (2001).** "Why voxel-based morphometry should be used." *Neuroimage*; 14 (6): 1238-43.
- Barrett, C. and A. Richens (2003).** "Epilepsy and pregnancy: Report of an Epilepsy Research Foundation Workshop." *Epilepsy Res*; 52 (3): 147-87.

- Battino, D., S. Binelli, et al. (1992).** "Malformations in offspring of 305 epileptic women: a prospective study." *Acta Neurol Scand*; 85 (3): 204-7.
- Baumann, E. D. (1925).** *Die Heilige Krankheit.*
- Baving, L. and M. H. Schmidt (2000).** "[Psychological testing in theory and practice exemplified by intelligence testing]." *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother*; 28 (3): 163-76.
- Bayer, S. A., J. Altman, et al. (1993).** "Timetables of neurogenesis in the human brain based on experimentally determined patterns in the rat." *Neurotoxicology*; 14 (1): 83-144.
- Behar, T. N., A. E. Schaffner, et al. (2000).** "GABA receptor antagonists modulate postmitotic cell migration in slice cultures of embryonic rat cortex." *Cereb Cortex*; 10 (9): 899-909.
- Bernasconi, N., S. Duchesne, et al. (2004).** "Whole-brain voxel-based statistical analysis of gray matter and white matter in temporal lobe epilepsy." *Neuroimage*; 23 (2): 717-23.
- Beyenburg, S., J. Bauer, et al. (2004).** "New drugs for the treatment of epilepsy: a practical approach." *Postgrad Med J*; 80 (948): 581-7.
- Bird, T. D. (1994).** "Major patterns of human inheritance: relevance to the epilepsies." *Epilepsia*; 35 Suppl 1 S2-6.
- Bittigau, P., M. Sifringer, et al. (2002).** "Antiepileptic drugs and apoptotic neurodegeneration in the developing brain." *Proc Natl Acad Sci U S A*; 99 (23): 15089-94.
- Bittigau, P., M. Sifringer, et al. (2003).** "Antiepileptic drugs and apoptosis in the developing brain." *Ann N Y Acad Sci*; 993 103-14; discussion 123-4.
- Bittigau, P., M. Sifringer, et al. (1999).** "Apoptotic neurodegeneration following trauma is markedly enhanced in the immature brain." *Ann Neurol*; 45 (6): 724-35.
- Bookstein, F. L. (2001).** "'Voxel-based morphometry" should not be used with imperfectly registered images." *Neuroimage*; 14 (6): 1454-62.
- Borovitskaya, A. E., V. I. Evtushenko, et al. (1996).** "Gamma-radiation-induced cell death in the fetal rat brain possesses molecular characteristics of apoptosis and is associated with specific messenger RNA elevations." *Brain Res Mol Brain Res*; 35 (1-2): 19-30.
- Brodie, M. J. (2006).** "Major congenital malformations and antiepileptic drugs: prospective observations." *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 77 (2): 145.

- Brodie, M. J. and M. A. Dichter (1996).** "Antiepileptic drugs." *N Engl J Med*; 334 (3): 168-75.
- Buehler, B. A., V. Rao, et al. (1994).** "Biochemical and molecular teratology of fetal hydantoin syndrome." *Neurol Clin*; 12 (4): 741-8.
- Burek, M. J. and R. W. Oppenheim (1996).** "Programmed cell death in the developing nervous system." *Brain Pathol*; 6 (4): 427-46.
- Burja, S., Z. Rakovec-Felser, et al. (2006).** "The frequency of neonatal morbidity after exposure to antiepileptic drugs in utero: a retrospective population-based study." *Wien Klin Wochenschr*; 118 Suppl 2 12-6.
- Cilio, M. R., A. R. Bolanos, et al. (2001).** "Anticonvulsant action and long-term effects of gabapentin in the immature brain." *Neuropharmacology*; 40 (1): 139-47.
- Cordato, N. J., A. J. Duggins, et al. (2005).** "Clinical deficits correlate with regional cerebral atrophy in progressive supranuclear palsy." *Brain*; 128 (Pt 6): 1259-66.
- Costa, L. G., L. Steardo, et al. (2004).** "Structural effects and neurofunctional sequelae of developmental exposure to psychotherapeutic drugs: experimental and clinical aspects." *Pharmacol Rev*; 56 (1): 103-47.
- Cunnington, M. and P. Tennis (2005).** "Lamotrigine and the risk of malformations in pregnancy." *Neurology*; 64 (6): 955-60.
- Dansky, L. V. and R. H. Finnell (1991).** "Parental epilepsy, anticonvulsant drugs, and reproductive outcome: epidemiologic and experimental findings spanning three decades; 2: Human studies." *Reprod Toxicol*; 5 (4): 301-35.
- Dansky, L. V., D. S. Rosenblatt, et al. (1992).** "Mechanisms of teratogenesis: folic acid and antiepileptic therapy." *Neurology*; 42 (4 Suppl 5): 32-42.
- Davatzikos, C. (2004).** "Why voxel-based morphometric analysis should be used with great caution when characterizing group differences." *Neuroimage*; 23 (1): 17-20.
- De Biase, D., D. Barra, et al. (1991).** "Chemistry of the inactivation of 4-aminobutyrate aminotransferase by the antiepileptic drug vigabatrin." *J Biol Chem*; 266 (30): 20056-61.
- De Stefano, N., G. Iannucci, et al. (2002).** "MR correlates of cerebral atrophy in patients with multiple sclerosis." *J Neurol*; 249 (8): 1072-7.
- Dean, J. C., H. Hailey, et al. (2002).** "Long term health and neurodevelopment in children exposed to antiepileptic drugs before birth." *J Med Genet*; 39 (4): 251-9.
- Deichmann, R., C. D. Good, et al. (2000).** "Optimization of 3-D MP-RAGE sequences for structural brain imaging." *Neuroimage*; 12 (1): 112-27.

