

Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
der Universität zu Lübeck  
Komm. Leiterin: PD Dr. med. U. Thyen

---

Untersuchung zur Differentialdiagnose  
kernspintomographisch sichtbarer diskreter  
Marklagerveränderungen  
im Kindesalter

Inauguraldissertation  
Zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck  
- aus der medizinischen Fakultät -

vorgelegt von  
**Sabine Kaczmarek**  
aus Lüneburg

Lübeck 2003

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. med. Jürgen Sperner

2. Berichterstatter:

Priv.-Doz. Dr. med. Günter Seidel

Tag der mündlichen Prüfung:

10.12.2004

Zum Druck genehmigt

Lübeck, den 10.12.2004

gez. Prof. Dr. med. Peter Dominiak

-Dekan der medizinischen Fakultät-

## Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	Seite 1
1.1	Ziel dieser Arbeit	3
1.2	Hypothese	4
<b>2.</b>	<b>Stand der Wissenschaft</b>	5
2.1	Hirnentwicklung	5
2.1.1	Makroskopische Großhirnentwicklung	5
2.1.2	Mikroskopische Großhirnentwicklung	6
2.1.3	Myelinisierung im ZNS	7
2.2	Virchow-Robin-Räume	8
2.2.1	Anatomie	8
2.2.2	Darstellung normaler Virchow-Robin-Räume in der MRT	9
2.2.3	Erweiterung der Virchow-Robin-Räume und deren Darstellung in der MRT	10
2.3	Hypoxisch-ischämische Marklagerveränderungen	12
2.3.1	Periventrikuläre Leukomalazie (Gliose)	12
2.3.2	Mikroinfarkte	14
2.4	Epilepsie	15
2.4.1	Einteilung der Epilepsien	15
2.4.2	Kernspintomographisch sichtbare Veränderungen bei symptomatischer Epilepsie	16
2.5	Kopfschmerz	17
2.6	Migräne	18
2.7	Schädel-Hirn-Traumata	20
2.8	Magnetresonanztomographie (MRT)	22
2.8.1	Technische Grundlagen der MRT	22

2.8.2	Differentialdiagnose punktförmiger hyperintenser Signalveränderungen des periventrikulären Marklagers in der T2-Wichtung der MRT	24
<b>3.</b>	<b>Patienten, Material und Methoden</b>	<b>27</b>
3.1	Auswahlkriterien	27
3.2	Auswertung der klinischen Daten	28
3.3	Auswertung der MRT-Bilder	29
3.4	Statistische Auswertung	30
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>31</b>
4.1	Alter der Kinder	31
4.2	Häufigkeit von hyperintensiven Signalveränderungen im T2-gewichteten MRT-Bild	32
4.3	Zuordnung der Signalveränderungen zu anatomisch-pathologischen Korrelaten	33
4.4	Lokalisation der Signalveränderungen im Marklager	34
4.5	Größe der Signalveränderungen im Marklager	36
4.6	Anzahl der Veränderungen im Marklager	37
4.7	Entwicklungsstand der Patienten	38
4.8	Korrelation der EEG-Befunde mit Diagnosen und pathologischen Korrelaten der Signalveränderungen	40
4.9	Einfluss von perinatalen Komplikationen auf die Signalveränderungen im Marklager	41
4.10	Qualitative Auswertung der MRT-Bilder	43
4.10.1	Darstellung von Virchow-Robin-Räumen in der MRT (singulär)	45
4.10.2	Darstellung von Virchow-Robin-Räumen in der MRT (multipel)	46

4.10.3 Darstellung von Mikroinfarkten in der MRT	47
4.10.4 Darstellung von Gliosen in der MRT	48
<b>5. Diskussion</b>	<b>49</b>
5.1 Aufbau der Arbeit	49
5.2 Beurteilung der MRT-Bilder	50
5.3 Alter der Patienten	51
5.4 Auftreten von hyperintensiven Signalveränderungen im T2- gewichteten MRT-Bild und deren pathologisch-anatomische Korrelate bei Patienten mit Kopfschmerzen, Anfällen und Schädel-Hirn-Trauma	52
5.5 Lokalisation der kernspintomographisch sichtbaren signalintensiven Marklagerveränderungen	56
5.6 Beurteilung der Größe der Signalveränderungen	58
5.7 Beurteilung der Anzahl der Signalveränderungen	59
5.8 Beurteilung des Entwicklungsstands der verschiedenen Patientengruppen	60
5.9 Beurteilung der EEG-Veränderungen	61
5.10 Zusammenhang von perinatalen Komplikationen und den im periventrikulären Marklager sichtbaren Veränderungen in der MRT	63
5.11 Gesamtbeurteilung der Untersuchung	65
<b>6. Zusammenfassung</b>	<b>67</b>
<b>7. Literaturverzeichnis</b>	<b>69</b>
<b>8. Anhang</b>	<b>84</b>
8.1 Codeliste	84

8.2	Patientendaten	85
8.3	Auswertungsbogen -Klinik-	91
8.4	Auswertungsbogen -MRT-	92
<b>9.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>93</b>
<b>10.</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>94</b>

## Abkürzungsverzeichnis

FLAIR	- <u>F</u> luid <u>A</u> ttenuation <u>I</u> nversion <u>R</u> ecovery
FSME	- <u>E</u> rüh <u>s</u> ommer <u>m</u> eningo <u>e</u> nzephalitis
IHS	- <u>I</u> nternational <u>H</u> eadache <u>S</u> ociety
KST	- <u>K</u> ern <u>s</u> pin <u>t</u> omographie
MRT	- <u>M</u> agnet <u>r</u> esonanz <u>t</u> omographie
NMR	- <u>N</u> uclear <u>M</u> agnetic <u>R</u> esonance Tomography
PVL	- <u>p</u> eriv <u>e</u> ntrikuläre <u>L</u> eukomalazie
SHT	- <u>S</u> chädel- <u>H</u> irn- <u>T</u> rauma
SPSS	- <u>S</u> tatistical <u>P</u> ackage for <u>S</u> ocial <u>S</u> ciences
SVM	- <u>S</u> ignal <u>v</u> eränderungen im <u>M</u> arklager
VRR	- <u>V</u> irchow - <u>R</u> obin- <u>R</u> äume

### 1.0 Einleitung

In den letzten Jahrzehnten hat die bildgebende Diagnostik durch Entwicklung und Verbesserung von Ultraschall, Computertomographie und Magnetresonanztomographie (MRT) einen immer größer werdenden Stellenwert in der Diagnostik verschiedenster Erkrankungen eingenommen. Insbesondere mit der MRT steht ein Verfahren zur genauen Beurteilung von Weichteilstrukturen zur Verfügung, das vor allem neue Aspekte in der Beurteilung der Hirnentwicklung und Diagnostik von Hirnerkrankungen möglich macht.

Im Bereich der Neonatologie und Pädiatrie sind die zerebralen Folgen perinataler Komplikationen stark in den Vordergrund wissenschaftlichen Interesses gerückt. Mit der Magnetresonanztomographie steht hierfür eine sehr sensitive Methode (van Bogaert et al., 1992) zur Darstellung der Hirnstrukturen zur Verfügung.

Besonders die weiße Substanz und ihre Ausreifung lässt sich in der MRT gut darstellen (Barkovich, 2000). Dies ist von besonderem Interesse, da es im Rahmen frühkindlicher Hirnschädigungen häufig zu Veränderungen wie Blutung, Gliose, hypoxisch-ischämische Läsion oder Leukomalazie in diesem Gebiet kommt. Als Folge dieser Schädigungen sind vor allem Störungen der motorischen und optischen Bahnen beschrieben mit klinisch unterschiedlicher Ausprägung bis hin zu Zerebralparese und kortikaler Blindheit (De Vries et al., 1987; Flodmark et al., 1989; Fazzi et al., 1994; Aicardi, 1998).

Neben diesen ausgeprägten Formen der Hirnschädigung lassen sich jedoch magnetresonanztomographisch auch diskrete punkt- und strichförmige Veränderungen im Marklager erkennen, die bei Erwachsenen histopathologisch als Demyelinisierung, zystische Mikroinfarkte oder erweiterte perivaskuläre Räume imponieren (Fazekas et al., 1993; Smith et al., 2000). Die klinische Bedeutung dieser Veränderungen ist jedoch nicht gesichert.

Bei punktförmigen oder streifigen Auffälligkeiten des Marklagers im Kindesalter muss in diesem Zusammenhang die Hirnentwicklung insbesondere unter dem Aspekt der Wanderung der Neuroblasten entlang ihrer radiär verlaufenden

glialen Leitstrukturen (radiale Faserglia) betrachtet werden (Gadisseux und Evrard, 1985). In der MRT sichtbare streifige Veränderungen im Marklager könnten das Korrelat dieser radiär verlaufenden Faserglia darstellen, die während der Hirnreifung geschädigt wurde.

In der radiologischen Literatur werden diskrete Veränderungen in der periventrikulären weißen Substanz häufig als Erweiterung der perivaskulären Räume (Virchow-Robin-Räume) gedeutet. Es gibt Untersuchungen, dass erweiterte Virchow-Robin-Räume (VRR) häufiger bei Patienten mit Migräne oder Spannungskopfschmerz auftreten (Rollins et al., 1993; Schick et al., 1999). Vor allem in Fallberichten ist das Auftreten von erweiterten Virchow-Robin-Räumen bei Patienten mit Epilepsie erwähnt (Rollins et al., 1993; Afifi, 1996; Chuang et al., 1999).

In einigen Arbeiten konnte histologisch nachgewiesen werden, dass sich hinter den Veränderungen auch Gliosen oder Mikroinfarkte verbergen (Flodmark et al., 1989; Friede, 1989).

Einen möglichen Zusammenhang zwischen epileptischen Anfällen und ausschließlicher Schädigung der weißen Substanz des periventrikulären Marklagers erklären DeReuck et al. (1972) durch Deafferenzierung der Nervenzellen, die zu einer Hyperaktivität der Neurone führen. In neueren Forschungsarbeiten liegen die Schwerpunkte vor allem im Bereich der biochemischen Abläufe, wobei insbesondere die Natrium-, Kalium- und Kalziumhomöostase Beachtung findet. Solche Störungen von Ionenkanälen werden zunehmend molekulargenetisch definiert (Heinemann et al., 1986; Ryan, 1999; Walz und Wuttke, 1999; Lerche et al., 2000).

In dieser Arbeit werden punkt- und strichförmige Veränderungen im periventrikulären Marklager auf MRT-Bildern von Kindern mit Epilepsie, Kopfschmerz, Migräne und Schädel-Hirn-Traumata qualitativ und quantitativ untersucht.

Die qualitative Analyse der Signalveränderungen soll Hinweise auf die zugrundeliegende Histopathologie geben und hierbei vor allem zur Unterscheidung der Virchow-Robin-Räume von ischämischen Veränderungen wie Gliosen und Mikroinfarkten beitragen.

Zur Abschätzung der möglichen klinischen Bedeutung werden diese Signalveränderungen semiquantitativ erfasst und in Beziehung zu den Diagnosen und dem Auftreten von perinatalen Komplikationen gesetzt.

### 1.1 Ziel dieser Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wird das Auftreten von magnetresonanztomographisch nachweisbaren punkt- und strichförmigen Signalveränderungen im periventrikulären Marklager bei Kindern mit Epilepsie, Kopfschmerz, Migräne und Schädel-Hirn-Trauma untersucht.

Diese Diagnosen stellen häufige Indikationen für eine MRT-Untersuchung des Gehirns dar, wobei die Pathogenese der verschiedenen Erkrankungen sehr unterschiedlich ist.

Epilepsieerkrankungen stellen chronische Erkrankungen dar, deren Ursachen sowohl genetisch (endogen) als auch Ausdruck anderer Grundkrankheiten (symptomatisch, exogen) sein können. In einigen Fällen läßt sich auch kein Kausalzusammenhang finden (Matthes und Schneble, 1992).

Bei Migränepatienten steht die Fehlregulation der zerebralen Gefäßautoregulation als Ursache der Beschwerden im Vordergrund (Poeck und Hacke (a), 2001).

Die Ursachen unklassifizierter Kopfschmerzen dagegen stellen sich sehr vielfältig dar. Im Vordergrund steht hier die Gruppe der Patienten mit Spannungskopfschmerzen, die sowohl durch muskuläre Verspannung als auch durch zentrale Mechanismen ausgelöst werden können (Jensen, 1999).

Als Beispiel einer akuten mechanischen Schädigung eines zuvor gesunden Gehirns im Gegensatz zu den chronischen Krankheitsbildern werden Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma herangezogen.

Die oben genannten Erkrankungen unterscheiden sich in ihrem klinischen Bild und dem zugrundeliegenden Pathomechanismen deutlich. Bei einer pathogenetischen Bedeutung der kernspintomographisch sichtbaren punkt- und strichförmigen Signalveränderungen sind Unterschiede in bezug auf Häufigkeit, Lokalisation und Qualität bei den verschiedenen Krankheitsbildern zu erwarten.

### **1.2 Hypothese**

Wenn diskrete kernspintomographisch sichtbare punkt- und strichförmige Signalveränderungen eine pathologische Bedeutung haben sollten, müssten sich die Veränderungen in Häufigkeit, Lokalisation und Qualität bei Patienten mit Epilepsie, Kopfschmerzen und Schädel-Hirn-Trauma unterscheiden.

Anhand der Morphologie der punkt- und strichförmigen Signalveränderungen sollen physiologische VRR von pathologischen Mikroinfarkten und Gliosen differenziert werden.

## **2. Stand der Wissenschaft**

### **2.1 Hirnentwicklung**

#### **2.1.1 Makroskopische Großhirnentwicklung**

Das zentrale Nervensystem wird beim menschlichen Embryo zu Beginn der dritten Entwicklungswoche im verdickten Ektoderm (auch als Neuralplatte bezeichnet) angelegt. In der weiteren Entwicklung kommt es zu einer Wulstbildung der lateralen Begrenzung der Neuralplatte, wodurch in der Mitte eine Rinne entsteht. Durch vollständige Schließung dieser Neuralrinne entsteht das Neuralrohr, dessen kranialer Anteil sich zum Gehirn weiterentwickelt, aus dem kaudalen Anteil entwickelt sich das spätere Rückenmark.

Das kraniale Ende des Neuralrohrs weist schon früh drei deutliche Erweiterungen auf, die primären Hirnbläschen. Das erste Hirnbläschen ist das Prosencephalon, aus dem sich die beiden Seitenventrikel, das Großhirn und das Zwischenhirn entwickeln. Das Mesencephalon, das spätere Mittelhirn, ist durch das zweite Hirnbläschen repräsentiert. Das dritte Hirnbläschen ist das Rhombencephalon, aus dem sich das Kleinhirn und die Brücke entwickeln.

Durch unterschiedlich starkes Wachstum der einzelnen Gehirnanlagen kommt es zu einer doppelten Abknickung des Neuralrohrs. Diese Proliferationsprozesse führen zu der typischen Anatomie und Topographie des zentralen Nervensystems (Sadler, 2003).

Die Gefäßversorgung des Gehirns entwickelt sich aus einem endothelialen Netzwerk, das aus dem ersten Aortenbogen entspringt und sich zum Teil mit ortständigen Angioblasten verbindet. Über Vorder- und Mittelhirn bildet sich der primäre Kopfplexus. Im Verlauf verbinden sich die äußeren Anteile der primären Plexusgefäße zu größeren Kanälen, die inneren bilden ein Kapillarnetzwerk, das dem Hirn direkt aufliegt. Mit der Entwicklung der Hirnhäute kommt es zur Differenzierung der Gefäße in Arterien, Venen und Kapillaren mit ihren typischen Eigenschaften. Erst im siebten Schwangerschaftsmonat bzw. einer fetalen Größe von 39 cm (entspricht einer Scheitel-Steiß-Länge von ungefähr 27 cm) ist das cerebrale Gefäßsystem mit dem eines Erwachsenen vergleichbar (Lindenberg, 1957).

### 2.1.2 Mikroskopische Großhirnentwicklung

Die Entwicklung der Nervenzellen der Großhirnrinde geht aus dem Neuroepithel hervor, auch germinale Matrix genannt. Diese Zellen stellen die Begrenzung der Seitenventrikel, des dritten und vierten Ventrikels sowie des Zentralkanals im Rückenmark dar und stammen aus dem prosencephalen Anteil des Neuralrohrs.

Die Entwicklung der grauen Substanz des Großhirns beginnt mit mitotischen Teilungen der Neuroblasten, aus denen Nerven- und Gliazellen hervorgehen. Daran schließt sich zwischen der 10. und 25. Entwicklungswoche eine Wanderung der Nervenzellen in die Peripherie an.

Die Bewegung erfolgt in der Weise, dass die spät in der Germinalzone der Ventrikelwand sich teilenden Zellen während der Migration am weitesten nach peripher, also in Richtung Pia mater durch alle schon bestehenden Rindenschichten wandern. Durch diese „inside-out“-Migration entsteht der mikroskopisch sichtbare typische sechsschichtige Aufbau der Hirnrinde.

Die Neuronenmigration erfolgt entlang von Vorläuferzellen, der radialen Faserglia. Diese aus drei bis zehn Fasern bestehenden Faszikel stellen mit ihren bipolaren Zellfortsätzen eine Verbindung zwischen der germinalen Matrix und der pialen Oberfläche her. Es wird angenommen, dass die Interaktion zwischen den Nervenzellen und den Zellen der Faserglia durch extrazelluläre Matrixmoleküle, Zelladhäsionsfaktoren, gelöste und gebundene Membranfaktoren, Neurotransmitter und Ionenkanäle erfolgt (Barkovich et al., 1992; Sobeih und Corfas, 2002).

Eine bedeutende Rolle im Bereich der Marginalzone kommt den Cajal-Retzius-Neuronen zu. Sie produzieren ein extrazelluläres Protein (Reelin), das die Migration der Neuronen und die Schichtung des cerebralen Kortex über die Ablösung der Neuroblasten von der radialen Faserglia steuert (Sobeih und Corfas, 2002). Im Tierversuch konnte nach Degeneration der Cajal-Retzius-Zellen eine vermehrte Transformation der radialen Faserglia zu Astrozyten nachgewiesen werden (Super et al., 2000). Aufgrund der Komplexität der

Regulationsfaktoren sind stoffwechselbedingte, genetische, toxische und infektiöse Ursachen für Entwicklungsstörungen beschrieben (Gressens, 2000).

Die Wanderung der Gliazellen beginnt erst nach Abschluss der Neurogenese zwischen der 20. und 25. Entwicklungswoche.

Mit der Geburt ist die grundlegende Entwicklung des Zentralnervensystems abgeschlossen, postnatal erfolgt jedoch weiterhin eine lokale Vermehrung von Gliazellen, die Myelinisierung der weißen Substanz wird fortgesetzt, die Verzweigung und Synaptogenese von Neuronen schreitet fort und auch die Gefäßversorgung wird durch Ausbildung von Kapillarnetzwerken optimiert (Evrard et al., 1989).

Die Hirnreifung ist histologisch in der Regel erst mit 15-20 Jahren endgültig abgeschlossen.

### **2.1.3 Myelinisierung im ZNS**

Wie die peripheren Nerven eine Hülle aus Schwannzellen aufweisen, so wird im Zentralnervensystem die Markscheide durch Oligodendrozyten gebildet (Virchow, 1854; Junqueira und Carneiro (a), 2001).

Die weiße Substanz des ZNS besteht aus einer Vielzahl von Axonen, deren Nervenzellkörper sich in der Hirnrinde (graue Substanz) oder anderen Kerngebieten befinden. Außer den spät auftretenden markscheidenbildenden Oligodendrozyten befinden sich noch andere Gliazellen in der weißen Substanz.

Die Astrozyten sind die größten Zellen der Neuroglia, sie umschließen die Kapillaren und bilden einen Teil der Blut-Hirn-Schranke, außerdem sind sie an der Aufrechterhaltung des Ionenmilieus und dem Stoffaustausch mit den Nervenzellen beteiligt. Bei Verletzungen des ZNS reagieren die Astrozyten mit Vermehrung und Vergrößerung und sind so in der Lage vorhandene Defekte auszugleichen (Gliose). Als wichtige Aufgabe der Astrozytenvorläufer ist ihre Funktion als Leitstruktur (radiale Faserglia) in der Neurogenese zu erwähnen. Die Markscheidenreifung beginnt im dritten Trimenon, sie schreitet systematisch von kaudal nach kranial und von dorsal nach ventral fort. Bei der

Geburt sind Rückenmark, Medulla oblongata, dorsale Brücke und Teile des Kleinhirns bereits myelinisiert.