- DiLiberti, J. H., P. A. Farndon, et al. (1984).** "The fetal valproate syndrome." *Am J Med Genet*; 19 (3): 473-81.
- Dingledine, R., K. Borges, et al. (1999).** "The glutamate receptor ion channels." *Pharmacol Rev*; 51 (1): 7-61.
- Dobbing, J. (1974).** "The later growth of the brain and its vulnerability." *Pediatrics*; 53 (1): 2-6.
- Dobbing, J. and J. Sands (1979a).** "Comparative aspects of the brain growth spurt." *Early Hum Dev*; 3 (1): 79-83.
- Dobbing, J., J. Sands, et al. (1979b).** "Cell size and cell number: a reconsideration of organ growth and catch-up potential." *Proc Nutr Soc*; 38 (3): 99A.
- Engelborghs, S., R. D'Hooge, et al. (2000).** "Pathophysiology of epilepsy." *Acta Neurol Belg*; 100 (4): 201-13.
- Etgen, T., B. Draganski, et al. (2005).** "Bilateral thalamic gray matter changes in patients with restless legs syndrome." *Neuroimage*; 24 (4): 1242-7.
- Fagiolini, M., J. M. Fritschy, et al. (2004).** "Specific GABAA circuits for visual cortical plasticity." *Science*; 303 (5664): 1681-3.
- Fairgrieve, S. D., M. Jackson, et al. (2000).** "Population based, prospective study of the care of women with epilepsy in pregnancy." *Bmj*; 321 (7262): 674-5.
- Fried, S., E. Kozer, et al. (2004).** "Malformation rates in children of women with untreated epilepsy: a meta-analysis." *Drug Saf*; 27 (3): 197-202.
- Friston K.J., A. J., Poline J.B., Frith C.D., Heather J.D., Frackowiak R.S.J. (1995a).** "Spatial registration and normalisation of images." *Hum Brain Mapp*; 2 165-189.
- Friston K.J., H. A. P., Worsley K.J., Poline J.P., Frith C.D., Frackowiak R.S.J (1995b).** "Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach." *Hum Brain Mapp*; 2 189-210.
- Gaily, E. and M. L. Granstrom (1992).** "Minor anomalies in children of mothers with epilepsy." *Neurology*; 42 (4 Suppl 5): 128-31.
- Gaily, E., E. Kantola-Sorsa, et al. (1988).** "Intelligence of children of epileptic mothers." *J Pediatr*; 113 (4): 677-84.
- Gaily, E., E. Kantola-Sorsa, et al. (1990).** "Specific cognitive dysfunction in children with epileptic mothers." *Dev Med Child Neurol*; 32 (5): 403-14.
- Gaily, E., E. Kantola-Sorsa, et al. (2004).** "Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine." *Neurology*; 62 (1): 28-32.

- George, J. S., C. J. Aine, et al. (1995).** "Mapping function in the human brain with magnetoencephalography, anatomical magnetic resonance imaging, and functional magnetic resonance imaging." *J Clin Neurophysiol*; 12 (5): 406-31.
- Gitelman, D. R., J. Ashburner, et al. (2001).** "Voxel-based morphometry of herpes simplex encephalitis." *Neuroimage*; 13 (4): 623-31.
- Giuliani, N. R., V. D. Calhoun, et al. (2005).** "Voxel-based morphometry versus region of interest: a comparison of two methods for analyzing gray matter differences in schizophrenia." *Schizophr Res*; 74 (2-3): 135-47.
- Glass, M. and M. Dragunow (1995).** "Neurochemical and morphological changes associated with human epilepsy." *Brain Res Brain Res Rev*; 21 (1): 29-41.
- Gleixner, M. u. W. (2002).** *Neurologie und Psychiatrie für Studium und Praxis*. Briesach am Rhein.;
- Good, C. D., J. Ashburner, et al. (2001a).** "Computational neuroanatomy: new perspectives for neuroradiology." *Rev Neurol (Paris)*; 157 (8-9 Pt 1): 797-806.
- Good, C. D., I. Johnsrude, et al. (2001b).** "Cerebral asymmetry and the effects of sex and handedness on brain structure: a voxel-based morphometric analysis of 465 normal adult human brains." *Neuroimage*; 14 (3): 685-700.
- Good, C. D., I. S. Johnsrude, et al. (2001c).** "A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains." *Neuroimage*; 14 (1 Pt 1): 21-36.
- Good, C. D., R. I. Scahill, et al. (2002).** "Automatic differentiation of anatomical patterns in the human brain: validation with studies of degenerative dementias." *Neuroimage*; 17 (1): 29-46.
- Granstrom, M. L. and E. Gaily (1992).** "Psychomotor development in children of mothers with epilepsy." *Neurology*; 42 (4 Suppl 5): 144-8.
- Grossman, M., C. McMillan, et al. (2004).** "What's in a name: voxel-based morphometric analyses of MRI and naming difficulty in Alzheimer's disease, frontotemporal dementia and corticobasal degeneration." *Brain*; 127 (Pt 3): 628-49.
- Hacke, P. u. (2006).** *Neurologie*. Heidelberg;
- Haier, R. J., R. E. Jung, et al. (2004).** "Structural brain variation and general intelligence." *Neuroimage*; 23 (1): 425-33.
- Hallak, M., W. J. Kupsky, et al. (1999).** "Fetal rat brain damage caused by maternal seizure activity: prevention by magnesium sulfate." *Am J Obstet Gynecol*; 181 (4): 828-34.

- Hansen, H. H., T. Briem, et al. (2004).** "Mechanisms leading to disseminated apoptosis following NMDA receptor blockade in the developing rat brain." *Neurobiol Dis*; 16 (2): 440-53.
- Hauser, W. A. (1994).** "The prevalence and incidence of convulsive disorders in children." *Epilepsia*; 35 Suppl 2 S1-6.
- Hauser, W. A., J. F. Annegers, et al. (1996).** "Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota." *Mayo Clin Proc*; 71 (6): 576-86.
- Hauser, W. A. and T. Tomson (2006).** "Lamotrigine and the risk of malformations in pregnancy." *Neurology*; 66 (1): 153-4; author reply 153-4.
- Hiilesmaa, V. K., K. Teramo, et al. (1981).** "Fetal head growth retardation associated with maternal antiepileptic drugs." *Lancet*; 2 (8239): 165-7.
- Holmes, L. B., B. A. Coull, et al. (2005).** "The correlation of deficits in IQ with midface and digit hypoplasia in children exposed in utero to anticonvulsant drugs." *J Pediatr*; 146 (1): 118-22.
- Holmes, L. B., E. A. Harvey, et al. (2001).** "The teratogenicity of anticonvulsant drugs." *N Engl J Med*; 344 (15): 1132-8.
- Holmes, L. B., P. B. Rosenberger, et al. (2000).** "Intelligence and physical features of children of women with epilepsy." *Teratology*; 61 (3): 196-202.
- Holmes, L. B. and D. F. Wyszynski (2004).** "North American antiepileptic drug pregnancy registry." *Epilepsia*; 45 (11): 1465.
- Honea, R., T. J. Crow, et al. (2005).** "Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies." *Am J Psychiatry*; 162 (12): 2233-45.
- Hwang, J. Y., Y. H. Kim, et al. (1999).** "N-Methyl-D-aspartate receptor blockade induces neuronal apoptosis in cortical culture." *Exp Neurol*; 159 (1): 124-30.
- ICE and ICES (1981).** "Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy." *Epilepsia*; 22 (4): 489-501.
- ICE and ICES (1989).** "Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy." *Epilepsia*; 30 (4): 389-99.
- Ikonomidou, C., P. Bittigau, et al. (2000).** "Ethanol-induced apoptotic neurodegeneration and fetal alcohol syndrome." *Science*; 287 (5455): 1056-60.

- Ikonomidou, C., F. Bosch, et al. (1999).** "Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain." *Science*; 283 (5398): 70-4.
- Ishimaru, M. J., C. Ikonomidou, et al. (1999).** "Distinguishing excitotoxic from apoptotic neurodegeneration in the developing rat brain." *J Comp Neurol*; 408 (4): 461-76.
- Isoherranen, N., O. Spiegelstein, et al. (2003).** "Developmental outcome of levetiracetam, its major metabolite in humans, 2-pyrrolidinone N-butyric acid, and its enantiomer (R)-alpha-ethyl-oxo-pyrrolidine acetamide in a mouse model of teratogenicity." *Epilepsia*; 44 (10): 1280-8.
- Jacobi, G., Preisler, B. & Kieslich, M. (1998).** *Spina bifida: Interdisziplinäre Diagnostik, Therapie und Beratung.* Berlin; T. Michael, A. von Moers & A.E. Strehl.
- Janz, D. (1975).** "The teratogenic risk of antiepileptic drugs." *Epilepsia*; 16 (1): 159-69.
- Jevtovic-Todorovic, V., R. E. Hartman, et al. (2003).** "Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits." *J Neurosci*; 23 (3): 876-82.
- Job, D. E., H. C. Whalley, et al. (2002).** "Structural gray matter differences between first-episode schizophrenics and normal controls using voxel-based morphometry." *Neuroimage*; 17 (2): 880-9.
- Jones, K. L., R. V. Lacro, et al. (1989).** "Pattern of malformations in the children of women treated with carbamazepine during pregnancy." *N Engl J Med*; 320 (25): 1661-6.
- Juengling, F. D., J. Kassubek, et al. (2005).** "Separating functional and structural damage in persistent vegetative state using combined voxel-based analysis of 3-D MRI and FDG-PET." *J Neurol Sci*; 228 (2): 179-84.
- Juottonen, K., M. P. Laakso, et al. (1999).** "Comparative MR analysis of the entorhinal cortex and hippocampus in diagnosing Alzheimer disease." *AJNR Am J Neuroradiol*; 20 (1): 139-44.
- Kaaja, E., R. Kaaja, et al. (2003).** "Major malformations in offspring of women with epilepsy." *Neurology*; 60 (4): 575-9.
- Kaneko, S., D. Battino, et al. (1999).** "Congenital malformations due to antiepileptic drugs." *Epilepsy Res*; 33 (2-3): 145-58.
- Kaneko, S., K. Otani, et al. (1988).** "Teratogenicity of antiepileptic drugs: analysis of possible risk factors." *Epilepsia*; 29 (4): 459-67.