Allgemein gilt für die Myelinisierung des ZNS, dass zuerst die sensorischen Nervenfasern mit einer Myelinscheide umgeben werden, dann die motorischen und zuletzt die Assoziationsfasern (Obletter et al., 1995; van der Knaap und Valk (a), 1989).

Die Myelinisierung des Großhirnmarklagers erfolgt im ersten Lebensjahr, sie beginnt in der Capsula interna und schreitet von zentral nach peripher fort. Topographisch breitet sich die Myelinisierung von zentral nach parietal und okzipital, später nach frontal und zuletzt nach temporal aus. Abgeschlossen ist die Markscheidenbildung kernspintomographisch erst mit ungefähr zwei Jahren. Die Markscheidenreifung bis in die entferntesten Gyri des Kortex kann jedoch histologisch auch bis zum zehnten Lebensjahr fortschreiten (Obletter et al., 1995; Grodd, 1993).

## **2.2 Virchow-Robin-Räume**

### **2.2.1 Anatomie**

Das Gehirn wird von der Hirnhaut geschützt, die sich in drei Anteile unterteilen lässt. Die harte Hirnhaut, die Dura mater, besteht aus straffem Bindegewebe und kleidet die Innenfläche der Schädelkalotte aus. Unterhalb der Dura mater befindet sich die Spinnwebhaut, die Arachnoidea mater, die sich als eine dünne zellreiche Bindegewebsmembran darstellt. Unterhalb der Arachnoidea mater befindet sich ein liquorgefüllter Raum, der sogenannte Subarachnoidalraum. Über Trabekel erfolgt eine Verbindung zwischen Arachnoidea und der innersten Schicht der Hirnhaut, der Pia mater. Sie ist vom Nervengewebe durch eine Basalmembran an der Hirnoberfläche und durch Gliafortsätze getrennt. Die innere Hirnhaut besteht aus mehreren Lamellen, wobei zwischen der innersten und den folgenden Schichten erweiterte Interzellularräume nachweisbar sind, die die Arterien in die Tiefe der Hirnsubstanz begleiten und dort die perivaskulären Räume bilden (Arnold (a) et al., 2003; Junqueira und Carneiro (b), 2001).

Bereits Virchow hat sich mit dem besonderen Aufbau und der Umgebung der Hirngefäße befasst. Nach ihm und Robin sind die perivaskulären Räume auch Virchow-Robin-Räume (VRR) genannt worden (Virchow, 1851; Shimoda, 1961). Je tiefer die Arterien in das Hirngewebe eindringen, desto lückenhafter wird die piale Gefäßumscheidung. Im Bereich der Kapillaren ist keine piale Begrenzung mehr nachweisbar. Hier sind nur noch die kapillare Basalmembran und Astrozytenfortsätze als begrenzende Strukturen vorhanden. Im Bereich der Venen lassen sich auch in den kortexnahen Bereichen nur vereinzelt piale Zellen nachweisen (Zhang et al., 1990).

VRR lassen sich vor allem entlang der Aa. lenticulostriatae nachweisen, diese ziehen aus der vorderen und mittleren Hirnarterie (Aa. cerebri anterior und media) zur Insel, zur Capsula interna, zum Nucleus caudatus, zum Diencephalon bis hin zur vorderen Kommissur. Die A. cerebri posterior gibt ebenfalls Äste zur Versorgung des okzipitalen und temporalen Marklagers ab. Die Gebiete, die von diesen Arterien versorgt werden, werden als Grenzzonen bezeichnet. Diese sind bei Durchblutungsstörungen besonders empfindlich, da keine Kollateralen vorhanden sind (Arnold (b), 2003; Autti et al., 1994).

### **2.2.2 Darstellung normaler Virchow-Robin-Räume in der MRT**

Für die Charakterisierung der Virchow-Robin-Räume in der MRT sollten verschiedene Eigenschaften erfüllt sein.

Die beobachtbaren Veränderungen müssen bezüglich der Intensität in T2-Wichtung isointens mit dem Liquor sein, da sie dem liquorgefüllten Subarachnoidalraum entsprechen (Autti et al., 1994). Vereinzelt berücksichtigen Autoren zusätzlich das Flusssignal der Arteriole und sehen somit das Signal der Virchow-Robin-Räume als ein Mischsignal aus Liquorsignal und Flusssignal, das sich in Abhängigkeit der Fließgeschwindigkeit der Arteriole vom reinen Liquorsignal unterscheiden müsste (Hirabuki et al., 1994).

Weiterhin sollten die Veränderungen eine runde, ovale oder kurvige Form mit glatter Begrenzung aufweisen und sollten eine Größe von 5 mm Durchmesser nicht überschreiten.

Die Lokalisation der Veränderungen muß mit dem Weg der perforierenden Arterien (Aa. lenticulostriatae) übereinstimmen (Heier et al., 1989; Hirabuki et al., 1994).

Bei kranialen kernspintomographischen Untersuchungen von Kindern sind häufig solche diskreten periventrikulären Veränderungen nachweisbar (Rollins et al., 1993), die pathogenetische Bedeutung ist jedoch noch ungeklärt. Auch bei Erwachsenen werden ähnliche Veränderungen gefunden. Es wird eine Zunahme in Abhängigkeit von Alter, arteriellem Hypertonus und dementieller Entwicklung beschrieben (Heier et al., 1989). Ohne histologische Beurteilung sind jedoch gerade bei älteren Personen diese Veränderungen nicht immer eindeutig von narbigen Veränderungen mit Vakuolisierung und Gliazellverlust zu unterscheiden (Munoz et al., 1993).

### **2.2.3 Erweiterung der Virchow-Robin-Räume und deren Darstellung in der MRT**

In der MRT sichtbare Veränderungen der Virchow-Robin-Räume sind meist Erweiterungen. Bei einem Überschreiten von 5 mm Durchmesser und Auftreten in der periventrikulären weißen Substanz werden die Virchow-Robin-Räume als pathologisch verändert angesehen. Die Erweiterung der Virchow-Robin-Räume kann idiopathisch und ohne Krankheitswert sein, vor allem im Bereich der vorderen Kommissur und der zerebralen Konvexitäten (Hirabuki et al., 1994; Rollins et al., 1993).

Bastos et al. (1998) beschreiben jedoch die Möglichkeit, dass erweiterte VRR einen Masseneffekt auf das umliegende Gewebe ausüben könnten und so zu reaktiven Veränderungen wie Gliose, Spongiose, Oligodendrozytenschwellung, Demyelinisierung oder Ödem führen könnten.

Das Verschwinden von VRR wird bei einer Hirnschwellung beobachtet. Zunächst kommt es bei einem Hirnödem zu einer Erweiterung der VRR. Im weiteren Verlauf tritt jedoch nach 96-120 Stunden das Stadium der Hirnschwellung auf. Hier werden die perivaskulären Räume durch Ausdehnung

des Hirngewebes aufgebraucht, was durch einen erhöhten Wassergehalt im Gewebe verursacht wird (Shimoda, 1961).

Hinsichtlich des Signalverhaltens stellen sich die Virchow-Robin-Räume hyperintens in der T2-Wichtung, hypointens in der T1-Wichtung und iso- oder hypointens in der Protonenwichtung dar (Schick et al., 1999).

In Untersuchungen zum Auftreten von hyperintens punktförmigen Signalveränderungen im T2-gewichteten MRT-Bild wird eine Zunahme der signalintensiven Veränderungen mit dem Alter beschrieben, insbesondere, wenn zusätzlich noch zerebrovaskuläre Risikofaktoren vorliegen. Vor allem nach dem 50. Lebensjahr zeigt sich eine altersabhängige Zunahme, die nach dem 65. Lebensjahr konstant bleibt (Heier et al., 1989; Horikoshi et al., 1993; Salonen et al., 1997). DeBenedittis et al. (1995) finden bei ihren Patienten mit einem Durchschnittsalter von 40 Jahren bei 33,3 % der Kopfschmerzpatienten signalintense Veränderungen in der T2-Wichtung, bei den Kontrollpersonen dagegen nur in 7,4%. Bei Patienten nach dem 60. Lebensjahr findet sich jedoch auch in dieser Arbeit eine Zunahme der Veränderungen.

Neben dem Alter werden bei Erwachsenen auch Hypertonie und Demenz in Verbindung mit erweiterten Virchow-Robin-Räumen gebracht (Heier et al., 1989). Durch Einlagerung von inflammatorischen Zellen können auch Enzephalitis, Meningitis und Multiple Sklerose zur Ausdehnung der perivaskulären Räume führen (Berkefeld et al., 1999; Achiron und Faibel, 2002). Am häufigsten werden diese Veränderungen bei Erwachsenen im Bereich der Basalganglien, des Zentrum semiovale, der Corona radiata und der vorderen Kommissur beschrieben.

Schick et al. (1999) finden in den von ihnen untersuchten erwachsenen Migränepatienten im Gegensatz zu DeBenedittis (1995) nur 13% signalintense Veränderungen im Sinne von Virchow-Robin-Räumen, bei Kindern der Kontrollgruppe in 27%, bei Kindern mit Migräne in 66%. Das gehäufte Auftreten von signalintensiven Veränderungen bei Migränepatienten im Kindesalter wird bereits von Rollins et al. (1993) beschrieben, die Veränderungen finden sich vor allem frontal und parietal, okzipital werden keine Auffälligkeiten beobachtet.

Bei Kindern, die an Mukopolysaccharidose leiden, kommt es durch Einlagerung von Schaumzellen zu einer Ausdehnung der perivaskulären Räume (van der Knaap und Valk (b), 1989). Meistens jedoch ist die Ursachen für die Erweiterung der VRR im Kindesalter nicht bekannt.

## **2.3 Hypoxisch-ischämische Marklagerveränderungen**

### **2.3.1 Periventrikuläre Leukomalazie (Gliose)**

Die periventrikuläre Leukomalazie (PVL) stellt einen zerebralen Residualzustand dar, der typischerweise bei Frühgeborenen der 29.-35. Woche auftritt, die eine hypoxisch-ischämische Hirnschädigung erlitten. Sie kann jedoch auch bei Reifgeborenen beobachtet werden (Haddad und Messer, 1991; Niemann et al., 1996). Aufgrund von prä- oder perinatalen Komplikationen, die zu einer Hypoxie oder zerebralen Minderperfusion führen, können ischämische Nekrosen im Bereich der periventrikulären weißen Substanz verursacht werden. Vor allem die gestörte oder noch nicht funktionsfähige Autoregulation der zerebralen Durchblutung bei Frühgeborenen wird für die ischämischen Ereignisse verantwortlich gemacht, aber auch perinatale Asphyxie, Apnoen, Bradykardie, Hypotension und Hypokapnie durch Beatmung stehen in ursächlichem Zusammenhang mit einer verminderten Hirnperfusion (Flodmark et al., 1987; Haddad und Messer, 1991). Durch die gestörte Durchblutung kommt es zu Infarkten an den Grenzzonen der Blutversorgung (DeReuck et al., 1972; Takashima und Tanaka, 1978; Rorke, 1992; Autti et al., 1994), wobei das periventrikuläre Marklager in den ersten 24-36 Schwangerschaftswochen besonders vulnerabel ist (Krägeloh-Mann et al., 1992; Niemann et al., 1996). Das Gehirn wird von den drei großen Arterien (A.cerebri anterior, A.cerebri media und A.cerebri posterior) und ihren Seitenästen versorgt. Von kortikal erfolgt die Versorgung über kurze Seitenäste (short penetrators), die nur bis subkortikal reichen und über lange Seitenäste (long penetrators), die bis ins tiefe Marklager reichen. Die basalen Äste der großen Arterien versorgen die tiefe periventrikuläre Region (Rorke, 1992).

Es entstehen somit zwei Grenzzonen, in denen es aufgrund fehlender Kollateralisierung bevorzugt zu ischämischen Ereignissen in der Perinatalzeit kommt. Eine Grenzzone liegt zwischen den Endarterien der drei großen Hirngefäße an der Oberfläche, die andere zwischen den markversorgenden Seitenästen der kortikalen und basalen Arterien im Bereich des periventrikulären Marklagers (Armstrong und Norman, 1974; Rorke, 1992).

Die durch Hypoxie oder Ischämie bedingten Veränderungen im Marklager lassen sich besonders gut in T2-gewichteten MRT-Bildern nachweisen. Es kommt zu Signalintensitätserhöhungen, die eine Ausdehnung von wenigen Millimetern bis zu mehreren Zentimetern erreichen können (Munoz et al., 1993). Am häufigsten werden diese Veränderungen im frontalen und okzipitalen Bereich des Gehirns entlang der Seitenventrikel beobachtet (Dubowitz et al., 1985; Flodmark et al., 1989; Friede, 1989; Autti et al., 1994).

Im Gegensatz dazu treten die VRR entlang der Aa. lenticulostriatae auf und sind am häufigsten im Bereich der vorderen Kommissur und der Basalganglien nachweisbar (Hirabuki et al., 1994).

Histologisch liegt den hypoxisch-ischämischen Veränderungen zu Beginn eine Kolliquationsnekrose zugrunde, die durch Makrophagenaktivität einen zystischen Umbau erfahren kann. Diese Zysten können in einem Teil der Fälle mit dem Ventrikel verschmelzen und so zu einer irregulären Ventrikelbegrenzung führen (Flodmark et al., 1989). Kollabiert die Zyste oder unterbleibt die Zystenbildung ganz, kommt es zu einer starken Schwellung und geringgradigen Vermehrung von Astrozyten, die zu einer Gliose der weißen Substanz führt (DeReuck et al., 1972; da Cunha et al., 1993). Dieser vermehrte zelluläre Anteil im Bereich der Gliose lässt auch in der MRT die Unterscheidung von anderen hypoxisch-ischämischen Läsionen wie Mikroinfarkten, die einen höheren Flüssigkeitsgehalt aufweisen, zu.

Hyperintense Signalveränderungen im T2-gewichteten MRT-Bild, die sich in der T1-Wichtung hypointens darstellen, werden ohne Berücksichtigung der protonengewichteten Bilder in der Literatur als periventrikuläre Leukomalazie gewertet (Flodmark et al., 1989; van Bogaert et al., 1992; Koeda et al., 1990). Aufgrund der hohen Sensitivität der MRT und geringerer Spezifität beim

Betrachten nur einzelner Wichtungen, können die zugrunde liegenden Veränderungen vielfältig gedeutet werden (Forsting et al., 1991). Ein hyperintenses Signal in der T2-Wichtung einhergehend mit einem hypointensem Signal in T1-Wichtung kann nicht nur als Ausdruck einer Leukomalazie gewertet werden, sondern kann ebenso gut durch ein Ödem, eine Entzündung oder eine andersartige Demyelinisierung bedingt sein. In der Arbeit von Schick et al. (1999) werden zusätzlich das protonengewichtete oder das FLAIR-Bild („fluid attenuation inversion recovery“) berücksichtigt, um die kernspintomographisch sichtbaren Signalveränderungen ihren pathologisch-anatomischen Korrelaten zuzuordnen.

Klinisch sieht man bei Kindern mit ausgeprägter PVL am häufigsten eine spastische Di- oder Tetraparese, außerdem werden mentale Retardierung, Anfälle und Störungen im visuellen System beschrieben (Koeda et al., 1990; van Bogaert et al., 1992; Fazzi et al., 1994; Cioni et al., 1996).

### **2.3.2 Mikroinfarkte**

Untersuchungen über Mikroinfarkte, deren Darstellung in der MRT und ihr histologisches Korrelat sind in der Literatur nur bei Erwachsenen beschrieben. Marshall et al. (1988) haben Gehirne von über sechzigjährigen Patienten in der MRT untersucht und anschließend die Areale, die im T2-gewichteten Bild hyperintens erscheinen, histologisch untersucht. Es werden in 21% multiple hyperintense Signalveränderungen im periventrikulären Marklager nachgewiesen, die sich histologisch als Infarkte verschiedenen Alters darstellen. Intermediäre Infarkte werden charakterisiert durch Nekrose, minimale Höhlenbildung und Gliose. Ältere Infarkte zeigen im Gegensatz zur Gliose eine deutliche Höhlenbildung mit hohem Flüssigkeitsanteil mit nur minimaler Gliosenbildung im Randbereich. Durch die Schädigungen der Astrozyten kommt es zu einer Störung der Blut-Hirn-Schranke, dadurch nehmen die Zellen vermehrt Proteine und Wasser auf. Der erhöhte Gehalt an Flüssigkeit in den umgebenden Astrozyten führt in der MRT dann zu einem verstärkten Signal, auch über den eigentlichen Infarkt hinaus. Je größer die

Zysten sind, desto mehr stellt sich ihr Inhalt in der Kernspintomographie liquorähnlich dar. Bokura et al. (1998) haben deshalb versucht Kriterien zu finden, die es möglich machen stumme lakunäre Infarkte von erweiterten Virchow-Robin-Räumen schon auf den MRT-Bildern zu unterscheiden. Lakunäre Infarkte fanden sich ebenso wie VRR vor allem in den Basalganglien, wiesen jedoch eine keilförmige Form auf, VRR waren dagegen eher rund oder länglich. Das wichtigste Unterscheidungsmerkmal war jedoch die Größe der Veränderungen, wobei die VRR meist kleiner als 2x1 mm waren. Braffmann et al. (a und b, 1988) beschreiben die Lakunen in ihrem Kollektiv eher schlitzförmig oder oval. Sie traten neben den Basalganglien auch in der periventrikulären weißen Substanz auf.

Schick et al. (1999) definieren Mikroinfarkte nach kernspintomographischen Kriterien als hyperintens in der T2-Wichtung, hypointens in der T1-Wichtung und hyperintens im Protonen- oder FLAIR-gewichteten Bild.

## **2.4 Epilepsie**

### **2.4.1 Einteilung der Epilepsien**

Epileptische Anfälle sind gekennzeichnet durch eine paroxysmale auftretende Funktionsstörung des Gehirns infolge exzessiver Entladung von Neuronen.

Eine Vielzahl von Ursachen wird für die erhöhte Aktivität der Nervenzellen verantwortlich gemacht.

Das einmalige Auftreten eines Krampfanfalls bedingt noch nicht die Diagnose einer Epilepsie. Das Auftreten eines epileptischen Anfalls aufgrund eines akuten Auslösers, z.B. Alkoholentzug, Elektrolytstörungen oder Fieberkrämpfen bei Kindern wird als situationsbezogener Anfall bezeichnet. Erst das rezidivierende spontane Auftreten von Anfällen ohne Auslöser darf Epilepsie genannt werden (Matthes und Schneble, 1992).

Als orientierende Einteilung der Epilepsien lassen sich die lokalisationsbezogene und die generalisierte Epilepsie sowie Mischformen unterscheiden; daneben sind unter speziellen Syndromen situationsbezogene Anfälle, Epilepsien bei Missbildung oder Stoffwechseldefekten

zusammengefasst (Stefan (a), 1999). Betrachtet man die Ätiologie der Epilepsie kann man eine idiopathische, eine symptomatische und eine kryptogene Epilepsie voneinander unterscheiden. Die idiopathische Epilepsie oder auch genuine Epilepsie zeigt häufig eine familiäre Disposition, in einigen Fällen auch nachgewiesene genetische Veränderungen (Lerche et al., 2000). Bei Patienten dieser Gruppe dürfen sich definitionsgemäß keine neurologischen oder bildmorphologischen Veränderungen nachweisen lassen.

Im Unterschied dazu spricht man von einer symptomatischen Epilepsie, wenn das Auftreten von Anfällen durch Veränderungen der Körperhomöostase wie z.B. bei perinatalen Komplikationen, infektiösen Erkrankungen, toxischen Faktoren, Traumata, Tumoren, Kreislaufstörungen, metabolischen und nutritiven Störungen, degenerativen Erkrankungen und psychogenen Ursachen ausgelöst wird (Robb und McNaughton, 1969; Matthes und Schneble, 1992; Stefan (b), 1999).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass nahezu jeder pathologische Prozess, der das Hirn einbezieht, von epileptischen Anfällen begleitet sein kann.

Als dritte Gruppe lässt sich die kryptogene Epilepsie abgrenzen, deren Klinik auf eine symptomatische Epilepsieform hinweist, sich jedoch familienanamnestisch, neurologisch, bildmorphologisch und laborchemisch keine Ursache für die Anfälle finden lassen (Matthes und Schneble, 1992; Stefan (a), 1999).