- Karas, G. B., E. J. Burton, et al. (2003).** "A comprehensive study of gray matter loss in patients with Alzheimer's disease using optimized voxel-based morphometry." *Neuroimage*; 18 (4): 895-907.
- Kassubek, J., G. Bernhard Landwehrmeyer, et al. (2004).** "Global cerebral atrophy in early stages of Huntington's disease: quantitative MRI study." *Neuroreport*; 15 (2): 363-5.
- Kassubek, J., F. D. Juengling, et al. (2005a).** "Thalamic atrophy in Huntington's disease co-varies with cognitive performance: a morphometric MRI analysis." *Cereb Cortex*; 15 (6): 846-53.
- Kassubek, J., H. Tumani, et al. (2003).** "Age-related brain parenchymal fraction is significantly decreased in young multiple sclerosis patients: a quantitative MRI study." *Neuroreport*; 14 (3): 427-30.
- Kassubek, J., A. Unrath, et al. (2005b).** "Global brain atrophy and corticospinal tract alterations in ALS, as investigated by voxel-based morphometry of 3-D MRI." *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*; 6 (4): 213-20.
- Kerr, J. F., A. H. Wyllie, et al. (1972).** "Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics." *Br J Cancer*; 26 (4): 239-57.
- Kini, U., N. Adab, et al. (2006).** "Dysmorphic features: an important clue to the diagnosis and severity of fetal anticonvulsant syndromes." *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*; 91 (2): F90-5.
- Klein, P. and A. G. Herzog (1998).** "Hormonal effects on epilepsy in women." *Epilepsia*; 39 Suppl 8 S9-16.
- Koch, S., E. Jager-Roman, et al. (1996).** "Antiepileptic drug treatment in pregnancy: drug side effects in the neonate and neurological outcome." *Acta Paediatr*; 85 (6): 739-46.
- Koch, S., G. Losche, et al. (1992).** "Major and minor birth malformations and antiepileptic drugs." *Neurology*; 42 (4 Suppl 5): 83-8.
- Koch, S., K. Titze, et al. (1999).** "Long-term neuropsychological consequences of maternal epilepsy and anticonvulsant treatment during pregnancy for school-age children and adolescents." *Epilepsia*; 40 (9): 1237-43.
- Krammer, P. H. (2000).** "CD95's deadly mission in the immune system." *Nature*; 407 (6805): 789-95.
- Kretz, R., I. Coban, et al. (2006).** "[EURAP: the European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy]." *Nervenarzt*; 77 (6): 722, 724-8.
- Kubicki, M., M. E. Shenton, et al. (2002).** "Voxel-based morphometric analysis of gray matter in first episode schizophrenia." *Neuroimage*; 17 (4): 1711-9.

- Lagercrantz, H. and T. Ringstedt (2001).** "Organization of the neuronal circuits in the central nervous system during development." *Acta Paediatr*; 90 (7): 707-15.
- Leavitt, A. M., M. S. Yerby, et al. (1992).** "Epilepsy in pregnancy: developmental outcome of offspring at 12 months." *Neurology*; 42 (4 Suppl 5): 141-3.
- Lindhout, D., H. Meinardi, et al. (1992a).** "Antiepileptic drugs and teratogenesis in two consecutive cohorts: changes in prescription policy paralleled by changes in pattern of malformations." *Neurology*; 42 (4 Suppl 5): 94-110.
- Lindhout, D. and J. G. Omtzigt (1992b).** "Pregnancy and the risk of teratogenicity." *Epilepsia*; 33 Suppl 4 S41-8.
- Lindhout, D. and J. G. Omtzigt (1994).** "Teratogenic effects of antiepileptic drugs: implications for the management of epilepsy in women of childbearing age." *Epilepsia*; 35 Suppl 4 S19-28.
- Lombardo, S. A., G. Leanza, et al. (2005).** "Maternal exposure to the antiepileptic drug vigabatrin affects postnatal development in the rat." *Neurol Sci*; 26 (2): 89-94.
- Losche, G., H. C. Steinhausen, et al. (1994).** "The psychological development of children of epileptic parents. II. The differential impact of intrauterine exposure to anticonvulsant drugs and further influential factors." *Acta Paediatr*; 83 (9): 961-6.
- Loughnan, P. M., H. Gold, et al. (1973).** "Phenytoin teratogenicity in man." *Lancet*; 1 (7794): 70-2.
- Lujan, R., R. Shigemoto, et al. (2005).** "Glutamate and GABA receptor signalling in the developing brain." *Neuroscience*; 130 (3): 567-80.
- Luria, A. R. (1973). *The working Brain: An introduction to neuropsychology*. London: 31.
- Lykissas, M. G., A. K. Batistatou, et al. (2007).** "The role of neurotrophins in axonal growth, guidance, and regeneration." *Curr Neurovasc Res*; 4 (2): 143-51.
- M. Tittgemeyer, u. D. Y. v. C. (2004).** "MRT-basierte Morphometrie. Eine Bestandsaufnahme." *Der Nervenarzt*; 75 (12): 1172 - 1178.
- Manent, J. B., M. Demarque, et al. (2005).** "A noncanonical release of GABA and glutamate modulates neuronal migration." *J Neurosci*; 25 (19): 4755-65.
- Manent, J. B., I. Jorquera, et al. (2007).** "Fetal exposure to GABA-acting antiepileptic drugs generates hippocampal and cortical dysplasias." *Epilepsia*; 48 (4): 684-93.
- Manthey, D., S. Asimiadou, et al. (2005).** "Sulthiame but not levetiracetam exerts neurotoxic effect in the developing rat brain." *Exp Neurol*; 193 (2): 497-503.

- McAuley, J. W. and G. D. Anderson (2002).** "Treatment of epilepsy in women of reproductive age: pharmacokinetic considerations." *Clin Pharmacokinet*; 41 (8): 559-79.
- Meador, K. J. (2002).** "Neurodevelopmental effects of antiepileptic drugs." *Curr Neurol Neurosci Rep*; 2 (4): 373-8.
- Meador, K. J., G. A. Baker, et al. (2009).** "Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs." *N Engl J Med*; 360 (16): 1597-605.
- Meador, K. J., G. A. Baker, et al. (2006).** "In utero antiepileptic drug exposure: fetal death and malformations." *Neurology*; 67 (3): 407-12.
- Meadow, S. R. (1968).** "Anticonvulsant drugs and congenital abnormalities." *Lancet*; 2 (7581): 1296.
- Mechelli A., P. C. J., Friston K.J., Ashburner J. (2005).** "Voxel-Based Morphometry of the Human Brain: Methods and Applications." *Current Medical Imaging Reviews*; 1 1-9.
- Middaugh, L. D., C. A. Santos, 3rd, et al. (1975).** "Effects of phenobarbital given to pregnant mice on behavior of mature offspring." *Dev Psychobiol*; 8 (4): 305-13.
- Mongillo, G., D. J. Amit, et al. (2003).** "Retrospective and prospective persistent activity induced by Hebbian learning in a recurrent cortical network." *Eur J Neurosci*; 18 (7): 2011-24.
- Monti, B., L. Marri, et al. (2002).** "NMDA receptor-dependent CREB activation in survival of cerebellar granule cells during in vivo and in vitro development." *Eur J Neurosci*; 16 (8): 1490-8.
- Montouris, G. (2003).** "Gabapentin exposure in human pregnancy: results from the Gabapentin Pregnancy Registry." *Epilepsy Behav*; 4 (3): 310-7.
- Montouris, G. (2005).** "Safety of the newer antiepileptic drug oxcarbazepine during pregnancy." *Curr Med Res Opin*; 21 (5): 693-701.
- Moore, K. L. and T. V. N. Persaud (2007).** *Embryologie, Entwicklungsstadien, Frühentwicklung, Organogenese, Klinik. München, Jena;*
- Morrell, M. J. (1998).** "Guidelines for the care of women with epilepsy." *Neurology*; 51 (5 Suppl 4): S21-7.
- Morrow, J., A. Russell, et al. (2006).** "Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register." *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 77 (2): 193-8.
- Motamedi, G. K. and K. J. Meador (2006).** "Antiepileptic drugs and neurodevelopment." *Curr Neurol Neurosci Rep*; 6 (4): 341-6.

- Murphy, A. N., G. Fiskum, et al. (1999).** "Mitochondria in neurodegeneration: bioenergetic function in cell life and death." *J Cereb Blood Flow Metab*; 19 (3): 231-45.
- Nagano-Saito, A., Y. Washimi, et al. (2005).** "Cerebral atrophy and its relation to cognitive impairment in Parkinson disease." *Neurology*; 64 (2): 224-9.
- Nakane, Y., T. Okuma, et al. (1980).** "Multi-institutional study on the teratogenicity and fetal toxicity of antiepileptic drugs: a report of a collaborative study group in Japan." *Epilepsia*; 21 (6): 663-80.
- Nau, H., W. Kuhnz, et al. (1982).** "Anticonvulsants during pregnancy and lactation. Transplacental, maternal and neonatal pharmacokinetics." *Clin Pharmacokinet*; 7 (6): 508-43.
- Nelson, K. B. and J. H. Ellenberg (1982).** "Maternal seizure disorder, outcome of pregnancy, and neurologic abnormalities in the children." *Neurology*; 32 (11): 1247-54.
- Neurology, Q. S. S. o. t. A. A. o. (1998).** "Practice parameter: management issues for women with epilepsy (summary statement). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology." *Neurology*; 51 (4): 944-8.
- Nicoletti, A., A. Bartoloni, et al. (2002).** "Epilepsy, cysticercosis, and toxocariasis: a population-based case-control study in rural Bolivia." *Neurology*; 58 (8): 1256-61.
- Nieto-Castanon, A., S. S. Ghosh, et al. (2003).** "Region of interest based analysis of functional imaging data." *Neuroimage*; 19 (4): 1303-16.
- Nopoulos, P., M. Flaum, et al. (2000).** "Sexual dimorphism in the human brain: evaluation of tissue volume, tissue composition and surface anatomy using magnetic resonance imaging." *Psychiatry Res*; 98 (1): 1-13.
- O'Shea, R. D. (2002).** "Roles and regulation of glutamate transporters in the central nervous system." *Clin Exp Pharmacol Physiol*; 29 (11): 1018-23.
- Olney, J. W. (1969).** "Brain lesions, obesity, and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate." *Science*; 164 (880): 719-21.
- Olney, J. W., M. J. Ishimaru, et al. (2000).** "Ethanol-induced apoptotic neurodegeneration in the developing brain." *Apoptosis*; 5 (6): 515-21.
- Olney, J. W., D. F. Wozniak, et al. (2002).** "Drug-induced apoptotic neurodegeneration in the developing brain." *Brain Pathol*; 12 (4): 488-98.
- Olney, J. W., C. Young, et al. (2004).** "Do pediatric drugs cause developing neurons to commit suicide?" *Trends Pharmacol Sci*; 25 (3): 135-9.