#### **2.4.2 Kernspintomographisch sichtbare Veränderungen bei symptomatischer Epilepsie**

Die MRT ist aufgrund ihrer hohen Sensitivität und dem guten anatomischen Auflösungsvermögen eine etablierte Methode bei der Suche nach den Ursachen für Epilepsie (Kuzniecky, 1996). Die häufigsten pathologischen Veränderungen, die das Auftreten einer Epilepsie bedingen, sind Fehlbildungen bei der kortikalen Entwicklung wie z. B. Dysplasien, Heterotopien der grauen Substanz oder Gyrierungsstörungen. Ebenfalls häufig lässt sich eine Sklerose des Hippokampus nachweisen, die typisch für die Temporallappenepilepsie mit

komplex-partiellen Anfällen ist. Gliotische Veränderungen als Folge von Ischämie, Trauma oder Infektion finden sich ebenfalls oft bei Epilepsiepatienten (Kuzniecky, 1996; Wörmann, 2001). Andere pathologische Veränderungen, die in Zusammenhang mit dem Auftreten kindlicher Epilepsie stehen, sind Tumoren, vaskuläre Missbildungen, tuberöse Sklerose sowie Entzündungen und metabolische Störungen (Kuzniecky, 1996; Wörmann, 2001).

Ein Zusammenhang zwischen reaktiver Gliose und epileptischen Anfällen wurde von Somjen (1984) hergestellt. Es wird beschrieben, dass die reaktive Gliose einen Einfluss auf die Kaliumionenclearance hat. Durch einen erhöhten Kaliumspiegel komme es zu einer Aufhebung der Blockade spannungsabhängiger Ionenkanäle, die einen weiteren Kalziumeinstrom und eine Übererregbarkeit ermöglichen (Heinemann et al.; 2000).

Kendal et al. (1999) gehen nach ihrer Untersuchung ebenfalls davon aus, dass Gliazellen einen aktiven Einfluss auf die Pathogenese von Anfällen haben. Bei der histologischen Untersuchung von Operationspräparaten von Patienten mit Temporallappenepilepsie war im Vergleich zur Kontrollgruppe eine Verminderung der immunologisch detektierten Gliazellen im Bereich des periventrikulären Marklagers nachzuweisen.

## **2.5 Kopfschmerz**

Kopfschmerzen sind in der Bevölkerung allgemein ein häufiges Beschwerdebild. Die verschiedenen Ursachen und vielfältigen Erscheinungsformen machen eine Klassifikation notwendig. Die internationale Headache Society (IHS) teilt die Kopfschmerzen ein in Migräne, Kopfschmerzen vom Spannungstyp, Cluster-Kopfschmerz, Kopfschmerz ohne strukturelle Läsion, Kopfschmerz nach Schädel-Hirn-Trauma, Kopfschmerz bei Gefäßstörungen, Kopfschmerz bei nicht-vaskulären intrakraniellen Störungen, Kopfschmerz durch Einwirkung oder Entzug von Substanzen, Kopfschmerzen bei primär nicht den Kopfbereich betreffenden Infektion, Kopfschmerz bei Stoffwechselstörungen, Kopfschmerz oder Gesichtsschmerz bei Erkrankungen des Schädels und Kopf- und Gesicht neuralgien (Headache Classification

Committee of the International Headache Society, 1988; Olesen, 1996; Göbel (a), 1997). In der Häufigkeit weisen nach Göbel ((b), 1997) 53,6% der Patienten mit Kopfschmerz Spannungskopfschmerzen auf, 38,4% leiden an Kopfschmerzen vom Migränetyp und bei 7,9% bestehen andere Formen von Kopfschmerzen. Migräne-typische Kopfschmerzen treten häufiger bei Personen unter 35 Jahren auf, wobei chronische Kopfschmerzen vom Spannungstyp mit zunehmendem Alter häufiger beobachtet werden. Episodischer Kopfschmerz vom Spannungstyp tritt über die verschiedenen Altersstufen in gleicher Häufigkeit auf.

## **2.6 Migräne**

Migräne ist eine besondere Form von periodisch auftretenden Kopfschmerzen, die oft familiär gehäuft auftritt. Die Prävalenz bei Kindern bis zum 15. Lebensjahr liegt bei ungefähr 5% (Baier, 1994), danach steigt die Häufigkeit bei Frauen auf 12-14% bei Männern bleibt sie bei 5-7% (Poeck und Hacke (a), 2001).

Im Migräneanfall kommt es zu pulsierenden mäßigen bis starken Kopfschmerzen, die meist einseitig sind. Die Symptomatik entwickelt sich im Zeitraum von Minuten bis Stunden und kann bis zu 72 Stunden anhalten. Zusätzlich zu den Kopfschmerzen kommt es zu vegetativen Symptomen wie Übelkeit und Erbrechen. Begleitet werden die Schmerzattacken von Lichtempfindlichkeit und erhöhter Sensibilität gegenüber Geräuschen. Körperliche Aktivität verstärkt die Symptomatik. In einigen Fällen kommt es zu kurzzeitigen, bis zu einer Stunde andauernden, neurologischen Symptomen, die als Aura bezeichnet werden. Während dieser Aura kann es zu flimmernden Skotomen, homonymer Hemianopsie, aphasischen Sprachstörungen, vorübergehender Hemiplegie oder halbseitigen Parästhesien kommen. Die neurologische Untersuchung nach einem Anfall ist unauffällig, im EEG lassen sich häufig in der Variationsbreite des Normalen liegende Dysrhythmien nachweisen, manchmal aber auch passagere Verlangsamungsherde der Grundaktivität (Christian (a), 1982; Poeck und Hacke (a), 2001).

Nach dem derzeitigen Stand der Wissenschaft werden Migränekopfschmerzen durch eine neurogen vermittelte, sterile, perivaskuläre Entzündung an den Piagefäßen ausgelöst. Die Entzündung soll von den Trigemuskernen ausgehen, die über parasymphatische Nerven eine Vasodilatation der Gefäße auslösen und gleichzeitig zu einer erhöhten Permeabilität der Gefäße mit verstärkter Freisetzung von Serotonin und Substanz P führen. Diese Substanzen stimulieren die afferenten C-Schmerzfasern des N. trigeminus und lösen die Schmerzen aus (Poeck und Hacke (a), 2001; Hamel, 1999; Hargreaves und Shephard, 1999).

Die Diagnose einer Migräne wird anhand der klinischen Beobachtungen gestellt, eine bildgebende Diagnostik ist bei eindeutiger Klinik nicht indiziert (Maytal et al., 1995).

In der Literatur werden jedoch Studien beschrieben, in denen bildgebende Verfahren vor allem die Magnetresonanztomographie bei Migränepatienten eingesetzt werden, in der Hoffnung ein bildmorphologisches Korrelat für die pathophysiologischen Veränderungen bei Migräne zu entdecken, oder um andere Ursachen der Beschwerden auszuschließen.

In den Arbeiten von Soges et al. (1988) und Igarashi et al. (1991) werden Patienten mit Migräne und gesunde Kontrollen einer MR-Tomographie unterzogen. In der Gruppe der Migränepatienten zeigen sich signifikant häufiger kleine, in T2- und Protonen-Wichtung hyperintense, Veränderungen der periventriculären weißen Substanz. Die Veränderungen sind vor allem im Bereich des Zentrum semiovale und des frontalen Marklagers nachweisbar. Bei älteren Patienten dehnen sich die Veränderungen bis in die tiefe weiße Substanz bis zu den Basalganglien aus. Die Lokalisation der Läsionen steht nicht immer im Zusammenhang mit der Seite, an der die Migränepatienten ihre Aura verspüren. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen DeBenedittis et al. (1995).  
Oben genannte Untersuchungen beziehen sich auf erwachsene Migränepatienten. McAbee et al. (1993) haben in einer MRT-Studie 20 Kinder mit Migräne auf Veränderungen der weißen Substanz untersucht, wobei keines der Kinder Veränderungen im Bereich des Marklagers aufwies.

Andere Autoren fanden dagegen auch im Kindesalter Signalveränderungen im periventrikulären Marklager. Schick et al. (1999) beschreiben in 61% der Patienten (Durchschnittsalter 10,8 Jahre) Signalveränderungen im kernspintomographischen Bild, die Virchow-Robin-Räumen entsprechen. 22% der Kinder mit Spannungskopfschmerzen wiesen ebenfalls diese Veränderungen auf. Die Kontrollgruppe aus Kindern, die aus psychiatrischer Indikation einer MRT-Untersuchung unterzogen wurde, zeigt in 27% diese Veränderungen. Wöber-Bingöl et al. (1996) fanden dagegen in ihrem Kollektiv (Durchschnittsalter 11,2 Jahre) von 429 Kinder mit Migräne und Spannungskopfschmerz in nur 17,7% strukturelle Veränderungen in der MRT.

## **2.7 Schädel-Hirn-Traumata**

Ursächlich für Schädel-Hirn-Traumata ist meist eine stumpfe, breitflächige Gewalteinwirkung, die auf den Schädel trifft. Durch mechanische Kräfte, plötzliche Druckänderungen im Gehirn und Scherkräfte kann es durch Veränderungen von Membranpotentialen zu funktionellen Störungen im Gehirn kommen.

Poeck und Hacke (b, 2001) teilen die Schädel-Hirn-Traumata nach Hirntrauma mit Komotionssyndrom und Hirntrauma mit Kontusionssyndrom ein. Beim Komotionssyndrom tritt eine sofort einsetzende bis zu einer Stunde dauernde Bewußtlosigkeit auf, neurologisch ist jedoch kein krankhafter Befund nachweisbar. Typisch sind jedoch retrograde und anterograde Amnesien, oft treten zusätzlich vestibuläre Symptome wie Schwindel, Erbrechen und Nystagmus auf. In der Bildgebung lassen sich manchmal kleine Kontusionsblutungen oder kleinere epi- oder subdurale Hämatoome nachweisen. Hinweisend auf ein Hirntrauma mit Kontusionssyndrom ist eine sofort einsetzende länger als eine Stunde anhaltende Bewußtlosigkeit, das Auftreten von neurologischen Herdsymptomen, ein kurz nach dem Trauma einsetzender epileptischer Anfall oder eine nach dem Aufklaren auftretende traumatische Psychose.

Zur Einteilung der kindlichen Schädel-Hirn-Traumata eignet sich die Gruppierung nach Lange-Cosack am besten (Kleinpeter, 1979):

- Gruppe I: Keine Bewusstlosigkeit,  
keine nachweisbaren Bewusstseinsstörungen
- Gruppe II: Keine Bewusstlosigkeit,  
nachweisbare Bewusstseinsveränderungen
- Gruppe III und IV: Bewusstlosigkeit bis 24 Stunden
- Gruppe V: Bewusstlosigkeit über 1-7 Tagen (unterteilt nach offenen und gedeckten Schädel-Hirn-Traumen und intrakraniellen Blutungen)
- Gruppe VI: Bewusstlosigkeit über 1Woche (unterteilt wie Gruppe V)

Führend in der akuten Diagnostik ist die Computertomographie. Hier lassen sich Blutungen, Mittellinienverlagerungen und Ödem beurteilen (Trittmacher et al., 1995). In der weiteren Diagnostik kommt der Magnetresonanztomographie eine bedeutende Rolle zu, da mit dieser Methode die Ausdehnung und Lokalisation auch kleiner Veränderungen besser beurteilt werden können und die Differenzierung von kleinen chronisch subduralen Hämatomen und einem erweiterten Subarachnoidalraum möglich ist (Bernardi et al., 1993). Mit der Etablierung der FLAIR-Sequenz in der MRT-Wichtung hat die Bedeutung der Kernspintomographie auch in der akuten Diagnostik an Bedeutung zugenommen (Reither, 2001).

Am häufigsten sind frontobasale und temporolaterale Hirnanteile betroffen (Poeck und Hacke (b), 2001). Hirnverletzungen bei geschlossenen Hirntraumen im Sinne einer diffusen axonalen Schädigung treten nach Parizel et al. (1998) vor allem im Grenzbereich der grauen und weißen Substanz der Hemisphären, dem Corpus callosum, den Basalganglien, dem dorsolateralen Hirnstamm und dem Kleinhirn auf. Diese nicht-hämorrhagischen Veränderungen können in den FLAIR-, Protonen- und T2-gewichteten Sequenzen am besten detektiert werden. Im CT wird das Ausmaß oft unterschätzt (Parizel et al., 1998).

## **2.8 Magnetresonanztomographie (MRT)**

### **2.8.1 Technische Grundlagen der MRT**

Die Magnetresonanztomographie (MRT), auch Nuclear Magnetic Resonance Tomography (NMR) oder Kernspintomographie (KST) genannt, ist ein nicht-invasives bildgebendes Diagnostikverfahren, das die unterschiedlichen Eigenschaften von Atomkernen und ihrer chemischen Umgebung zur bildlichen Darstellung ausnutzt.

Im Jahre 1946 wurde das Phänomen der Kernspinresonanz von Bloch und Purcell entdeckt. Die erste Abbildung eines Menschen mit Hilfe der MR-Technik gelang Mansfield 1977 (Laubenberger und Laubenberger, 1999).

Der Technik der Magnetresonanz zugrunde liegt das Wissen, dass Atomkerne aus Protonen und Neutronen zusammengesetzt sind.

Enthält der Atomkern Protonen und Neutronen in ungleicher Anzahl wie zum Beispiel in Wasserstoff, Stickstoff, Natrium und Phosphor, erhalten die Atomkerne physikalische Eigenschaften, die dazu führen, dass sich die Atome in einem magnetischen Feld in bestimmter Weise ausrichten.

Durch Einstrahlung von elektromagnetischen Hochfrequenzwellen in bestimmten Abständen (Pulssequenz) kann die Ausrichtung der Atomkerne beeinflusst werden. Nach Beendigung der Einstrahlung des Hochfrequenzimpulses kehren die Atomkerne in ihre Ausgangslage zurück. Das Zurückfallen der Atomkerne in ihre Ausgangslage wird als T1-Relaxationszeit bezeichnet. Mit der T2-Relaxationszeit wird die Zeitkonstante beschrieben, mit der die Atomkerne ihre durch den Hochfrequenzimpuls erhaltene Phasengleichheit wieder verlieren. Diese physikalischen Abläufe können mit speziellen Empfängern gemessen werden und mit Hilfe digitaler Methoden zur bildlichen Darstellung des menschlichen Körpers genutzt werden. Um im Magnetfeld eine Ortslokalisierung vornehmen zu können, müssen zusätzliche Spulen in allen drei Raumebenen angebracht werden, die für geringe ortsabhängige Unterschiede im Magnetfeld sorgen und über den Rechner steuerbar sind.

Das Auflösungsvermögen ist abhängig von der Gradientenstärke, der Art des verwendeten Hochfrequenzimpulses und den Softwarebedingungen. Die Auflösungsparameter für typische klinische Fragestellungen befinden sich nach Herstellerangaben der in der Untersuchung verwendeten Geräte (Magnetom SP und Magnetom Symphony der Firma Siemens) im Bereich von 0,1-3 mm für die Pixelgröße und einer Schichtdicke von 1-8 mm bei zweidimensionalen Bildern. Die maximal erreichbare Auflösung liegt bei einer Pixelgröße von 10  $\mu\text{m}$  und einer Schichtdicke von 0,1mm für zweidimensionale Messungen.

Wichtigster Einflussfaktor für den Bildkontrast ist die chemische Zusammensetzung des Gewebes. Zusätzlich beeinflussen die Magnetfeldstärke, die Pulssequenz und die Flusseigenschaften die Bildkontraste.

In T1-gewichteten Bildern stellt sich Fett hell (hyperintens) dar, Wasser und parenchymatöse Organe deutlich dunkler (hypointens).

In T2-gewichteten Bildern erscheint Wasser signalintens, während Fett dunkler erscheint.

In protonengewichteten Bildern verhält sich Wasser wie in T1-gewichteten Messungen, das Gewebe jedoch mehr wie auf T2-gewichteten Bildern. Die protonengewichteten Bilder entstehen in der gleichen Messung wie die T2-Sequenzen, sie werden jedoch schon bei einer kürzeren Echozeit berechnet.

Fließende Substanzen wie Blut oder Liquor werden je nach Flussgeschwindigkeit und Pulssequenz ausgelöscht oder mehr oder weniger signalintensiv abgebildet.

Hier verbessert die ebenfalls parallel zur T2-Wichtung aufgenommenen FLAIR-Sequenz („fluid attenuation inversion recovery“) die Differentialdiagnostik. Hier wird das helle Liquorsignal herausgerechnet, so dass liquorgefüllte Anteile schwarz erscheinen und pathologische Hyperintensitäten deutlicher abzugrenzen sind.

Wichtig zu erwähnen ist, dass es wegen der vielen Einflußgrößen, die sich auf die Bildgebung auswirken, eine Reihe von Fehlermöglichkeiten gibt, die zu Artefakten führen können. Wichtig zu nennen sind die Bewegungsartefakte, die durch Körperbewegung, Atmung, Herzschlag und Gefäßpulsationen ausgelöst

werden können. Mit zunehmender Verbesserung der MR-Technik, die zu kürzeren Aufnahmezeiten pro Bild führt, nehmen diese Ursachen an Bedeutung ab. Weitere Fehlerquellen können durch Flußartefakte, Metallartefakte oder Geräteartefakte entstehen (Laubenberger und Laubenberger, 1999).

### **2.8.2 Differentialdiagnose punktförmiger hyperintenser Signalveränderungen des periventrikulären Marklagers in der T2-Wichtung der MRT**

Die Liste der Differentialdiagnosen punktförmiger Signalveränderungen, die sich im T2-gewichteten MRT-Bild hyperintens darstellen ist lang. Ursächlich dafür ist die hohe Sensitivität der MR-Tomographie einhergehend mit einer niedrigeren Spezifität (van Bogaert et al., 1992; Kuzniecky, 1996). Die Signale, die durch Magnetresonanz erzeugt werden und zur Bildverarbeitung benutzt werden, können sich trotz unterschiedlicher Pathologie aufgrund ähnlicher kernspintomographisch relevanter Atomzusammensetzung, vor allem bei identischem Wasserstoffgehalt, gleichen.

Aufgrund der hohen Sensitivität der Kernspintomographie sind schon kleinste Änderungen im Wassergehalt des Myelins nachweisbar, was überhaupt erst die Beurteilung einer zeitgerechten bzw. verzögerten Myelinisierung möglich macht (Barkovich, 2000). Solche Myelinisierungsstörungen treten bei Stoffwechselerkrankungen auf wie z.B. der Pelizaeus-Merzbacher-Krankheit, mitochondrialen und lysosomalen Erkrankungen (Kendall, 1993). In T2-Wichtung stellen sich Bezirke einer verzögerten Myelinisierung hyperintens dar. Ein weiteres Beispiel für punktförmige hyperintense Signalanhebungen in der T2-Wichtung ist die vermutlich durch Autoimmunprozesse ausgelöste Multiple Sklerose. Hier finden sich die Veränderungen typischerweise im Marklager, dem Hirnstamm und dem Rückenmark. Durch Gabe von Kontrastmittel können Hirnschrankenstörungen für eine Zeit von drei Wochen bis zu drei Monaten, manchmal auch noch später, nachgewiesen werden. Nicht kontrastmittelanreichernde Läsionen sind höchstwahrscheinlich durch ein perivaskuläres Ödem bedingt. Dieselben Veränderungen sind auch bei der

akuten disseminierten Enzephalomyelitis nachweisbar. Diese Erkrankung kann monophasisch ablaufen, Übergänge zur Multiplen Sklerose sind jedoch beschrieben (Poeck und Hacke (c), 2001).

Ähnliche Veränderungen wie bei Multipler Sklerose sind auch bei infektiösen Erkrankungen z.B. während des enzephalomyelitischen Stadiums der Neuroborreliose (drittes Stadium) und der erworbenen Toxoplasmose nachzuweisen. Bei der Toxoplasmose können häufig zusätzlich noch Verkalkungen nachgewiesen werden. Auch die parainfektöse Enzephalomyelitis, die nach Virusinfektionen wie Masern, Mumps, Windpocken, Influenza, infektiöser Mononukleose, Röteln, Herpes zoster, aber auch Pocken, Tollwut und nach FSME-Impfung auftreten kann, zeigt Multiple-Sklerose-ähnliche MRT-Veränderungen.

Zerebrale Metastasen können sich ebenfalls im T2-gewichteten MRT-Bild hyperintens darstellen, sie reichern Kontrastmittel im Bereich des Umgebungsödems an und weisen bei einer Größe von über zwei Zentimetern meist nekrotische Areale auf, was sich bildmorphologisch als Ringstruktur darstellt.