- Omtzigt, J. G., F. J. Los, et al. (1992).** "The risk of spina bifida aperta after first-trimester exposure to valproate in a prenatal cohort." *Neurology*; 42 (4 Suppl 5): 119-25.
- Pennell, P. B. (2003).** "Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation." *Neurology*; 61 (6 Suppl 2): S35-42.
- Prakriya, M. and S. Mennerick (2000).** "Selective depression of low-release probability excitatory synapses by sodium channel blockers." *Neuron*; 26 (3): 671-82.
- Pschyrembel (1998).** *Pschyrembel. Klinisches Wörterbuch.* Berlin. New York.;
- Reinisch, J. M., S. A. Sanders, et al. (1995).** "In utero exposure to phenobarbital and intelligence deficits in adult men." *Jama*; 274 (19): 1518-25.
- Represa, A. and Y. Ben-Ari (2005).** "Trophic actions of GABA on neuronal development." *Trends Neurosci*; 28 (6): 278-83.
- Rodier, P. M. (1980).** "Chronology of neuron development: animal studies and their clinical implications." *Dev Med Child Neurol*; 22 (4): 525-45.
- Rogawski, M. A., P. S. Kurzman, et al. (2001).** "Role of AMPA and GluR5 kainate receptors in the development and expression of amygdala kindling in the mouse." *Neuropharmacology*; 40 (1): 28-35.
- Rogawski, M. A. and W. Loscher (2004a).** "The neurobiology of antiepileptic drugs." *Nat Rev Neurosci*; 5 (7): 553-64.
- Rogawski, M. A. and W. Loscher (2004b).** "The neurobiology of antiepileptic drugs for the treatment of nonepileptic conditions." *Nat Med*; 10 (7): 685-92.
- Rosa, F. W. (1991).** "Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy." *N Engl J Med*; 324 (10): 674-7.
- Rudick, R. A., E. Fisher, et al. (2000).** "Brain atrophy in relapsing multiple sclerosis: relationship to relapses, EDSS, and treatment with interferon beta-1a." *Mult Scler*; 6 (6): 365-72.
- Rudolph, U., F. Crestani, et al. (1999).** "Benzodiazepine actions mediated by specific gamma-aminobutyric acid(A) receptor subtypes." *Nature*; 401 (6755): 796-800.
- Rudolph, U. and H. Mohler (2004).** "Analysis of GABAA receptor function and dissection of the pharmacology of benzodiazepines and general anesthetics through mouse genetics." *Annu Rev Pharmacol Toxicol*; 44 475-98.
- Russell, A. J., J. J. Craig, et al. (2004).** "U.K. epilepsy and pregnancy group." *Epilepsia*; 45 (11): 1467.