Bei der vaskulären Demenz bestimmen multiple lakunäre Infarkte und eine Demyelinisierung im Bereich des periventrikulären Marklagers das kernspintomographische Bild, diese Veränderungen stellen sich hyperintens in der T2-Wichtung dar (Braffman et al. (a und b); 1988).

Aus dem Bereich der Phakomatosen wurde bei Patienten mit Neurofibromatose das Auftreten von hyperintens Signalveränderungen typischerweise im Bereich des Kleinhirns und der Basalganglien beschrieben (Denckla et al., 1996; Rosenbaum et al., 1999; DeBella et al., 2000). Die ebenfalls auf einem genetischen Defekt beruhende metachromatische Leukodystrophie zeigt posterior betonte, großflächig konfluierende hyperintense Signalveränderungen (Kim et al.; 1997).

Auch die Folgen traumatischer Ursachen können sich in ähnlicher Weise darstellen. Nach leichtgradigem, geschlossenem Hirntrauma werden ebenfalls punktförmige hyperintense Signalveränderungen im T2-gewichteten sowie im FLAIR- oder protonengewichteten MRT-Bild beschrieben (Mittl et al., 1994;

Parizel et al., 1998). Die Veränderungen treten vor allem im Bereich der Grenze zwischen grauer und weißer Substanz der Hemisphären auf, sowie im tieferen Marklager. Auch betroffen sind in vielen Fällen das Corpus callosum, die Basalganglien, der dorsolaterale Hirnstamm und das Kleinhirn. Als ursächlich werden Sprengungen der axonalen Nervenfortsätze durch Scherkräfte während des Traumas angenommen.

Da auch bei gesunden Kindern in 20% hyperintense Signalveränderungen nachzuweisen sind (Autti et al., 1994), ist es nicht zulässig ohne kernspintomographische Voruntersuchung die Veränderungen eindeutig mit dem Trauma in Zusammenhang zu bringen.

### **3. Patienten, Material und Methoden**

#### **3.1 Auswahlkriterien**

In dieser Untersuchung werden die klinischen und neuroradiologischen Daten von Kindern bearbeitet, die in der Zeit von 1994 bis 2000 in der Abteilung für Pädiatrie der medizinischen Universität zu Lübeck einer MRT-Untersuchung unterzogen wurden.

Es werden die kernspintomographischen Befunde von Kindern mit epileptischen Anfällen, Kopfschmerz oder Migräne und Kindern mit Schädel-Hirn-Trauma (SHT) miteinander verglichen.

Um Fehlinterpretationen der Marklagerveränderungen zu vermeiden, wurden Kinder vor Abschluss der Marklagerreifung und Kinder mit bekannten Erkrankungen, die zu Marklagerveränderungen führen in der Untersuchung nicht berücksichtigt.

Folgende Kriterien führten zum Ausschluß aus der Untersuchung:

- Kinder  $\leq 1$  Jahr
- Kinder mit angeborenen Hirnfehlbildungen
- Kinder mit Hydrocephalus
- Kinder mit kortikalen Läsionen
- Kinder mit flächiger periventrikulärer Leukomalazie ( $\geq 1$ cm)
- Kinder mit leukodystropher Marklagerveränderung
- Kinder mit ausgeprägter Myelinisierungsstörung
- Kinder mit bekannter Stoffwechselkrankheit
- Kinder ohne vollständige vorliegende Untersuchungssequenzen (T1-, T2- und Protonenwichtung)

Nach Anwendung dieser Kriterien verbleiben in der Gruppe der Patienten mit epileptischen Anfällen 104 Kinder. Aus der Gruppe der Patienten mit Kopfschmerzen oder Migräne werden 38 Kinder in die Auswertung einbezogen. Die Gruppe der Kinder mit SHT umfasst 15 Patienten.

### 3.2 Auswertung der klinischen Daten

Zur Erfassung der klinischen Befunde der Patienten wurden die stationären und poliklinischen Krankenakten der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Lübeck eingesehen und die Daten nach Auswertungsbogen 1 (siehe Anlage 1) erfasst.

Es wurden Patienten berücksichtigt, die aufgrund von epileptischen Anfällen in der Neuropädiatrie untersucht wurden, oder aufgrund von Kopfschmerzen oder Migräne in Behandlung waren. In der Kopfschmerzgruppe sind alle Kinder mit nicht migränösen Kopfschmerzen zusammengefasst, bei denen keine organische Ursache für die Beschwerden gefunden wurde. Die Diagnose Migräne wurden in den Akten aufgrund der Klinik gestellt, die sich an den Kriterien der Internationalen Headache Society (1988) orientierte.

Wichtige Informationen aus der klinischen Dokumentation neben der Diagnose waren das Alter der Kinder zum MRT-Untersuchungszeitpunkt, um die Ausreifung des Gehirns, besonders des periventrikulären Marklagers beurteilen zu können.

Weiterhin interessierten alle Einflussgrößen, die auf eine prä- oder perinatale Sauerstoffunterversorgung hinweisen könnten, wie z.B. die Schwangerschaftsdauer, der Schwangerschaftsverlauf, Geburtskomplikationen und Probleme der Kinder in der Neonatalzeit.

Der Verlauf der Perinatalzeit wurde berücksichtigt, um den Einfluss von Komplikationen in diesem Zeitraum auf die Häufigkeit und Qualität der Signalveränderungen in der MRT beurteilen zu können.

EEG-Befunde wurden in die Auswertung mit einbezogen, um eine eventuell unterschiedliche Häufung von EEG-Veränderungen bei unterschiedlichen pathologisch-anatomischen Korrelaten der kernspintomographisch sichtbaren Signalveränderungen aufzudecken.

Um die Entwicklungstendenz der Kinder mit einzubeziehen, wurden auch Störungen bzw. Verzögerungen der mentalen und psychomotorischen Reife sowie Teilleistungsstörungen und Lernbehinderungen mit vermerkt.

Durch die Beurteilung des Entwicklungsprozesses soll unabhängig von den Diagnosen eine mögliche klinische Manifestation der punkt- und strichförmigen Signalveränderungen und deren zugrundeliegender Anatomie bzw. Pathologie untersucht werden.

### 3.3 Auswertung der MRT-Bilder

Zur Auswertung kamen die kranialen MRT-Bilder der Patienten, die in den Jahren 1994-2000 in der Klinik für Radiologie der medizinischen Universität zu Lübeck mit den Kernspintomographen Magnetom SP (1,5 Tesla) und Magnetom Symphony (1,5 Tesla) der Firma Siemens aufgenommen wurden.

Es wurden alle sich im T2-gewichteten Bild hyperintens darstellenden Veränderungen im periventrikulären Marklager registriert. In erster Linie wurden transversale Schnittebenen ausgewertet. Wenn koronare oder sagittale Schichten vorhanden waren, wurden diese ergänzend in die Beurteilung eingeschlossen.

Zur näheren Charakterisierung der Signalveränderungen im Marklager wurden die T1- und protonengewichteten Bilder herangezogen und nach dem folgenden Schema (Schick et al. 1999) ausgewertet:

Pathologie	MRT-Sequenz		
	T2-Wichtung	T1-Wichtung	Protonenwichtung
Virchow-Robin-Räume	hyperintens	hypointens	iso-oder hypointens
Gliose	hyperintens	isointens	hyperintens
Mikroinfarkt	hyperintens	hypointens	hyperintens

**Tabelle 1:** Differentialdiagnose von punktförmigen Signalveränderungen des Marklagers in der MRT. Die Signalintensität der Veränderungen wird verglichen mit der des normalen Marklagers (Schick et al., 1999).

Durch die zusätzliche Beurteilung der protonengewichteten Bilder ist eine Differenzierung zwischen Virchow-Robin-Räumen und hypoxisch-ischämisch bedingten Veränderungen wie Gliosen und Mikroinfarkten zu erreichen.

Veränderungen der periventrikulären weißen Substanz werden neben dem Signalverhalten in den verschiedenen Wichtungen auch durch Lokalisation, Anzahl und Größe charakterisiert und im Auswertungsbogen 2 (Anlage 2) erfasst. Für die Beschreibung der Lokalisation erfolgt die Einteilung der periventrikulären weißen Substanz auf den MRT-Bildern in drei gleich große Abschnitte, die als frontal, zentral und okzipital bezeichnet werden.

Neben dem Vorhandensein von diskreten punkt- und strichförmigen Veränderungen wurden auch eventuelle flächenhafte Veränderungen bis zu einem Zentimeter Durchmesser registriert, die zur differenzierten Beurteilung der zugehörigen klinischen Befunde beitragen.

Aufgrund der Kleinheit der Läsionen war es nicht immer möglich mit bloßem Auge die Signalintensität der Läsionen mit der des Liquors zuverlässig zu vergleichen, so dass die Information des Signalintensitätsvergleichs zwischen Liquor und Läsion für Rückschlüsse auf die zugrundeliegende Anatomie bzw. Pathologie nicht zu nutzen war.

### **3.4 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Biomathematik und Statistik der Medizinischen Universität zu Lübeck. Die statistische Beratung erfolgte durch Herrn PD. Dr. Friedrich, die Auswertung mit dem SPSS (Statistical Package for Social Sciences)- Programm in Zusammenarbeit mit Herrn Berkenthin. Aufgrund der unterschiedlich großen Patientenkollektive erfolgte bei der Gruppe der Kinder mit Epilepsie die Auswahl einer zufälligen Stichprobe, um die Gruppengröße anzugleichen.

Die vorliegenden Daten wurden mittels SPSS-Programm in Kreuztabellen dargestellt. Diese Ergebnisse wurden im Sinne einer beschreibenden Statistik zur graphischen Darstellung verwendet. Zur Beurteilung einer statistischen Signifikanz wurde der Chi-Quadratstest nach Pearson angewendet.

## 4. Ergebnisse

Den Ergebnissen dieser Arbeit liegen die Daten aller Kinder aus den folgenden Gruppen vor:

- Kopfschmerzen (N=38, davon N=13 mit Migräne)
- Schädel-Hirn-Trauma (N=15)
- Epilepsie (N=104, zur Angleichung der Gruppenstärken wurde nur eine zufällige Stichprobe von 50 Patienten für die statistische Auswertung berücksichtigt)

### 4.1 Alter der Kinder

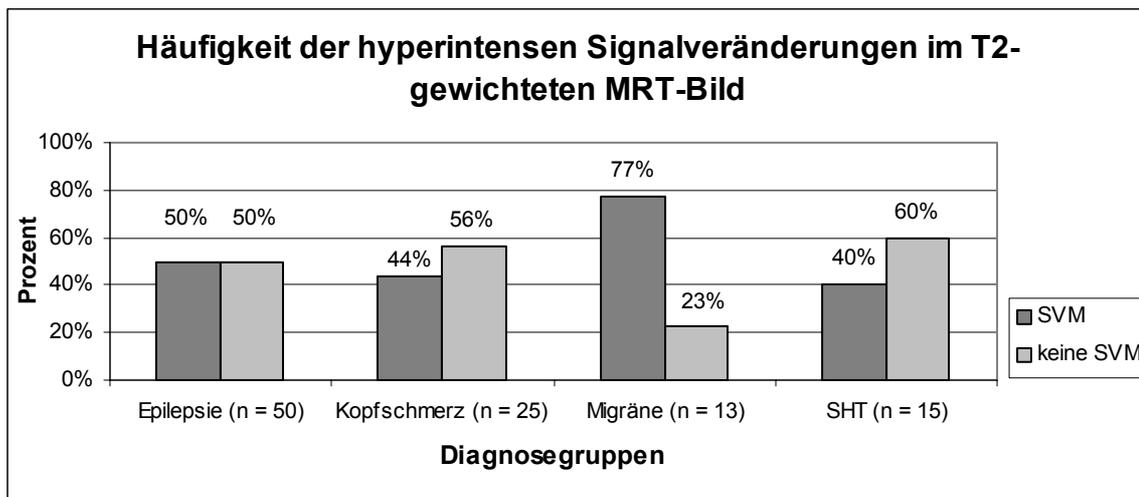
Das Durchschnittsalter aller Kinder, die in der Auswertung berücksichtigt werden, beträgt neun Jahre, wobei Kinder und Jugendliche im Alter von 1-19 Jahren eingeschlossen sind.

In der Gruppe der Patienten mit Epilepsie und Schädel-Hirn-Trauma liegt der Altersmedian bei acht Jahren. Das Durchschnittsalter bei Epilepsiepatienten liegt bei 8,33 Jahren, die Standardabweichung bei 4,38, bei Kindern mit Schädel-Hirn-Trauma liegt der Altersmittelwert bei 8,67 Jahren mit einer Standardabweichung von 3,46.

Kinder der Kopfschmerzgruppe sind in unserem Kollektiv mit einem Median von 10 Jahren , einem Mittelwert von 10,13 Jahren und einer Standardabweichung von 3,12 im Vergleich rund zwei Jahre älter als die Epilepsie- und SHT-Patienten

## 4.2 Häufigkeit von hyperintensiven Signalveränderungen im T2-gewichteten MRT-Bild

Bei der Auswertung der T2-gewichteten MRT-Bilder fällt auf, dass signalintense Veränderungen im periventrikulären Marklager (SVM) bei den Patienten mit Kopfschmerzen (Migräne und nicht näher differenzierte Kopfschmerzen gemeinsam) in 21 von 38 Patienten (55,3%) der Fälle nachweisbar sind. Kinder, die aufgrund der Diagnose Migräne in der MRT untersucht wurden, weisen in 76% der Fälle (10 der 13 Kinder mit Migräne) Signalveränderungen auf, während Kinder mit der Diagnose Kopfschmerz in nur 44% Veränderungen zeigten (11 von 25 Kindern). Kinder mit epileptischen Anfällen weisen diese Veränderungen in 25 von 50 Patienten (50%) auf. Signalintense Veränderungen im T2-Bild werden bei sechs der 15 Patienten (40%) mit Schädel-Hirn-Trauma beobachtet. Dies wird in Diagramm 1 als Balkendiagramm dargestellt.



**Diagramm 1:** Die Häufigkeit von hyperintensiven Signalveränderungen im T2-gewichteten MRT-Bild bei den verschiedenen Diagnosegruppen. Es zeigt sich ein gehäuftes Auftreten der Veränderungen bei Patienten mit Migräne. Eine statistische Signifikanz konnte nicht nachgewiesen werden.

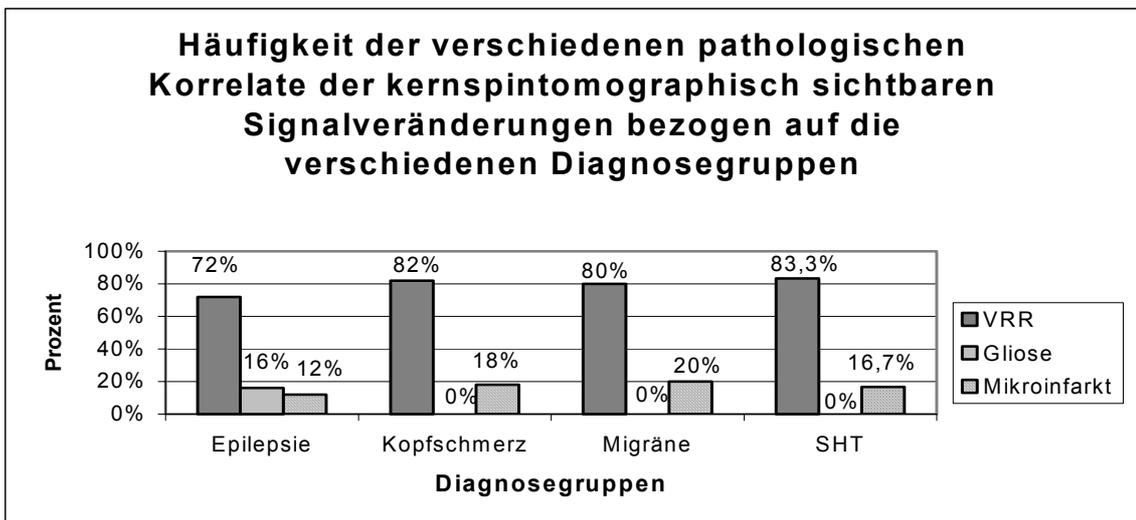
In der statistischen Berechnung sind keine signifikanten Unterschiede in bezug auf das Auftreten von hyperintensiven Signalveränderungen im T2-gewichteten

MRT-Bild zwischen den verschiedenen Diagnosegruppen feststellbar (asymptotische Signifikanz beim Chi-Quadrat nach Pearson  $p < 0,606$ ). Das gehäufte Auftreten von kernspintomographisch sichtbaren Signalveränderungen bei Migränepatienten ist höchstens als Tendenz zu bewerten, jedoch aufgrund der niedrigen Patientenzahl nicht ausreichend statistisch zu beurteilen.

### 4.3 Zuordnung der Signalveränderungen zu anatomisch-pathologischen Korrelaten

Bei der Untersuchung der Signalveränderungen hinsichtlich der ihnen zugrundeliegenden pathologisch-anatomischen Veränderungen durch Auswertung der T2-, T1- und protonengewichteten Aufnahmen lässt sich feststellen, dass die meisten Veränderungen, legt man die Definition von Schick et al. (1999) zugrunde (siehe S.28), Virchow-Robin-Räume darstellen.

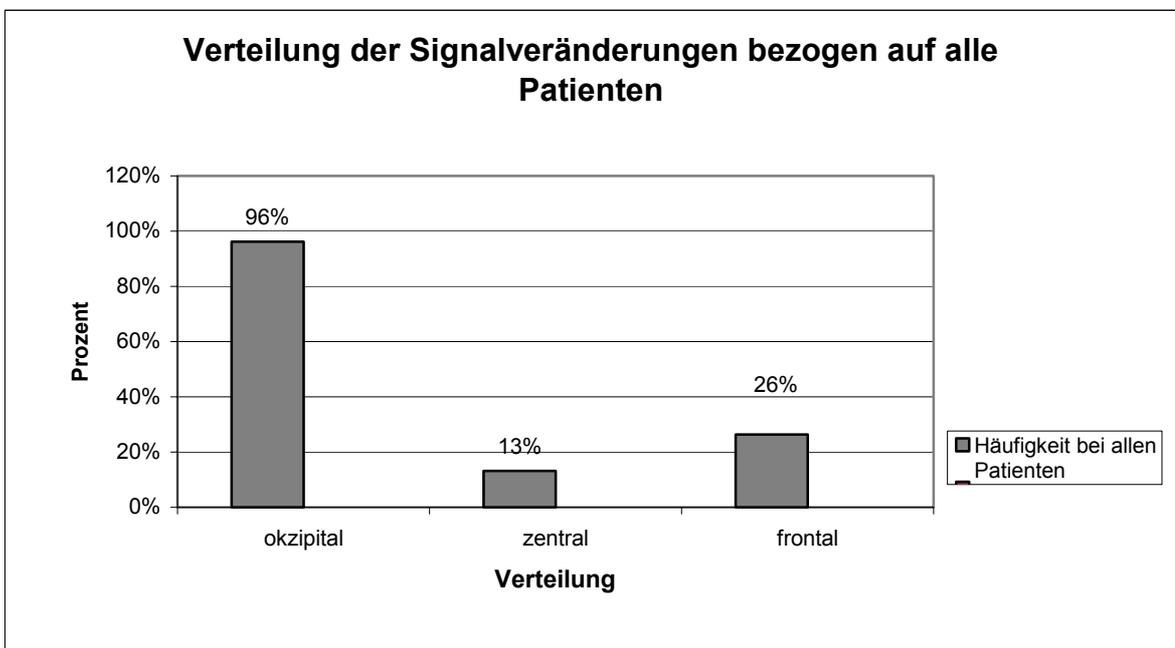
Eine Gliose als Ursache der kernspintomographisch sichtbaren Veränderungen war selten (vier Patienten), trat aber bemerkenswerter Weise nur in der Gruppe der Kinder mit Epilepsie auf. Wie in Diagramm 2 verdeutlicht gibt es in jeder Diagnosegruppe einen kleinen Teil von Patienten, bei denen als Ursache der Signalveränderungen Mikroinfarkte gefunden werden.



**Diagramm 2:** Bezug zwischen der Häufigkeit von Virchow-Robin-Räumen (VRR), Gliose und Mikroinfarkt und den Diagnosen. In allen Diagnosegruppen zeigen die meisten Veränderungen die Charakteristika von VRR. Die typischen Merkmale von Gliosen konnten nur in der Gruppe von Epilepsiepatienten beobachtet werden. Mikroinfarkte konnten in allen Diagnosegruppen nachgewiesen werden.

#### 4.4 Lokalisation der Signalveränderungen im Marklager

Betrachtet man alle Kinder, die in den T2-gewichteten MR-Aufnahmen Veränderungen des periventrikulären Marklagers aufweisen, so lassen sich in 26,4% Veränderungen im frontalen Bereich, in 13,2% im zentralen Bereich und in 96,2% im okzipitalen Bereich erfassen. Diagramm 3 zeigt diese Verteilung, wobei 15 der 52 Patienten, die Signalveränderungen im Marklager aufweisen, Veränderungen in zwei oder allen drei Marklagerregionen zeigen.



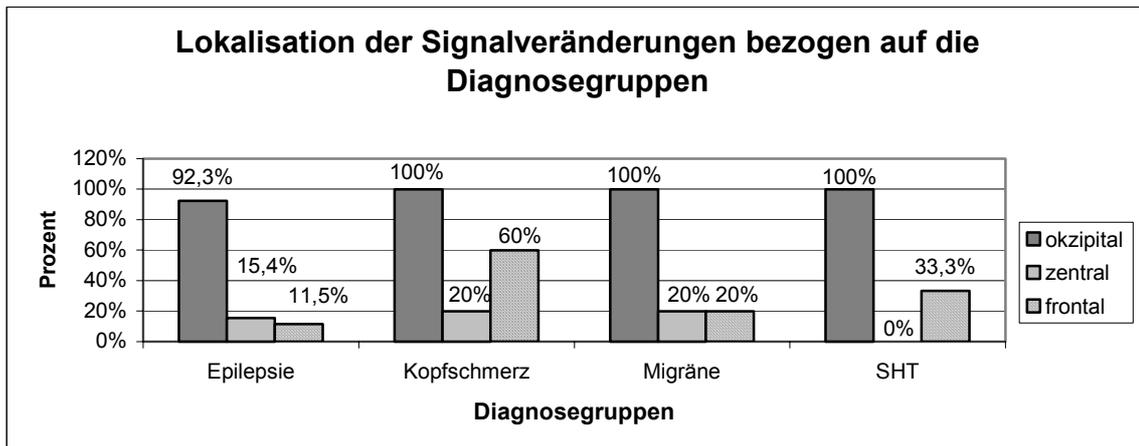
**Diagramm 3:** Lokalisation der Veränderungen bei allen Patienten ohne Berücksichtigung der Diagnosen. Fast alle Patienten weisen okzipitale Veränderungen auf. Die Gesamtprozentzahl liegt bei 135%, da bei 15 Patienten die Veränderungen an verschiedenen Lokalisationen nachweisbar waren.

Diagramm 4 zeigt, dass alle Kinder mit Veränderungen im periventrikulären Marklager der Kopfschmerz- und der Schädel-Hirn-Trauma-Patienten okzipitale Veränderungen aufweisen. In der Gruppe der Kinder mit Anfallsleiden sind es geringfügig weniger ( $p < 0,658$ ).

Zudem fallen bei den Kindern mit Kopfschmerzen in 60% frontale Veränderungen auf, bei den Migränepatienten sind frontale Veränderungen

dagegen nur in 20% zu finden. Ein Drittel der Unfallpatienten weisen ebenfalls hyperintense Signale im frontalen Marklager auf ( $p < 0,092$ ).

Betrachtet man die Häufigkeit der zentral gelegenen Veränderungen treten diese mit Ausnahme der Schädel-Hirn-Trauma-Patienten bei den anderen Patientengruppen in annähernd gleicher Häufigkeit auf ( $p < 0,245$ ).

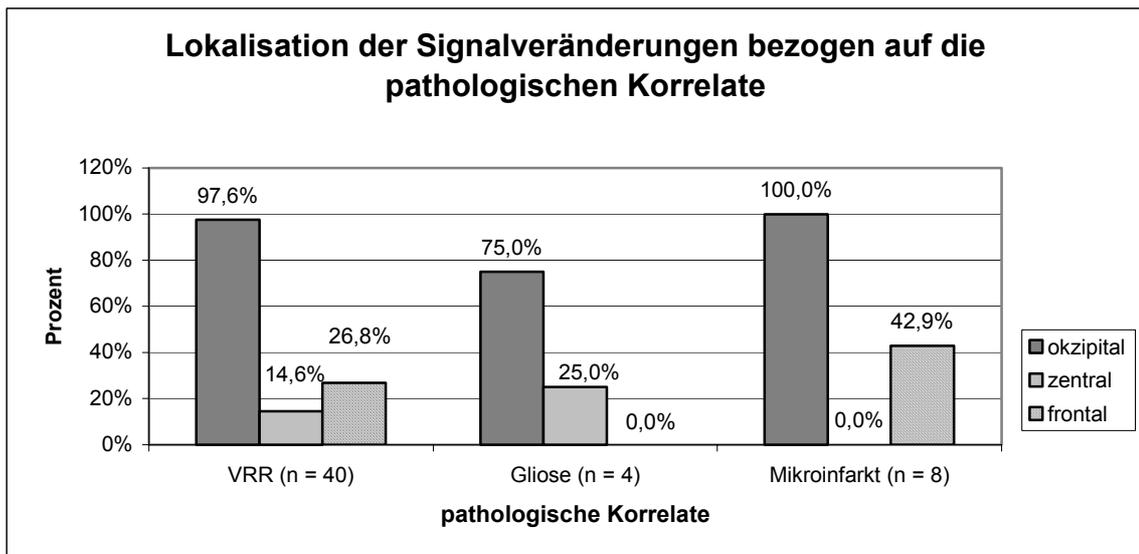


**Diagramm 4:** Bezug von Lokalisation der Veränderungen zu den einzelnen Diagnosegruppen. Bei allen Diagnosegruppen sind die Veränderungen nahezu immer okzipital nachweisbar. Auffällig ist die Häufung von frontal liegenden Veränderungen in der Kopfschmerzgruppe. Die Schädel-Hirn-Trauma-Patienten weisen keine zentralen Veränderungen auf.

Unabhängig von der Art der Veränderungen treten die meisten Läsionen okzipital auf.

Virchow-Robin-Räume finden sich in allen Bereichen, weisen jedoch eine deutliche Häufung okzipital auf. Veränderungen, die sich als Mikroinfarkte darstellen, treten häufiger zusätzlich frontal auf. Von den vier Patienten mit kernspintomographischem Verdacht auf Gliose weist einer zentrale, die anderen okzipitale Veränderungen auf.

In Diagramm 5 wird diese Verteilung als Balkendiagramm dargestellt, eine statistische Signifikanz dieser regionalen Unterschiede im Auftreten von VRR, Mikroinfarkt und Gliose konnte hier nicht nachgewiesen werden. Ursächlich dafür ist die geringe absolute Patientenzahl, bei denen eine Gliose bzw. ein Mikroinfarkt nachgewiesen werden konnte.



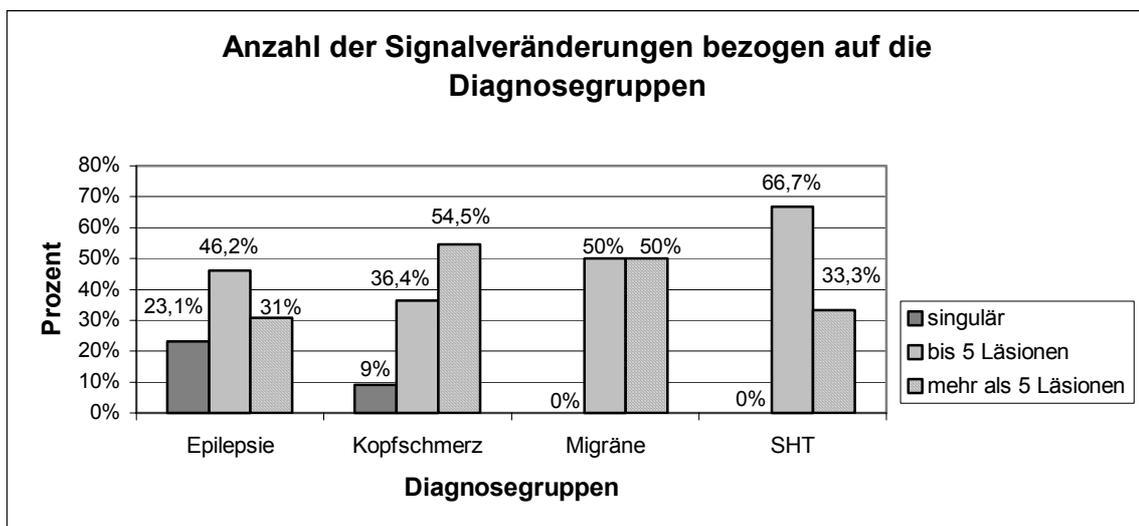
**Diagramm 5:** Diese Abbildung zeigt die prozentuale Häufigkeit von VRR, Gliose und Mikroinfarkt bezogen auf die Lokalisation. Da zum Teil Veränderungen an mehreren Lokalisationen auftreten, liegt die Gesamtprozentzahl bei VRR und Mikroinfarkten bei über 100%.

#### 4.5 Größe der Signalveränderungen im Marklager

Die untersuchten Signalveränderungen im Marklager waren in über 80% der Fälle kleiner als 0,5 cm. Nur 13,5% aller Kinder, davon 14,3% der Kinder mit Kopfschmerzen oder Migräne und 16% der Kinder mit epileptischen Anfällen weisen Veränderungen mit einer Größe bis zu einem Zentimeter auf. Den bis zu 1 cm großen Veränderungen in der Gruppe der Anfallspatienten lagen in zwei Fällen eine Gliose zugrunde, in weiteren zwei Fällen Virchow-Robin-Räume und in einem Fall ein Mikroinfarkt. In der Kopfschmerzgruppe ließen sich in zwei Fällen Mikroinfarkte und in einem Fall Virchow-Robin-Räume als Korrelat der bis zu 1 cm großen Signalveränderungen finden.

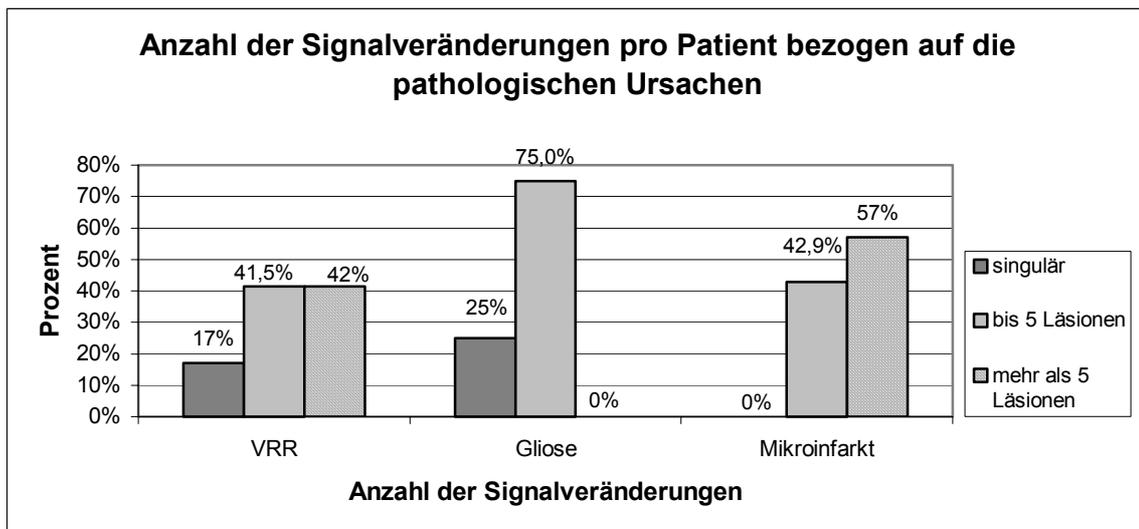
#### 4.6 Anzahl der Signalveränderungen im Marklager

Betrachtet man die Anzahl der Veränderungen pro Patient, so fällt auf, dass sie meist multipel auftreten. Singuläre Veränderungen im periventrikulären Marklager treten nur bei Anfalls- und Kopfschmerzpatienten in geringer Anzahl auf. Patienten mit mehr als fünf nachweisbaren Signalveränderungen treten vor allem in der Kopfschmerz- und Migränegruppe auf, zu einem geringeren Anteil auch in der SHT-Gruppe ( $p < 0,317$ ). Die Verteilungshäufigkeit singulärer und multipler Veränderungen ist in Diagramm 6 dargestellt.



**Diagramm 6:** Hier wird die Anzahl der Signalveränderungen bezogen auf die Diagnosegruppen dargestellt. Die histopathologischen Korrelate werden nicht berücksichtigt. Auffällig ist, dass singuläre Veränderungen nur bei Patienten mit Epilepsie und Kopfschmerzen nachweisbar sind.

In Diagramm 7 wird der Vergleich zwischen der den Veränderungen zugrunde liegenden Anatomie bzw. Pathologie mit der Anzahl der Veränderungen dargestellt. Es fällt auf, dass Virchow-Robin-Räume sowohl singulär als auch multipel auftreten, ebenso die Gliosen, wobei hier kein Patient mehr als fünf Läsionen aufweist. Mikroinfarkte verbergen sich dagegen häufig hinter den multiplen Veränderungen. Die geringe Anzahl der Patienten, die eine Gliose bzw. einen Mikroinfarkt aufweisen, lässt keine zuverlässige statistische Aussage zu.



**Diagramm 7:** Gliosen treten in begrenzter Anzahl auf, die VRR und Mikroinfarkte sind dagegen häufig multipel nachweisbar.

#### 4.7 Entwicklungsstand der Patienten

Auffälligkeiten in der Entwicklung im Sinne einer mentalen oder psychomotorischen Retardierung sowie Teilleistungsstörungen zeigen sich in 26% (13 Patienten) der Epilepsiepatienten, bei Kopfschmerzpatienten in 20% (5 Patienten), bei Migränepatienten in 30,8% (4 Patienten) und bei SHT-Patienten in 6,7% (1 Patient). Diagramm 8 stellt diese Unterschiede als Balkendiagramm dar. Bei einem Signifikanzniveau von  $p < 0,291$  ist keine statistisch haltbare generelle Aussage zulässig.

In der Gruppe der Patienten mit Epilepsie treten dabei die schwereren Entwicklungsstörungen auf. Bei drei Patienten findet sich eine psychomotorische Retardierung, zwei Patienten zeigen eine mentale Retardierung, in drei Fällen bestehen kognitive Entwicklungsrückstände, drei Patienten weisen allgemein Entwicklungsrückstände auf und ein Patient leidet unter dem Asperger-Autismus.

Zwei Patienten mit Legasthenie, ein Patient mit minimaler cerebraler Dysfunktion und einer mit gestörter Sprachentwicklung finden sich bei den Kopfschmerzpatienten.

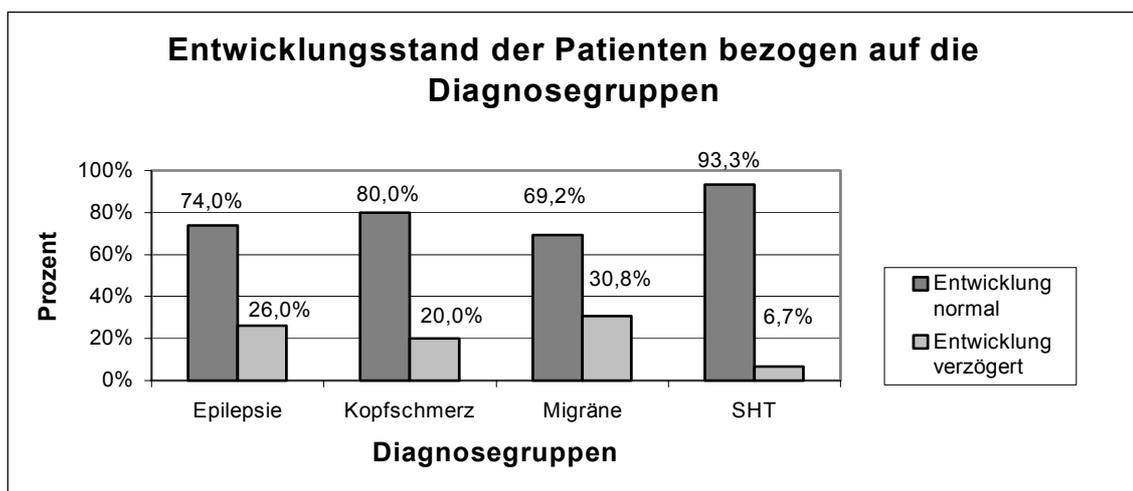
Drei Migränepatienten weisen eine Rechtschreibschwäche auf, einer weist eine allgemeine Entwicklungsverzögerung auf und ein anderer eine motorische Retardierung.

Unter den Traumapatienten befindet sich ein Legastheniker. Bei drei Patienten fielen posttraumatisch Konzentrationsstörungen und leichte motorische Schwächen auf, die jedoch in der Auswertung der Entwicklungsstörungen nicht berücksichtigt wurden, da sie posttraumatisch entstanden sind.

Von den Patienten mit Entwicklungsverzögerung und Signalveränderungen im Marklager weisen in der Gruppe der Anfallspatienten 75% Virchow-Robin-Räume auf und 25% Mikroinfarkte. Im Kollektiv der Kopfschmerzpatienten weisen zwei Patienten Virchow-Robin-Räume auf, nur einer einen Mikroinfarkt. Bei Migränepatienten lassen sich zweimal ein Mikroinfarkt nachweisen und nur einmal Virchow-Robin-Räume.

Bei den Schädel-Hirn-Trauma-Patienten ist nur ein Patient in diese Auswertung eingeschlossen, er weist Virchow-Robin-Räume auf.

Aus diesen Daten ist somit kein Zusammenhang von Entwicklungsverzögerung und dem Auftreten von hypoxisch-ischämischen Läsionen wie Gliosen und Mikroinfarkten herzustellen.



**Diagramm 8:** Die Kinder mit Epilepsie, Kopfschmerz und Migräne zeigen bezüglich ihrer Entwicklung prozentual deutlich mehr Auffälligkeiten als die Traumapatienten.

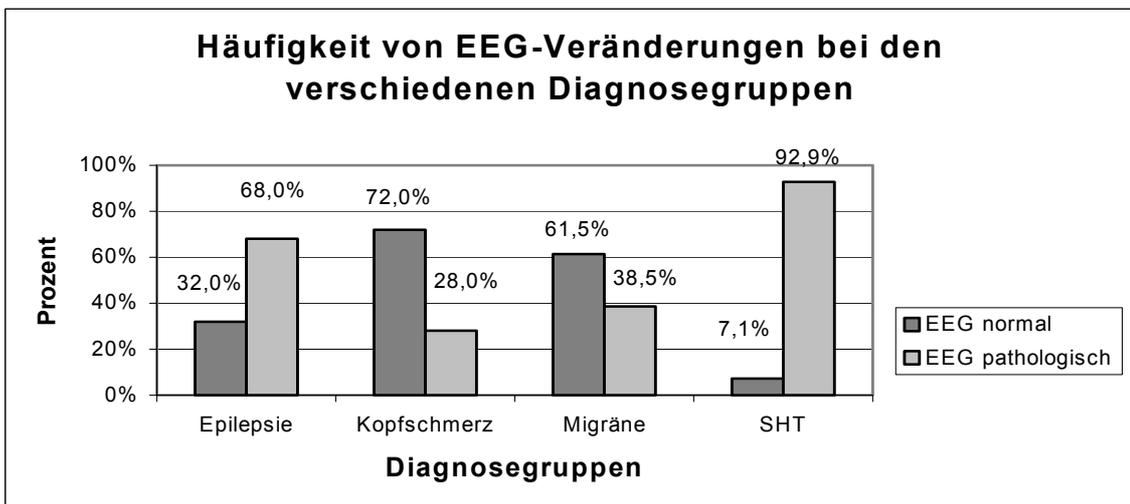
#### 4.8 Korrelation der EEG-Befunde mit Diagnosen und pathologischen Korrelaten der Signalveränderungen

In Diagramm 9 wird die Häufigkeit des Auftretens von EEG-Veränderungen bezogen auf die zu untersuchenden Diagnosegruppen dargestellt.

Die EEG-Befunde sind in der Gruppe der Patienten mit Anfällen zu 68% pathologisch. Davon zeigen 21 Patienten eine fokale Anfallsbereitschaft, acht Patienten weisen Verlangsamungsherde auf und jeweils zwei Patienten zeigen eine generalisierte Anfallsbereitschaft und eine nicht näher spezifizierte Allgemeinstörung.