- Sabers, A., M. Dam, et al. (2004).** "Epilepsy and pregnancy: lamotrigine as main drug used." *Acta Neurol Scand*; 109 (1): 9-13.
- Samren, E. B., C. M. van Duijn, et al. (1999).** "Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring." *Ann Neurol*; 46 (5): 739-46.
- Samren, E. B., C. M. van Duijn, et al. (1997).** "Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy." *Epilepsia*; 38 (9): 981-90.
- Schaefer, G. B., R. D. Sheth, et al. (1994).** "Cerebral dysgenesis. An overview." *Neurol Clin*; 12 (4): 773-88.
- Schmidt, D., R. Canger, et al. (1983).** "Change of seizure frequency in pregnant epileptic women." *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 46 (8): 751-5.
- Schneble, H. (1987).** Krankheit der ungezählten Namen. Ein Beitrag zur Sozial-, Kultur- und Medizingeschichte der Epilepsie anhand ihrer Benennungen vom Altertum bis zur Gegenwart. Bern;
- Scolnik, D., I. Nulman, et al. (1994).** "Neurodevelopment of children exposed in utero to phenytoin and carbamazepine monotherapy." *Jama*; 271 (10): 767-70.
- Scott, W. J., Jr., C. M. Schreiner, et al. (1997).** "Valproate-induced limb malformations in mice associated with reduction of intracellular pH." *Reprod Toxicol*; 11 (4): 483-93.
- Seabrook, G. R., A. Easter, et al. (1997).** "Modulation of long-term potentiation in CA1 region of mouse hippocampal brain slices by GABAA receptor benzodiazepine site ligands." *Neuropharmacology*; 36 (6): 823-30.
- Seip, M. (1976).** "Growth retardation, dysmorphic facies and minor malformations following massive exposure to phenobarbitone in utero." *Acta Paediatr Scand*; 65 (5): 617-21.
- Senjem, M. L., J. L. Gunter, et al. (2005).** "Comparison of different methodological implementations of voxel-based morphometry in neurodegenerative disease." *Neuroimage*; 26 (2): 600-8.
- Steinhausen, H. C., G. Losche, et al. (1994).** "The psychological development of children of epileptic parents. I. Study design and comparative findings." *Acta Paediatr*; 83 (9): 955-60.
- Steinmetz, H. and R. J. Seitz (1991).** "Functional anatomy of language processing: neuroimaging and the problem of individual variability." *Neuropsychologia*; 29 (12): 1149-61.

- Steller, H. (1995).** "Mechanisms and genes of cellular suicide." *Science*; 267 (5203): 1445-9.
- Stern, J. M. (2006).** "Overview of treatment guidelines for epilepsy." *Curr Treat Options Neurol*; 8 (4): 280-8.
- Stumpf, D. A. and M. Frost (1978).** "Seizures, anticonvulsants, and pregnancy." *Am J Dis Child*; 132 (8): 746-8.
- Svigos, J. M. (1984).** "Epilepsy and pregnancy." *Aust N Z J Obstet Gynaecol*; 24 (3): 182-5.
- Tae, W. S., S. B. Hong, et al. (2006).** "Structural brain abnormalities in juvenile myoclonic epilepsy patients: volumetry and voxel-based morphometry." *Korean J Radiol*; 7 (3): 162-72.
- Talairach J., T. P. (1988).** *Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*. New York;
- Teramo, K. (1982).** "Pregnancy and fetal complications in epileptic pregnancies: review of the literature." Raven Press; 53-9.
- Thompson, P. M., T. D. Cannon, et al. (2001).** "Genetic influences on brain structure." *Nat Neurosci*; 4 (12): 1253-8.
- Tisserand, D. J., H. Bosma, et al. (2001).** "Head size and cognitive ability in nondemented older adults are related." *Neurology*; 56 (7): 969-71.
- Tittgemeyer M., u. D. Y. v. C. D. Y. (2004).** "MRT-basierte Morphometrie. Eine Bestandsaufnahme." *Der Nervenarzt*; 75 (12): 1172 - 1178.
- Todorovic, S. M. and C. J. Lingle (1998).** "Pharmacological properties of T-type Ca²⁺ current in adult rat sensory neurons: effects of anticonvulsant and anesthetic agents." *J Neurophysiol*; 79 (1): 240-52.
- Toga, A. W., P. M. Thompson, et al. (2006).** "Mapping brain maturation." *Trends Neurosci*; 29 (3): 148-59.
- Tomson, T., D. Battino, et al. (2004).** "EURAP: an international registry of antiepileptic drugs and pregnancy." *Epilepsia*; 45 (11): 1463-4.
- Vajda, F., C. Lander, et al. (2004).** "Australian pregnancy registry of women taking antiepileptic drugs." *Epilepsia*; 45 (11): 1466.
- Vajda, F. J. and M. J. Eadie (2005).** "Maternal valproate dosage and foetal malformations." *Acta Neurol Scand*; 112 (3): 137-43.
- Vanoverloop, D., R. R. Schnell, et al. (1992).** "The effects of prenatal exposure to phenytoin and other anticonvulsants on intellectual function at 4 to 8 years of age." *Neurotoxicol Teratol*; 14 (5): 329-35.