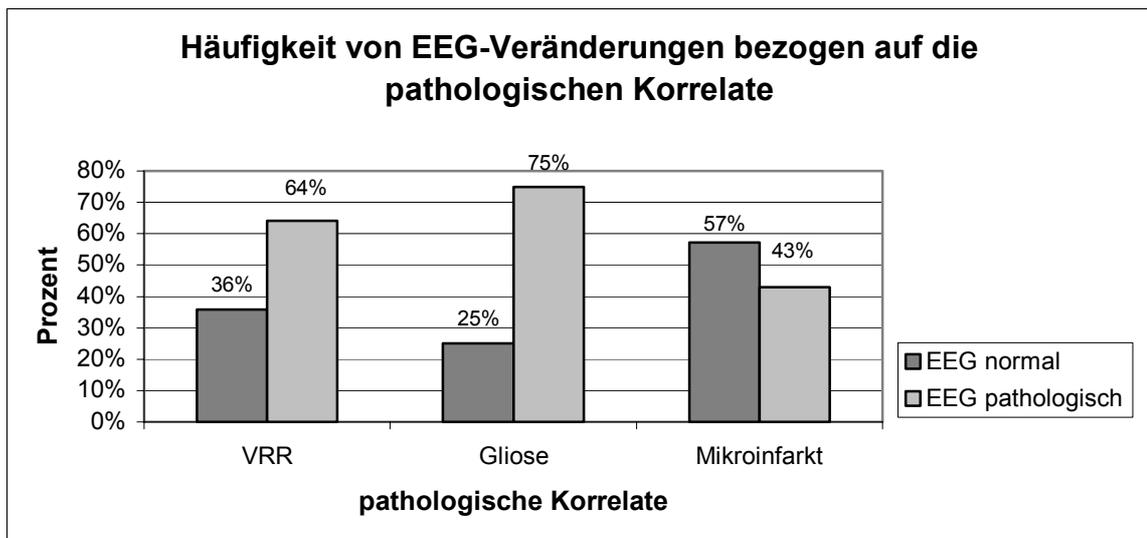
In der Gruppe der Kopfschmerzpatienten befinden sich 7 Patienten (28%), die EEG-Veränderungen aufweisen, davon drei mit fokaler Anfallsbereitschaft und vier mit Verlangsamungsherden. Bei den Migränepatienten weisen 5 Patienten (38,5%) Veränderungen in der Hirnstromkurve auf, davon zwei eine fokale Anfallsbereitschaft und drei Verlangsamungsherde.

Patienten mit SHT weisen zu 92,9% ein pathologisches EEG auf, wobei hier vor allem unspezifische Veränderungen im Vordergrund stehen. Nur drei Patienten weisen eine fokale Anfallsbereitschaft auf, zwei einen Verlangsamungsherd.



**Diagramm 9:** EEG-Auffälligkeiten zeigen sich wie erwartet vor allem bei Patienten mit Epilepsie und Schädel-Hirn-Trauma. Kopfschmerz- und Migränepatienten zeigen aber auch EEG-Auffälligkeiten, wenn auch in geringerer Häufigkeit.

Bezieht man die EEG-Veränderungen auf die den Signalveränderungen zugrundeliegenden pathologisch-anatomischen Korrelate wie in Diagramm 10 dargestellt, ist ersichtlich, dass 64,1% der Patienten mit VRR Veränderungen der Hirnstromkurve aufweisen, 75% der Patienten mit Gliose und 42,9% der Patienten mit Mikroinfarkt. Es besteht somit keine statistisch relevante Korrelation zwischen den im MRT sichtbaren Signalveränderungen, den anatomisch-pathologischen Korrelaten und den EEG-Befunden.

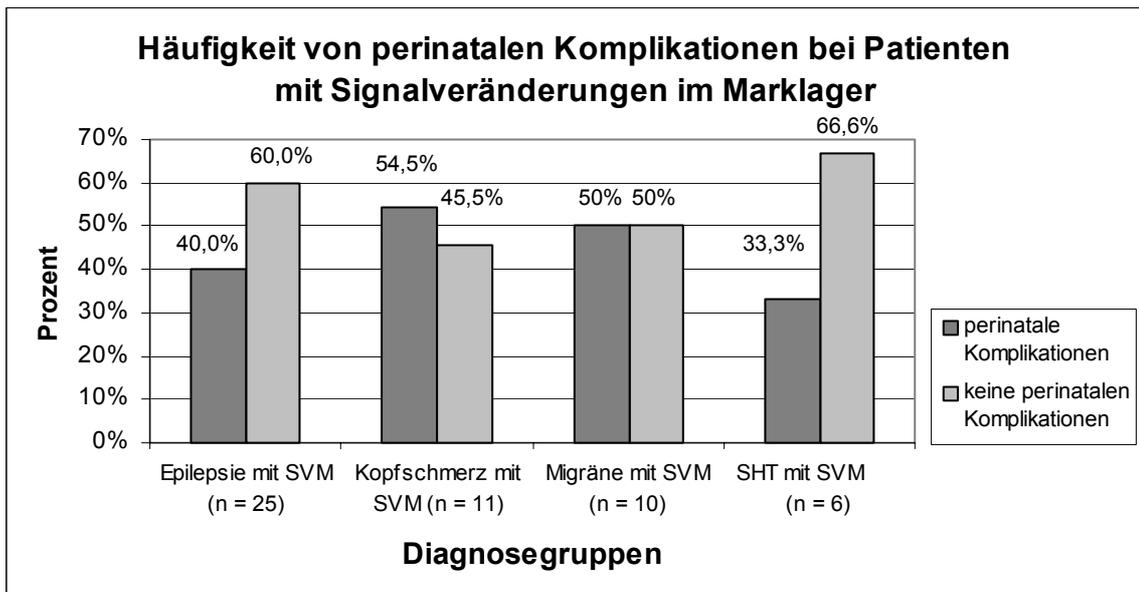


**Diagramm 10:** EEG-Veränderungen zeigen sich sowohl bei Gliose und Mikroinfarkt als auch bei VRR. Die Diagnosen bleiben in dieser Darstellung unberücksichtigt.

#### 4.9 Einfluß von perinatalen Komplikationen auf die Signalveränderungen im Marklager

In bezug auf die perinatalen Komplikationen interessiert vor allem, ob es einen Zusammenhang zwischen hypoxisch-ischämischen Ereignissen und der Ausbildung von Gliosen und Mikroinfarkten gibt.

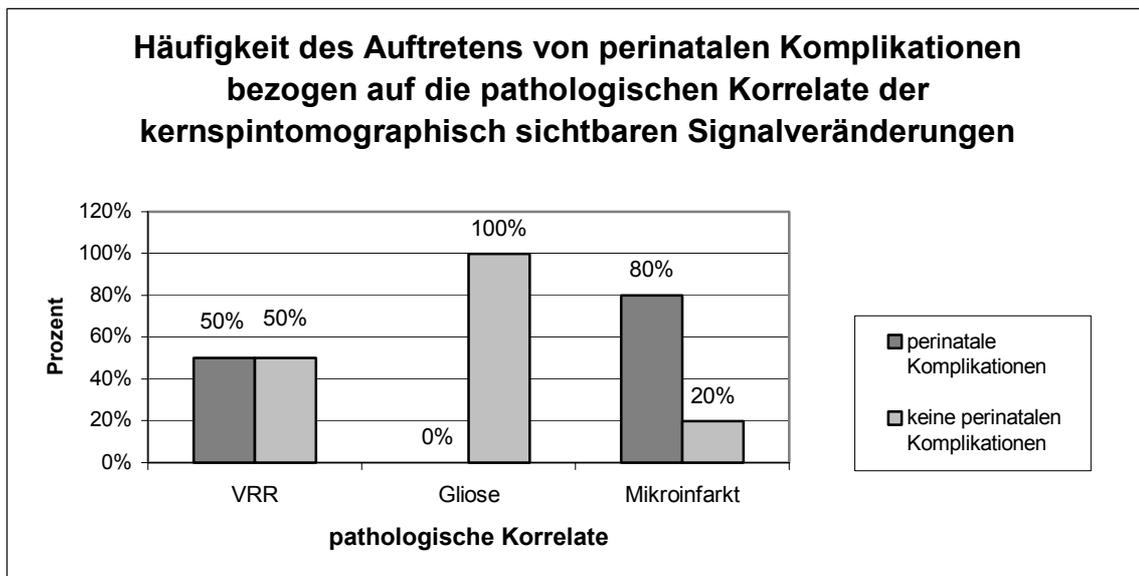
Im Vergleich der Diagnosegruppen hinsichtlich perinataler Komplikationen und dem Auftreten von in der T2-Wichtung sichtbaren hyperintensiven Marklagerveränderungen wie in Diagramm 11 dargestellt, lässt sich keine Korrelation feststellen, auch wenn perinatale Komplikationen bei 50 bis 54,5% der Migräne- und Kopfschmerzpatienten nachweisbar sind. Kinder mit SHT weisen mit 33,3% die geringste Häufigkeit von perinatalen Komplikationen auf.



**Diagramm 11:** Perinatale Komplikationen treten bei den Patienten aller Diagnosegruppen, die Signalveränderungen im Marklager aufweisen, in annähernd gleicher Häufigkeit auf. In der Gruppe der Schädel-Hirn-Trauma-Patienten ist die Häufigkeit von perinatalen Komplikationen geringer.

Betrachtet man die pathologisch-anatomischen Ursachen fällt auf, dass sich das Vorhandensein der VRR unabhängig von perinatalen Komplikationen darstellt. Bei Vorhandensein von Mikroinfarkten sind jedoch in 80% Hinweise auf perinatale Komplikationen zu finden. Im Gegensatz dazu lassen sich bei Kindern mit Gliose in keinem Fall perinatale Komplikationen nachweisen.

Die eben beschriebenen und in Diagramm 12 veranschaulichten Daten lassen es nicht zu, einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den perinatalen Komplikationen und den kernspintomographisch sichtbaren Läsionen herzustellen.



**Diagramm 12:** In Abhängigkeit vom Auftreten von perinatalen Komplikationen unterscheidet sich die Häufigkeit, in der die einzelnen pathologischen Korrelate nachweisbar sind. VRR lassen sich in gleicher Häufigkeit auch bei komplikationslosen Verläufen nachweisen. Mikroinfarkte sind bei Nachweis von perinatalen Komplikationen deutlich häufiger. Eine Gliose konnte nur bei Patienten ohne perinatale Auffälligkeiten nachgewiesen werden.

#### 4.10 Qualitative Auswertung der MRT-Bilder

Im Folgenden soll eine Auswahl an MRT-Bildern verdeutlichen, welche Art von kernspintomographischen Veränderungen in dieser Arbeit untersucht werden. In den Kapiteln 4.10.1 und 4.10.2 kommen Virchow-Robin-Räume zur Darstellung, typisch für ihr Signalverhalten ist die Hyperintensität in der T2-Wichtung, die Hypointensität in der T1-Wichtung sowie das hypo- oder auch isointense Verhalten in der Protonenwichtung.

Im erstgenannten Kapitel wird eine singuläre Veränderung dargestellt, das anschließende Kapitel zeigt das Auftreten multipler Virchow-Robin-Räume, wobei aufgrund der begrenzten Auflösung nicht alle Veränderungen eindeutig zu erkennen sind.

Die Bilder in Kapitel 4.10.3 zeigen ein Beispiel wie sich Mikroinfarkte in der MRT darstellen. Im Gegensatz zu den Virchow-Robin-Räumen stellen sie sich in der Protonenwichtung hyperintens dar.

Die Gliose zeichnet sich durch ein hyperintenses Signalverhalten in T2- und Protonenwichtung aus, in der T1-Wichtung ist das Signalverhalten isointens zur Umgebung des periventrikulären Marklagers, dies wird in Kapitel 4.10.4 gezeigt. Weitere Erklärungen zu den einzelnen Bildern bzw. Patienten sind den Bildtexten zu entnehmen.

#### 4.10.1 Darstellung von Virchow-Robin-Räumen in der MRT (singulär)

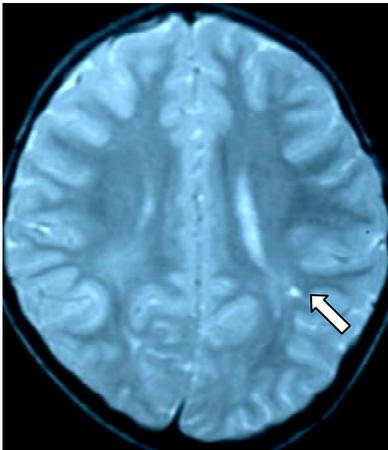


Bild 1

T2-gewichtetes MRT-Bild eines fünfjährigen Jungen, der aufgrund komplex-fokaler Anfälle kernspintomographisch untersucht wurde. Okzipital links stellt sich eine deutlich hyperintense singuläre Signalveränderung dar.

In der T1-gewichteten Aufnahme des gleichen Patienten stellt sich dieselbe Veränderung hypointens dar (siehe Pfeil).



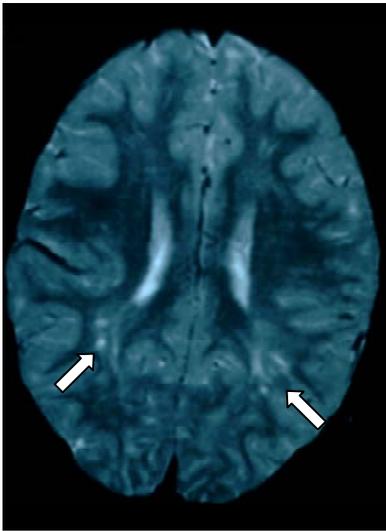
Bild 2



Bild 3

Im protonengewichteten Bild desselben Patienten stellt sich die okzipitale Signalveränderung ebenfalls hypointens dar (siehe Pfeil).

#### 4.10.2 Darstellung von Virchow-Robin-Räumen in der MRT (multipel)



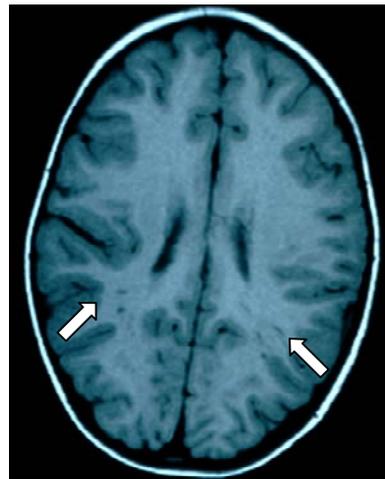
**Bild 4**

T2-gewichtetes Bild einer vier Jahre alten Migränepatientin.

Deutlich sichtbare okzipital um beide Hinterhörner lokalisierte punkt- und strichförmige hyperintense Signalveränderungen (siehe Pfeile).

**Bild 5**

T1-gewichtetes Bild derselben Patientin mit den multiplen Signalveränderungen um die Hinterhörner, die sich hier hypointens darstellen (siehe Pfeile).



**Bild 6**

Protonengewichtetes Bild derselben Patientin. Die okzipitalen Signalveränderungen stellen sich hier ebenfalls dunkel (hypointens) dar (siehe Pfeile).



#### 4.10.3 Darstellung von Mikroinfarkten in der MRT

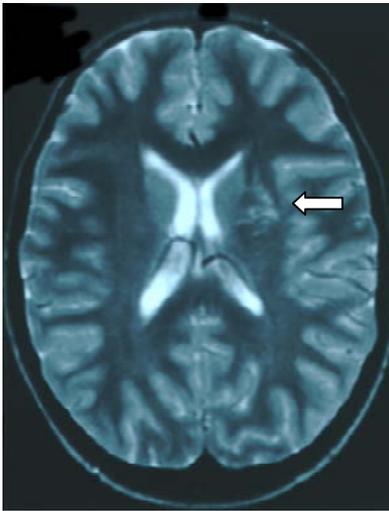


Bild 7

T2-gewichtetes MRT-Bild eines zehnjährigen Mädchens, das aufgrund fokaler Anfälle im MRT untersucht worden ist.

Zentral stellen sich streifige hyperintense Signalveränderungen lateral des linken Seitenventrikels dar (siehe Pfeil).

Bild 8

T1-gewichtetes Bild derselben Patientin.

Im Bereich der Basalganglien und des Marklagers stellen sich die punkt- und strichförmigen Veränderungen hypointens dar (siehe Pfeil).

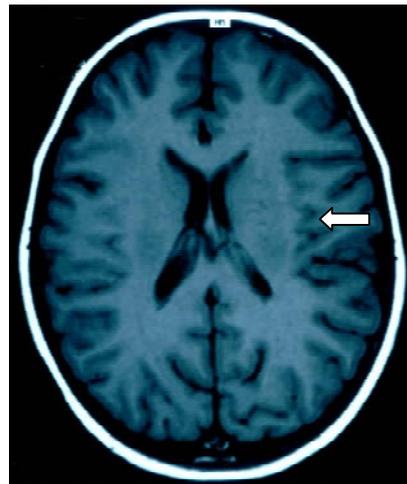
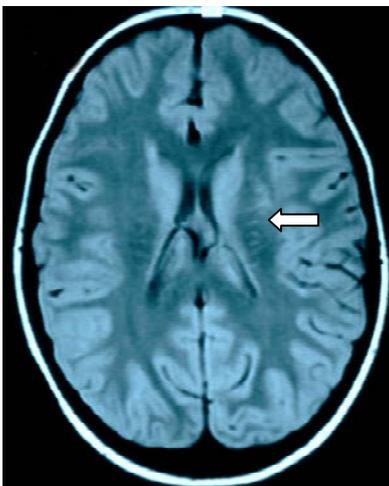


Bild 9



Das protonengewichtete Bild derselben Patientin zeigt deutlich sichtbare streifenförmige hyperintense Signalveränderungen im Bereich der Basalganglien und des Marklagers (siehe Pfeil).

#### 4.10.4 Darstellung von Gliosen in der MRT

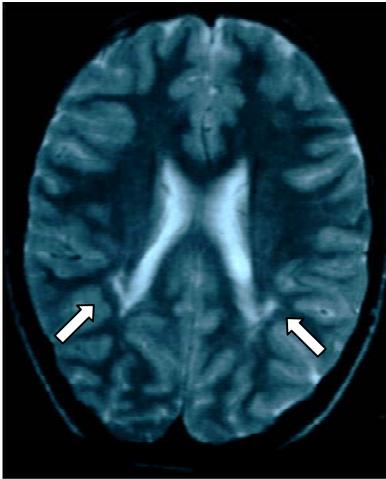


Bild 10

T2-gewichtetes Bild eines 15jährigen Jungen, der aufgrund von fokalen Anfällen in der Neuropädiatrie Lübeck untersucht wurde.

An den Hinterhörnern der Seitenventrikel finden sich an beiden Seiten punktförmige hyperintense Signalveränderungen (siehe Pfeile)

Bild 11

Im T1-gewichteten Bild desselben Patienten lassen sich die in T2-Wichtung sichtbaren Veränderungen nicht wiederfinden (siehe weiß umrandete Kästen).

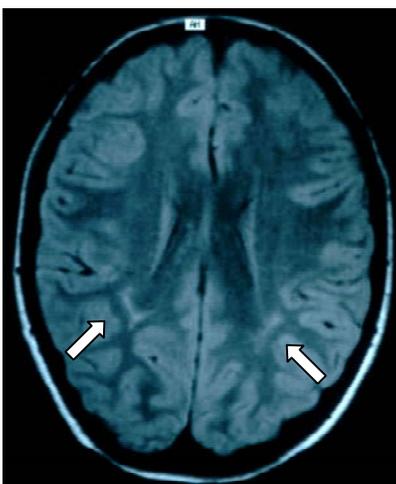
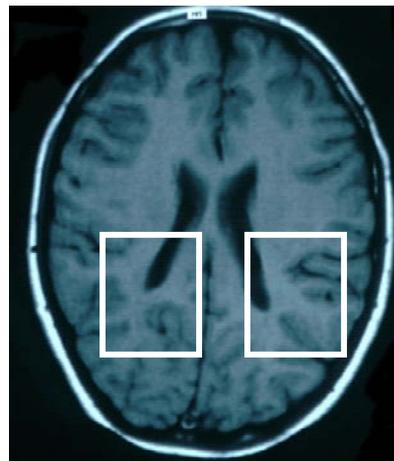


Bild 12

Im protonengewichteten Bild sieht man genau wie im T2-Bild die hyperintensen Signalveränderungen im Bereich der Hinterhörner der Seitenventrikel (siehe Pfeile).

## **5. Diskussion**

### **5.1 Aufbau der Arbeit**

Zur Aufklärung der Differentialdiagnose der VRR wurden Patienten mit Epilepsie und Kopfschmerzen bzw. Migräne untersucht, bei denen in der Literatur gehäuft Signalveränderungen im periventrikulären Marklager beschrieben wurden (Rollins et al.,1993; DeBenedittis et al., 1994; Schick et al.,1999).

Als Kontrollgruppe dienen Patienten, die bis auf ein Schädel-Hirn-Trauma als Indikation für ein MRT anamnestisch gesund waren.

Zum Ausschluß hirngorganischer Ursachen der Krampfanfälle gehörte die MRT in der Gruppe der Kinder mit Anfällen zur Standarddiagnostik, während ein deutlich geringerer Teil der Kopfschmerzpatienten im MRT untersucht wurden, da die Wertigkeit kernspintomographischer Untersuchungen zur Diagnostik bei Kopfschmerzpatienten unterschiedlich bewertet wird. McAbbee et al. (1993) halten eine kernspintomographische Diagnostik bei neurologisch unauffälligen Kopfschmerzpatienten für nicht notwendig, da in ihrer prospektiven Studie keiner der 24 Patienten Veränderungen des periventrikulären Marklagers oder andere Auffälligkeiten zeigten. Lewis und Dorbad (2000) haben ebenfalls keine therapeutischen Konsequenzen aus den nachgewiesenen Veränderungen (VRR, Arachnoidalzyste, vaskuläre Malformation, Chiari-Malformation Typ 1, Retentionszyste) ziehen können. Soges et al. (1988) dagegen empfehlen die MRT, da häufiger kortikale oder periventrikuläre Veränderungen bei Migräne nachweisbar sind. Einigkeit besteht in der Indikation zur MRT bei neurologisch auffälligen Patienten (Maytal et al., 1995; Wöber-Bingöl et al., 1996).

Bei den Traumapatienten wurde ebenfalls nur bei einem kleinen Teil der Patienten eine MRT-Untersuchung durchgeführt, da in der akuten Phase die Computertomographie der MRT überlegen ist (Snow et al., 1986; Bernardi et al., 1993). Die Kernspintomographie soll nach Mirvis und Shanmuganathan (1994) jedoch adjuvant bei Verdacht auf Hirnstammkontusion, nicht-

hämorrhagischen Kontusionen und diskreten Ansammlung von Blut in der Nähe von Knochen zum Einsatz kommen.

Die unterschiedliche Häufigkeit, mit der die MRT diagnostisch eingesetzt wurde, führt zu den zahlenmäßigen Unterschieden in den verschiedenen Diagnosegruppen. Durch Auswahl einer zufälligen Stichprobe aus der Gruppe der Patienten mit Epilepsie wurde eine Angleichung der Gruppengröße angestrebt.

### **5.2 Beurteilung der MRT-Bilder**

Um die Detektion der diskreten Signalveränderungen in den MRT-Bildern möglichst zuverlässig zu gestalten, wurden in der Vorbereitungszeit zu dieser Arbeit einige MRT-Bilder von Herrn PD Dr. med. Sperner und mir zusammen begutachtet, um einen Konsens über die zu registrierenden Veränderungen zu schaffen.

Yetkin et al. (1992) beschreiben, dass eine solche Absprache wichtig sei, da es sonst zu stark unterschiedlichen Ergebnissen zwischen den einzelnen Untersuchern kommen könne.

Die von uns zur Auswertung herangezogenen Veränderungen sind von den Radiologen selten im Befund beschrieben worden und dann mit Ausnahme von zwei Fällen, in denen eine periventrikuläre Leukomalazie diagnostiziert wurde, als Normalbefund beschrieben worden.

In dieser Arbeit werden alle sich im T2-gewichteten Bild hyperintens darstellenden Signalveränderungen berücksichtigt, die in der periventrikulären weißen Substanz auftreten und nicht durch normale Phänomene wie tiefe Gyri erklärt werden können.

Der gefundene Konsens soll die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse gewährleisten.

### 5.3 Alter der Patienten

Das Alter der untersuchten Patienten mit durchschnittlich neun Jahren ist repräsentativ für das Kindesalter. Kinder mit Epilepsie und Schädel-Hirn-Trauma sind im Durchschnitt acht Jahre alt, Kopfschmerz- und Migränepatienten zwei Jahre älter.

In der Gruppe der Epilepsiepatienten ist die größte Altersspanne nachweisbar, da die höchste Inzidenz für Epilepsie in den ersten Lebensjahren auftritt und dann bis zum 20. Lebensjahr abfällt, um danach erneut anzusteigen (Hauser und Kurland, 1975; Haerer et al., 1986). Durch die typische Klinik der Anfälle ist die Diagnose einer Epilepsie auch im Säuglings- und Kleinkindalter durch Beobachtung und EEG-Untersuchungen objektivierbar.

Die Patienten mit Kopfschmerzen dagegen sind im Durchschnitt zehn Jahre alt, was darauf zurückzuführen ist, dass Kopfschmerzen gehäuft im Zusammenhang mit Stress und Überforderung auftreten, die mit dem Lebensalter zunehmen und auch erst ab einem bestimmten Alter von den Kindern geäußert werden können (Bener et al., 2000; Metsahonkala et al., 1998; Straßburg, 1995; Abu-Arefeh und Russell, 1994).

Nach Bille (1990) bestehen bei 3,9% aller Kinder unter zehn Jahren chronische Kopfschmerzen, bei den 10-18jährigen in 4-7% und bei der Normalbevölkerung in 8-20%.

Die Kinder aus unserem Kollektiv, die ein Schädel-Hirn-Trauma erlitten haben, sind zwischen drei und sechzehn Jahre alt und repräsentieren, damit die Altersgruppe, die aufgrund von Mobilität und zunehmender Teilnahme am Straßenverkehr am stärksten durch Unfälle bedroht ist. Nach Gärtner (2003) sind vor allem Kinder im Alter zwischen einem und fünfzehn Jahren besonders unfallgefährdet, wobei die Altersgruppe zwischen fünf und neun Jahren das höchste Risiko aufweist und Jungen noch gefährdeter sind als Mädchen.

#### **5.4 Auftreten von hyperintensiven Signalveränderungen im T2-gewichteten MRT-Bild und deren pathologisch-anatomische Korrelate bei Patienten mit Kopfschmerzen, Anfällen und Schädel-Hirn-Trauma**

In der vorliegenden Untersuchung werden punkt- und strichförmige Signalveränderungen am häufigsten bei Patienten mit Kopfschmerzen gefunden. Einen Unterschied in der Häufigkeit der Veränderungen gibt es jedoch abhängig davon, ob die Patienten mit der Verdachtsdiagnose Spannungskopfschmerz oder Migräne im MRT untersucht wurden. Patienten mit der Diagnose Migräne (13 Patienten) wiesen in 76% hyperintense Signalveränderungen auf, Patienten mit der Diagnose Kopfschmerz (25 Patienten) nur zu 44%. In der Mehrzahl der Fälle repräsentieren diese Signalveränderungen Virchow-Robin-Räume, nur bei zwei Patienten in jeder Gruppe ließen sich nach den von Schick et al. (1999) definierten Kriterien Mikroinfarkte nachweisen.

Die Ergebnisse unserer Arbeit decken sich weitgehend mit denen von Schick et al. (1999). Sie fanden bei ihrer Untersuchung von 31 Migränepatienten (Durchschnittsalter 10,8 Jahre) in 61% der Patienten signalintense Veränderungen im T2-gewichteten MRT-Bild, die nach Einbeziehung der T1- und protonengewichteten Bilder als Virchow-Robin-Räume beschrieben wurden. Nur ein geringer Teil der untersuchten Kinder wies Veränderungen im Sinn einer Gliose oder eines Mikroinfarkts auf. Die als perivaskuläre Räume gedeuteten Veränderungen wurden auch in 27% der Kontrollgruppe und in 22% der Patienten mit Spannungskopfschmerz gefunden. Die Kontrollgruppe bildeten Kinder, die aus psychiatrischer Indikation eine MRT-Untersuchung erhielten. Nach der Arbeit von Rollins et al. (1993) sind erweiterte Virchow-Robin-Räume jedoch unter anderem häufiger bei Patienten mit psychiatrischen Störungen zu entdecken, so dass die Eignung dieser Patienten als Kontrollgruppe in der Arbeit von Schick et al. fraglich ist.

Ähnliche Ergebnisse wie Schick et al. (1999) haben Soges et al. (1988) für Erwachsene veröffentlicht. Sie fanden in ihrem Patientenkollektiv von 24

Migränepatienten in 46% gut abgrenzbare Veränderungen im T2-gewichteten MRT-Bild, die jedoch nur selten auch im T1-gewichteten Bild zu sehen waren. Es erfolgte in der Arbeit keine Aussage zu der möglichen histologischen Korrelation.

McAbee et al. (1993) dagegen haben in ihrer Untersuchung von ebenfalls 24 Migränepatienten mit einem Durchschnittsalter von elf Jahren kernspintomographisch keine Veränderungen im periventrikulären Marklager finden können. Auch in der Studie von Wöber-Bingöl aus dem Jahre 1996 weisen 82,3% der Kopfschmerzpatienten keine in der MRT sichtbaren Marklagerveränderungen auf.

Betrachtet man dagegen die Patienten mit Epilepsie in unserem Kollektiv (50 Patienten), treten Signalveränderungen des periventrikulären Marklagers in den T2-gewichteten MRT-Bildern nur bei 50% der Patienten auf. Bezüglich der pathologisch-anatomischen Zuordnung der Signalveränderungen unterscheiden sich die Veränderungen von denjenigen, die bei Kopfschmerzpatienten auftreten. Die Häufigkeit der Virchow-Robin-Räume ist niedriger (72% der Patienten mit Signalveränderungen), auch der Nachweis von Mikroinfarkten ist geringer (12%), dafür lassen sich bei vier Patienten (16%) eine Gliose nachweisen, die in der Gruppe der Kopfschmerz-, Migräne- und Hirntraumapatienten gar nicht nachweisbar sind.

In der Literatur gibt es nur wenig Datenmaterial über die Häufigkeit von kernspintomographisch sichtbaren Marklagerveränderungen bei Anfallspatienten. Okumura et al. (1996) haben ebenso wie Cusmai et al. (1993) das Auftreten von periventrikulärer Leukomalazie im Zusammenhang mit dem West-Syndrom beschrieben.

Bei der Untersuchung von 296 Patienten, die wegen Anfallsleiden einer MR-Untersuchung zugeführt wurden, fanden Rollins et al. (1993) sechs Patienten, die in ihrer Arbeit die Kriterien für das Vorliegen von Virchow-Robin-Räumen erfüllten.

Afifi beschreibt in seiner Falldarstellung aus dem Jahre 1996 einen vier Jahre alten Jungen, der unter generalisierten tonisch-klonischen Anfällen litt und in der Magnetresonanztomographie punkt- und strichförmige

Signalveränderungen aufwies, die hyperintens im T2-gewichteten Bild und hypointens in der T1-Wichtung erschienen. Ohne Berücksichtigung des protonengewichteten Bildes wertet der Autor diese Veränderungen am ehesten als Virchow-Robin-Räume, differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen werden multiple zystische Marklagerinfarkte oder eine Mukopolysaccharidose (Afifi, 1996).

Wöber-Bingöl et al.(1996) dagegen haben 47 Patienten mit Anfallsleiden (Durchschnittsalter 11 Jahre) in ihrer Arbeit als Kontrollgruppe untersucht. Eingeschlossen in die Untersuchung wurden Patienten mit generalisierten tonisch-klonischen Krämpfen, Absencen und komplex-partialen Anfällen. In diesem Kollektiv wurden in 27,7% pathologische Veränderungen im MRT gefunden, wobei allerdings nur drei der 13 Patienten eine Pathologie aufwiesen, die den von uns untersuchten punkt- und strichförmigen Signalveränderungen entsprechen könnte.

Autti et al. haben sich 1994 mit der MRT-Untersuchung des Gehirns von gesunden Kindern beschäftigt. Sie haben in 20% der Kinder unter 18 Jahren hyperintense Signalveränderungen mit einem Durchmesser kleiner 5 mm im T2-gewichteten MRT-Bild gefunden. Außer dem T2-Bild wurde auch noch das protonengewichtete Bild berücksichtigt, das in 11% der Kinder ebenfalls ein hyperintenses Signal aufwies. Dies wurde als Indiz gewertet, dass es sich bei den Veränderungen, die sowohl in T2- als auch in Protonenwichtung hyperintense Signale zeigten, nicht um Virchow-Robin-Räume handelt, da die Bedingung der Isointensität der VRR mit dem Liquorsignal für die Veränderungen im protonengewichteten Bild nicht erfüllt war. Über die genaue Bedeutung dieser Auffälligkeiten legen die Autoren sich jedoch nicht fest (Autti et al., 1994).

In der vorliegenden Dissertationsarbeit werden bei 7,7% aller Patienten (4 von 52 Patienten), die Signalveränderungen im Marklager aufweisen, eine Gliose als Ursache gefunden. Alle Patienten mit Gliose treten in der Epilepsiegruppe auf. Schick et al. dagegen haben auch in 10% der Migränepatienten, 11% der Spannungskopfschmerzpatienten und sogar 3% der Patienten ohne

Kopfschmerzen Gliosen und Mikroinfarkte als histologisches Korrelat der Signalveränderungen beschrieben.

Tendenziell findet man in allen durchgeführten Studien ein gehäuftes Auftreten von Virchow-Robin-Räumen bei Patienten mit Migräne. Bis auf Rollins et al. (1993) geht keiner der oben zitierten Autoren auf die Größe der berücksichtigten Läsionen ein. Dies erklärt die zum Teil recht unterschiedlichen Häufigkeiten mit denen Signalveränderungen bei den Patientengruppen beobachtet werden können.

Bis auf Schick et al. ziehen die Autoren nur zwei MR-Wichtungen (T2- und Protonenwichtung oder T2- und T1-Wichtung) zur Beurteilung heran. Dies führt, wenn man das Auswertungsschema von Schick et al. (1999) als Maßstab ansetzt, dazu, dass die Arbeiten, in denen T2- und T1-Wichtungen berücksichtigt werden, nicht zwischen Virchow-Robin-Räumen und Mikroinfarkten unterschieden werden kann. Bei ausschließlicher Betrachtung der T2- und protonengewichteten Bilder kann nicht zwischen Gliose und Mikroinfarkt unterschieden werden.

Bezogen auf die Häufigkeit des Auftretens von signalintensiven Marklagerveränderungen in der MRT läßt sich die vorliegende Arbeit in die Ergebnisse der aktuellen Literatur einordnen. Aufgrund der Berücksichtigung auch von kleinen Läsionen sind die Prozenträge im Vergleich zur aktuellen Literatur leicht erhöht. Übereinstimmend erweisen sich die Virchow-Robin-Räume als vorherrschendes Korrelat der kernspintomographisch sichtbaren Signalveränderungen. Das ausschließliche Auftreten von Gliosen in der Gruppe der Anfallpatienten ist bemerkenswert und lässt einen Zusammenhang mit dem Auftreten epileptischer Anfälle vermuten.

## **5.5 Lokalisation der kernspintomographisch sichtbaren signalintensiven Marklagerveränderungen**

Unabhängig von Diagnose und histopathologischem Korrelat treten die Signalveränderungen in unserer Untersuchung am häufigsten okzipital auf. Lediglich in der Gruppe der Kopfschmerzpatienten traten in 60% der Patienten allein oder zusätzlich frontal Veränderungen auf. Dies entspricht der Häufigkeit in der Literatur (Rollins et al., 1993; Autti et al., 1994). Okzipitale Veränderungen werden vor allem bei histologisch nachgewiesenen Infarkten beschrieben (Flodmark et al., 1989; Friede, 1989).

Über die Verteilung der kernspintomographisch sichtbaren Veränderungen sind in der Literatur verschiedene Angaben zu finden. Igarashi et al. (1991) beschreiben bei ihrem Kollektiv von erwachsenen Kopfschmerzpatienten Läsionen, die sowohl im T2- als auch im protonengewichteten MRT-Bild zu sehen sind und keine Virchow-Robin-Räume darstellen. Diese Veränderungen zeigen sich bei jüngeren Leuten (unter 40 Jahren) vor allem im Bereich des Centrum semiovale und dem frontalen Marklager. Ältere Patienten dagegen weisen zudem häufiger Veränderungen in der tiefen weißen Substanz und den Basalganglien auf. Die Lokalisation der Veränderungen korrelierte dabei jedoch nicht mit der Seite des Kopfschmerzes oder der Aura.

Auch DeBenedittis et al. (1995) kommen bei ihrer Arbeit über erwachsene Kopfschmerzpatienten zu der Aussage, dass sich in T2- und Protonengewichtung hyperintens darstellende Signalveränderungen überwiegend im frontalen Marklager finden lassen und unabhängig von der Seite der Aura oder der Kopfschmerzseite auftreten.

Wallace und Sevich (1996) beschreiben in ihrer Arbeit die Häufung von kernspintomographisch sichtbaren Virchow-Robin-Räumen im Bereich der Hirnbasis, anterolateral zur vorderen Kommissur, im Mittelhirn und peripher im Centrum semiovale. Ischämische Veränderungen der weißen Substanz sollen sich bei Erwachsenen vor allem frontal, parietal und rund um das Vorder- und Hinterhorn finden lassen.

Über die Verteilung von Veränderungen, denen histopathologisch eine periventrikuläre Leukomalazie zugrunde liegt, schreibt Friede (1989), sie befänden sich vor allem in einem Abstand von 1-2 mm von der Ventrikelwand entfernt rund um die Seitenventrikel.

Wilson und Steiner (1996) finden in ihrer MRT-Studie von zwölf Patienten mit PVL, die schon durch Ultraschall diagnostiziert worden war, in allen Fällen okzipitale Veränderungen, aber auch parietal, temporal und frontal werden Veränderungen beschrieben.

Bei der Untersuchung gesunder Probanden (Autti et al., 1994), die sowohl Kinder als auch Erwachsene einbezog, fanden sich in 27% punktförmige signalintense Veränderungen in der weißen Substanz mit vorwiegender Lokalisation im frontalen und parietalen Bereich.

In der Untersuchung von Rollins et al. (1993) zur Häufigkeit von VVR bei verschiedenen Diagnosen wurden erweiterte VRR im hinteren parietalen Anteil der weißen Substanz und im frontalen Bereich gefunden. Okzipital und temporal wurden keine Veränderungen beschrieben. Diese Diskrepanz zu unserer Untersuchung könnte an der unterschiedlichen Einteilung der Lokalisationen liegen. Rollins et al. (1993) unterscheiden die anatomischen Hirnanteile in frontal, temporal, parietal und okzipital. In der vorliegenden Untersuchung wird die periventrikuläre weiße Substanz auf den MRT-Bildern in drei gleich große Abschnitte unterteilt und deskriptiv als frontal, zentral und okzipital definiert.

In Arbeiten, die sich mit der Histologie von periventrikulären Veränderungen beschäftigen, zeigen mikroskopisch nachgewiesene Infarkte eine Hauptlokalisierung im Bereich des vorderen Horns, lateral der Seitenventrikel und vor allem im Bereich des okzipitalen Hinterhorns (Flodmark et al., 1989; Friede, 1989).

Da sich bei den meisten MRT-Studien aus verständlichen Gründen keine histopathologischen Untersuchungen anschließen, ist zu überlegen, ob mit den bisherigen MRT-Kriterien hyperintense Signalveränderungen schon ausreichend charakterisiert sind. Moderne MR-Geräte verfügen über FLAIR-Sequenzen, die Signalveränderungen des Marklagers noch differenzierter

darstellen. Bei den Patienten, die in der vorliegenden Arbeit eingeschlossen wurden, war diese Technik teilweise noch nicht verfügbar.

### **5.6 Beurteilung der Größe der Signalveränderungen**

In unserer Arbeit wurden definitionsgemäß keine Veränderungen berücksichtigt, die eine Größe von einem Zentimeter überschreiten, da es gerade um die Differentialdiagnose der kleineren kernspintomographisch sichtbaren Veränderungen geht. Bei den in der Untersuchung verwendeten MRT-Geräten liegt das durchschnittliche Auflösungsvermögen für klinische Untersuchungen bei einer Pixelgröße von 0,1-3 mm und einer Schichtdicke von 1-8 mm, so dass der Nachweis kleiner Läsionen als 0,5 cm nicht exakt gelingen kann.