- Verrotti, A., M. Tana, et al. (2006).** "Recent advances on neural tube defects with special reference to Valproic Acid." *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*; 6 (1): 25-31.
- Viinikainen, K., S. Heinonen, et al. (2006).** "Community-based, prospective, controlled study of obstetric and neonatal outcome of 179 pregnancies in women with epilepsy." *Epilepsia*; 47 (1): 186-92.
- Vinten, J., N. Adab, et al. (2005).** "Neuropsychological effects of exposure to anticonvulsant medication in utero." *Neurology*; 64 (6): 949-54.
- Wallace, H., S. Shorvon, et al. (1998).** "Age-specific incidence and prevalence rates of treated epilepsy in an unselected population of 2,052,922 and age-specific fertility rates of women with epilepsy." *Lancet*; 352 (9145): 1970-3.
- Wallach, D., E. E. Varfolomeev, et al. (1999).** "Tumor necrosis factor receptor and Fas signaling mechanisms." *Annu Rev Immunol*; 17 331-67.
- Webb, S. J., C. S. Monk, et al. (2001).** "Mechanisms of postnatal neurobiological development: implications for human development." *Dev Neuropsychol*; 19 (2): 147-71.
- White, H. S., S. D. Brown, et al. (1997).** "Topiramate enhances GABA-mediated chloride flux and GABA-evoked chloride currents in murine brain neurons and increases seizure threshold." *Epilepsy Res*; 28 (3): 167-79.
- Wide, K., B. Winbladh, et al. (2000a).** "Body dimensions of infants exposed to antiepileptic drugs in utero: observations spanning 25 years." *Epilepsia*; 41 (7): 854-61.
- Wide, K., B. Winbladh, et al. (2000b).** "Psychomotor development and minor anomalies in children exposed to antiepileptic drugs in utero: a prospective population-based study." *Dev Med Child Neurol*; 42 (2): 87-92.
- Wilke, M., J. Kassubek, et al. (2003).** "Automated detection of gray matter malformations using optimized voxel-based morphometry: a systematic approach." *Neuroimage*; 20 (1): 330-43.
- Worsley KJ, Marrett S, et al. (1996).** "A unified statistical approach for determining significant signals in images of cerebral activation." *Human Brain Mapping*; 4 (1): 58-73.
- Wright, I. C., P. K. McGuire, et al. (1995).** "A voxel-based method for the statistical analysis of gray and white matter density applied to schizophrenia." *Neuroimage*; 2 (4): 244-52.
- Yan, G. M., B. Ni, et al. (1994).** "Depolarization or glutamate receptor activation blocks apoptotic cell death of cultured cerebellar granule neurons." *Brain Res*; 656 (1): 43-51.

- Yerby, M., T. Koepsell, et al. (1985).** "Pregnancy complications and outcomes in a cohort of women with epilepsy." *Epilepsia*; 26 (6): 631-5.
- Yerby, M. S. (1993).** "Epilepsy and pregnancy. New issues for an old disorder." *Neurol Clin*; 11 (4): 777-86.
- Yerby, M. S. (2000a).** "Quality of life, epilepsy advances, and the evolving role of anticonvulsants in women with epilepsy." *Neurology*; 55 (5 Suppl 1): S21-31; discussion S54-8.
- Yerby, M. S. (2000b).** "Special considerations for women with epilepsy." *Pharmacotherapy*; 20 (8 Pt 2): 159S-170S.
- Yerby, M. S., P. N. Friel, et al. (1990).** "Pharmacokinetics of anticonvulsants in pregnancy: alterations in plasma protein binding." *Epilepsy Res*; 5 (3): 223-8.
- Yerby, M. S., A. Leavitt, et al. (1992).** "Antiepileptics and the development of congenital anomalies." *Neurology*; 42 (4 Suppl 5): 132-40.
- Zahn, C. (1998).** "Neurologic care of pregnant women with epilepsy." *Epilepsia*; 39 Suppl 8 S26-31.
- Zhao, Q., Y. Hu, et al. (2005).** "Effect of topiramate on cognitive function and activity level following neonatal seizures." *Epilepsy Behav*; 6 (4): 529-36.

12 Danksagung

Als erstes möchte ich mich bei **Frau Prof. Hrissanthi Ikonomidou** als meine wissenschaftliche Betreuerin bedanken, die mir die Möglichkeit gab meine Dissertation mit ihr zusammen zu erarbeiten. Insbesondere möchte ich ihr für ihre umfassende Unterstützung, unermüdliche Geduld und konstruktive Kritik während des gesamten Entstehungsprozesses danken.

Herrn Dr. J. Kassubek aus Ulm möchte ich ebenfalls großem Dank aussprechen, insbesondere für seine Zeit, Anleitung und Geduld, während der Auswertung der Daten in Ulm.

Großen Dank möchte ich auch **Frau Dr. S. Koch** für die Zuverfügungstellung der Daten zur Rekrutierung der Probanden entgegenbringen.

Frau Dr. I. Scheer und ihrem Team möchte ich danken, für ihre Hilfsbereitschaft und die Selbstverständlichkeit auch an zahlreichen Wochenenden zusätzlich zu arbeiten.

Den Probanden und Ihren Familien für ihre Zeit, Mühe und vollen Einsatz während den einzelnen Untersuchungen möchte ich ebenfalls danken.

Großen Dank möchte ich auch **meiner Familie** aussprechen, die mich nicht nur während meiner Doktorarbeit immer tatkräftig unterstützt hat, sondern auch in allen Lebenslagen immer voll und ganz hinter mir steht und immer für mich da ist.

Als ganz besonderen Menschen möchte ich **Marc** danken, dass er so ist wie er ist.

13 Lebenslauf

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."

14 Selbstständigkeitserklärung

„Ich, Tabea Wilhelm, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Hirnvolumetrische Untersuchungen nach pränataler Antiepileptikaexposition“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

15 Publikationsliste

Artikelveröffentlichung:

“Brain morphology alterations in the basal ganglia and the hypothalamus following prenatal exposure to antiepileptic drugs.”

Ikonomidou C.; Scheer I.; Wilhelm T.; Juengling FD.; Titze K.; Stöver B.; Lehmkuhl U.; Koch S.; Kassubek J.

European Journal of Paediatric Neurology. Volume 11, Issue 5 (297-301), September 2007.

Posterpräsentation:

Auf der 33. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie März 2007, Passau, Deutschland.