In unserer Arbeit weisen nur acht der 52 Patienten, bei denen Signalveränderungen im Marklager nachweisbar sind, Läsionen auf, die eine Größe zwischen 0,5 und 1cm besitzen. Diese Läsionen stellen in zwei Fällen Gliosen dar, in jeweils drei Fällen Mikroinfarkte und Virchow-Robin-Räume. Die größeren Läsionen spiegeln demnach in 62,5% der Fälle Veränderungen wieder, deren Ursache in hypoxisch-ischämischen Zuständen zu suchen sind. Die Häufung von hypoxisch-ischämisch bedingten Veränderungen in der Gruppe der Läsionen mit einer Größe von 0,5-1cm und größer entspricht den Ergebnissen von Marshall et al. (1988) und erklärt die geringe Häufigkeit mit der Gliosen und Mikroinfarkte in unserem Patientenkollektiv auftreten, in dem nur Veränderungen geringerer Größe berücksichtigt werden.

Auf die Größe der untersuchten Signalveränderungen wird in der Literatur sonst kaum eingegangen.

Munoz et al. (1993) berichten über Korrelation von MRT-Befunden Erwachsener mit der Histologie, wobei sie die sichtbaren hyperintensiven Signalveränderungen in die Kategorien ausgedehnt und punktförmig unterteilten, wobei die Grenze bei 1cm gesetzt wurde. Histologisch fand sich bei den ausgedehnten Läsionen eine diffuse Vakuolisierung und eine signifikante Reduktion von Gliazellen. Die histologische Begutachtung der diskreten Veränderungen zeigte in der Mehrzahl der Fälle Virchow-Robin-Räume als

ursächlich für die Veränderung, lediglich in einem Fall wurden multiple kleine Infarkte in der Histologie gefunden.

Rollins et al. (1993) beschreibt Virchow-Robin-Räume mit einem Durchmesser von 1,6-7,0 mm, wobei die meisten VRR zwischen einen Durchmesser von 3,0-3,3 mm aufwiesen.

Auch Autti et al. (1994) finden unter den signalintensiven Veränderungen im T2-gewichteten MRT-Bild vor allem Läsionen, die im Durchmesser eine Größe von 3 mm oder kleiner aufweisen.

Fazzi et al. (1994) beschreiben in ihrer Arbeit über ultraschalldiagnostizierte PVL und die neurologische Entwicklung der betroffenen Kinder, dass sich ab einem Durchmesser von 5 mm die Prognose der Kinder hinsichtlich der Entwicklung einer Zerebralparese deutlich verschlechtert.

Zusammenfassend kann man als Anhalt für die pathogenetische Bedeutung von Signalveränderungen die Größe der Läsionen heranziehen, wobei man davon ausgehen kann, dass Veränderungen  $< 0,5$  cm am ehesten veränderte Virchow-Robin-Räume darstellen.

### **5.7 Beurteilung der Anzahl der Signalveränderungen**

Am häufigsten finden sich in unserer Arbeit bis zu 5 Läsionen (45,3%), in 39,6% multiple Läsionen und nur in 15% singuläre Veränderungen. Die singulären Veränderungen treten nur bei Patienten mit Anfällen und Kopfschmerz auf und entsprechen entweder Virchow-Robin-Räumen oder einer Gliose. Mikroinfarkte treten in unserem Patientenkollektiv nur multipel auf. In der Tendenz sind Läsionen, die eine Gliose darstellen, in begrenzter Zahl vorhanden, wogegen Virchow-Robin-Räume und Mikroinfarkte häufiger multipel auftreten. Gliosen und Mikroinfarkte werden durch eine Störung in der Sauerstoffversorgung ausgelöst und entstehen dort, wo die Versorgung über Kollateralen nicht mehr gewährleistet ist. Bei den neurologisch unauffälligen Kindern in unserer Untersuchung ist dies eher in wenigen diskreten Bereichen und nicht multipel über das gesamte periventrikuläre Marklager anzunehmen.

Virchow-Robin-Räume, die die perivaskuläre Scheide der hirnversorgenden Arterien bilden, sind netzartig miteinander verbunden (Junqueira und Carneiro (b), 2001). Dies erklärt das meist multiple Auftreten durch Ausbreitung von einer Region in eine andere und begünstigt somit eine diffuse Verteilung der Veränderungen.

Ebenso wie die Größe wird auch die Anzahl der diskreten periventriculär sichtbaren Signalveränderungen in den meisten Artikeln zu diesem Thema nicht erwähnt. Rollins et al. (1993) beschreiben in ihrem Kollektiv von 37 Patienten, die erweiterte Virchow-Robin-Räume aufweisen, 28 Patienten mit mehr als vier identifizierbaren VRR und einige Patienten, die so viele Veränderungen aufwiesen, dass sie nicht gezählt werden konnten. Autti et al. (1994) geben in ihrem Kollektiv eine Häufigkeitsspanne von 1-27 Veränderungen im T2-gewichteten Bild und von 1-10 im protonengewichteten Bild an. Diese Literaturangaben decken sich mit den Daten unserer Auswertung.

### **5.8 Beurteilung des Entwicklungsstands der verschiedenen Patientengruppen**

Abweichungen in der Entwicklung wie mentale und psychomotorische Retardierung, Entwicklungsverzögerung, Teilleistungsstörungen und Lernbehinderung, die in dieser Arbeit unter gestörter Entwicklung erfasst werden, sind in der Literatur vor allem bei Patienten mit Epilepsie bekannt. Degen (1991) beschreibt bei Patienten mit genetisch bedingten Anfällen auch bei Anfallsfreiheit das Auftreten von emotionaler Labilität, Konzentrationsschwäche, leichter Ablenkbarkeit und zum Teil auch kognitive Störungen. Bei Patienten mit symptomatischer Epilepsie, deren Anfälle durch eine Hirnschädigung verursacht sind, findet man häufiger Intelligenzminderungen, Wesensänderungen und auch öfter pathologische neurologische Befunde.

In unserem Kollektiv weisen die Kopfschmerz- und Migränepatienten zwar Entwicklungsstörungen in ähnlicher Häufigkeit auf, sie unterscheiden sich jedoch deutlich in der Qualität von den Störungen der Anfallpatienten.

Während bei den Anfallspatienten mentale und psychomotorische Retardierungen im Vordergrund stehen, leiden die Patienten mit Kopfschmerzen und Migräne vor allem an Teilleistungsstörungen wie Legasthenie und Rechtschreibschwäche.

### **5.9 Beurteilung der EEG-Veränderungen**

Das Auftreten von EEG-Veränderungen bei den verschiedenen Diagnosegruppen entspricht den erwarteten Häufigkeiten bei den Erkrankungen.

Die Patienten nach Schädel-Hirn-Trauma zeigen in 92% der Fälle Veränderungen der Hirnstromkurve, wobei vor allem unspezifische Störungen auftreten, die durch die Irritation des Gehirns nach dem Trauma erklärt werden können (Gibbs und Gibbs, 1987). Christian (b) (1982) beschreibt in dem Kapitel „Das EEG nach Kopfverletzungen im Kindesalter“, es würden selten eindeutige Herdbefunde auftreten, sondern eher diffuse Veränderungen mit langsamen Wellen. Vor allem bei Kindern unter sechs Jahren verursachten Schädeltraumen nur geringe EEG-Veränderungen.

Auch das Auftreten von EEG-Veränderungen in 68,8% der Patienten mit Anfällen ist nicht verwunderlich, beruht die Erkrankung doch auf einer gestörten neuronalen Interaktion, die zu Veränderungen der abgeleiteten Hirnstromkurve führen.

In 38,5% unserer Migränepatienten traten EEG-Veränderungen auf. Zwei Patienten zeigten eine fokale Anfallsbereitschaft, drei Verlangsamungsherde mit vermehrter  $\delta$ -Aktivität. Zwischen EEG-Ableitungen im Anfall oder im Intervall konnte aufgrund der Aktenlage nicht immer sicher unterschieden werden.

Bezüglich des Auftretens von EEG-Veränderungen bei Migränepatienten beschreiben Seri et al. (1993) keine signifikanten Unterschiede zwischen den Migränepatienten im Intervall und den gesunden Kontrollen. Bei der Ableitung der Hirnstromkurve im Anfall mit visueller Aura wurde bei allen Patienten eine Verminderung der okzipitalen  $\alpha$ -Wellen auf der kontralateralen Seite zu dem betroffenen Gesichtsfeld gefunden. Gefolgt wurden diese Phänomene von einer

bifrontalen Erhöhung der  $\delta$ -Wellen. Während des Kopfschmerzes verstärkte sich die  $\delta$ -Aktivität im postero-temporalen und okzipitalen Bereich. Auch Soyka (1984) beschreibt ein gehäuftes Auftreten von zentrencephalen EEG-Mustern wie parietal betonten  $\theta$ -Rhythmen, generalisierten Spike-wave-Gruppen, okzipitale 4/s-Rhythmik und Photosensibilität.

Betrachtet man die histologischen Korrelate der kernspintomographisch sichtbaren Signalveränderungen, finden sich sowohl bei Patienten mit Virchow-Robin-Räumen als auch bei Patienten mit Mikroinfarkten und Gliosen auffällige EEG-Befunde. Daraus lässt sich entweder schließen, dass die den Signalveränderungen zugrunde liegenden Läsionen keinen Einfluß auf die Hirnstromkurve haben, oder dass durch den hohen Anteil von Anfallspatienten, die zudem in den meisten Fällen Virchow-Robin-Räume aufweisen, es zu einer Verschiebung der Häufigkeit der EEG-Veränderungen zu Gunsten der VRR kommt, ohne dass diese ursächlich dafür verantwortlich sind.

Einen Zusammenhang von gliotischen Veränderungen und Erregungsausbreitungsstörungen haben Heinemann et al. (2000) erläutert.

Es werden Veränderungen der Gliazellfunktion in sklerotischen Anteilen des Hippocampus bei Temporallappenepilepsie beschrieben. In den sklerotischen Bereichen des Hippocampus, in der eine reduzierte Neuronendichte nachweisbar ist, kommt es zu einer extrazellulären Kaliumanreicherung, die vermutlich einen Einfluß auf die Erregungsausbreitung hat. Somjen (1984) beschreibt ebenfalls einen Zusammenhang zwischen Gliose und veränderter Kaliumkonzentration.

In unserer Untersuchung gibt es vier Patienten, die als Korrelat der Signalveränderungen eine Gliose aufweisen und alle zu der Gruppe der Anfallspatienten gehören.

Die drei Patienten in unserer Arbeit, die beidseits okzipital gliotische Veränderungen aufweisen, zeigen alle EEG-Veränderungen. Ein Patient zeigt einen spike-wave-Focus rechts, der andere einen spike-wave-Focus links, der dritte weist einen okzipitalen Verlangsamungsherd auf. Beim vierten Patient liegt die Signalveränderung zentral und es besteht keine EEG-Pathologie.

Aufgrund der geringen Patientenzahl kann im Vergleich von EEG-Befund und Lokalisation der Gliose jedoch kein eindeutiger kausaler Zusammenhang beschrieben werden.

### **5.10 Zusammenhang von perinatalen Komplikationen und den im periventrikulären Marklager sichtbaren Veränderungen in der MRT**

In unserem Kollektiv konnten keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von perinatalen Komplikationen bei den verschiedenen Diagnosegruppen festgestellt werden.

Über den Zusammenhang von Frühgeburtlichkeit und perinataler Asphyxie mit einer periventrikulären Leukomalazie gibt es in der Literatur einige Arbeiten. In der viel zitierten Arbeit von DeReuck et al. (1972) werden in der histologischen Untersuchung der Gehirne von Patienten mit perinatalen Komplikationen Zeichen einer periventrikulären Leukomalazie nachgewiesen. Aufgrund der immer ähnlichen Lokalisation der Veränderungen, kommen sie zu dem Ergebnis, dass die Veränderungen durch Störungen der Durchblutung der tiefen markversorgenden Arterien hervorgerufen werden.

Krägeloh-Mann et al. (1992) fanden in ihrem Kollektiv von 38 Patienten, die einer MRT Untersuchung unterzogen wurden bei 20 von 21 der Frühgeborenen in der MRT Zeichen einer periventrikulären Leukomalazie, jedoch auch in 9 der 15 Termingeborenen, die keine perinatale Asphyxie erlitten, so dass auch noch andere Faktoren zur Entstehung einer periventrikulären Leukomalazie beitragen müssen. Hypoxie allein sieht Floyd (1985) nicht als Ursache für die Entstehung fokaler Nekrosen der weißen Substanz. Er diskutiert ein Zusammenspiel von Risikofaktoren wie transiente Endotoxinämie, schlechte intrauterine Bedingungen und kongenitale Anomalien.

Laut Ferszt und Nelson (1989) gehören kardiorespiratorische Insuffizienz, intrauterine Wachstumsretardierung, Hypoglykämie sowie gramnegative Sepsis zu den Risikofaktoren.

In 80% der Patienten in unserem Kollektiv, die Mikroinfarkte aufweisen, sind dagegen perinatale Komplikationen in der Anamnese festzustellen. Dagegen

überrascht, dass bei keinem Patienten, der eine Gliose aufweist, Komplikationen in der Perinatalperiode zu finden sind. Da in unserer Untersuchung nur vier Patienten eine Gliose aufweisen, ist das Ergebnis nicht statistisch signifikant. Es unterstützt jedoch die These von Volpe (1995), dass periventrikuläre Veränderungen im Sinne einer Gliose unabhängig von perinatalen Komplikationen auftreten.

### 5.11 Gesamtbeurteilung der Untersuchung

Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass kleine hyperintense Signalveränderungen in T2-gewichteten MRT-Aufnahmen im Kindesalter häufig sind. In den von uns untersuchten Patientengruppen treten sie vor allem bei Kindern mit Migräne auf, sie sind jedoch auch bei Patienten nach Schädel-Hirn-Trauma, Kopfschmerz und Epilepsie nachweisbar.

Bezüglich der Qualität der Signalveränderungen ist auffällig, dass gliotische Veränderungen nur in der Gruppe der Epilepsiepatienten auftreten, Virchow-Robin-Räume in allen Patientengruppe am häufigsten diagnostiziert wurden und Mikroinfarkte in allen Gruppen in geringer Anzahl nachweisbar waren.

Selbst bei Nachweis einer Gliose konnte kein Zusammenhang zwischen perinatalen Komplikationen oder pathologischen EEG-Befunden und den kernspintomographisch nachweisbaren Veränderungen gezeigt werden.

Läsionen im Bereich der Nachweisgrenze mit einer Größe bis 5 mm stellen in der Regel VRR dar, bei größeren Veränderungen finden sich häufiger eine Gliose oder ein Mikroinfarkt, so dass bei größeren Veränderungen eine genauere Betrachtung der verschiedenen MRT-Wichtungen durchgeführt werden sollte.

Bei singulären Signalveränderungen werden nur VRR und Gliosen nachgewiesen. Bei multiple auftretenden Veränderungen liegen dagegen am häufigsten Mikroinfarkte und VRR zugrunde. Hauptlokalisationsort der Signalveränderungen ist das hintere Marklager, das den parietalen und okzipitalen Bereich umfasst.

Histologisch nachgewiesene Infarkte werden in mikroskopischen Studien bevorzugt okzipital oder frontal nachgewiesen. Hier ist eine noch genauere Charakterisierung durch zusätzliche Beurteilung mit neueren MRT-Sequenzen abzuwarten.

Insgesamt sollte heute bei der Interpretation von periventrikulären Signalveränderungen in der MRT eine Beurteilung von T1-, T2- und Protonen- oder FLAIR-Sequenz durchgeführt werden, um eine möglichst genaue

Information über den Charakter der Veränderungen zu bekommen und deren klinische Bedeutung besser einschätzen zu können.

### 6. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wird die kernspintomographische Darstellung von hyperintensiven Signalveränderungen im T2-gewichteten kranialen MRT-Bild bei drei verschiedenen Krankheitsgruppen untersucht. Es wurde das Verteilungsmuster der Signalveränderungen bei Patienten mit Epilepsie, Kopfschmerz und Trauma evaluiert. Die Topographie, Qualität und Quantität von punkt- und strichförmigen Signalveränderungen wird erfasst und das Signalverhalten dieser Läsionen in T2-, T1- und Protonenwichtung bewertet, um zwischen VRR, Gliose und Mikroinfarkt zu unterscheiden.

Bei 50% der Patienten mit Epilepsie traten Veränderungen in der T2-Wichtung auf, bei 44% der Kopfschmerzpatienten, 76% der Migränepatienten und 40% der Schädel-Hirn-Trauma-Patienten.

Qualitativ konnten insgesamt 77% der Signalveränderungen (bei 40 von 52 Patienten) als Virchow-Robin-Räume klassifiziert werden.

Über 80% der Signalveränderungen sind kleiner als 5 mm. Bei größeren Veränderungen lassen sich häufiger Mikroinfarkte oder Gliosen nachweisen.

Mikroinfarkte treten in allen Diagnosegruppen mit einer Häufigkeit von 11,5% (Epilepsie) bis 20% (Migräne) auf. Gliosen als Ursache der Hyperintensität finden sich nur bei Patienten mit Epilepsie (16%).

Die meisten Signalveränderungen befinden sich okzipital (96%). Frontal sind nur 26% und zentral 13% nachweisbar. Bei 15 von 52 Patienten waren Veränderungen in zwei oder allen drei Gebieten zu finden.

Frontalen Veränderungen treten vor allem bei Kopfschmerzpatienten auf und stellen Virchow-Robin-Räume und Mikroinfarkte dar, wogegen Gliosen vor allem okzipital und zentral nachweisbar waren.

Auffällig war, dass Mikroinfarkte ausschließlich in multipler Form auftraten und Gliosen überwiegend (75%) mit einer Häufigkeit von zwei bis fünf Läsionen.

Diese Arbeit bestätigt, dass kleinere punkt- und strichförmige Marklagerläsionen überwiegend VRR darstellen. Bei synoptischer Beurteilung von T1-, T2- und protonengewichteten Sequenzen lassen sich diese jedoch von Gliosen und Mikroinfarkten differenzieren. Das ausschließliche Vorkommen von Gliosen nur

bei Epilepsie lässt einen Zusammenhang mit der Pathogenese von symptomatischen Anfällen vermuten.

## 7. Literaturverzeichnis

**Abu-Arefeh I und Russell G.** Prevalence of headache and migraine in schoolchildren. *BMJ* 309: 765-769, 1994

**Achiron A und Faibel M.** Sandlike appearance of Virchow-Robin spaces in early multiple sclerosis: a novel radiologic marker. *AJNR* 23: 376-380,2002

**Afifi AK.** Enlarged Virchow-Robin Spaces along the medullary perforators in a child with seizures. *J Neuroimag* 6: 197-198, 1996

**Aicardi J.** Diseases of the nervous system in childhood. 2. Auflage, Cambridge University Press 1998. Seite: 35-45

**Armstrong D und Norman MG.** Periventricular leucomalacia in neonates; complications and sequelae. *Arch Dis Child* 49: 367-375, 1974

**Arnold G (a),** Beier HM, Hermann M, Kaufmann P, Kretschmann HJ, Kühnel W, Schiebler TH, Schmidt W, Steiniger B, Winckler J, van der Zypen E, Zilles K. Hüllen des Gehirns, Kapitel 17.16.2. In: *Anatomie*. Hrsg.: Schiebler TH, Schmidt W und Zilles K, Springer Verlag Berlin, 8. Auflage 2003. Seite: 828-831

**Arnold G (b),** Beier HM, Hermann M, Kaufmann P, Kretschmann HJ, Kühnel W, Schiebler TH, Schmidt W, Steiniger B, Winckler J, van der Zypen E, Zilles K. Blutversorgung, Kapitel 17.3.5. In: *Anatomie*. Hrsg.: Schiebler TH, Schmidt W und Zilles K, Springer Verlag Berlin, 8. Auflage 2003. Seite: 744-747

**Autti T,** Raininko R, Vanhanen SL, Kallio M, Santavuori P. MRI of the normal brain from early childhood to middle age. 1. Appearances on T2-and proton density-weighted images and occurrence of incidental high-signal foci 2. Age dependence of signal intensity changes on T2-weighted images. *Neuroradiology* 36: 644-651, 1994

**Barkovich AJ**, Gressens P, Evrard P. Formation, maturation and disorders of brain neocortex. *AJNR* 13: 423-446, 1992

**Barkovich AJ**. Concepts of myelin and myelination in neuroradiology. *AJNR* 21: 1099-1109, 2000

**Bastos AC**, Andermann F, Melançon D, Cendes F, Guberman A, Dubeau F, Olivier A. Late - onset temporal lobe epilepsy and dilation of the hippocampal sulcus by an enlarged Virchow-Robin space. *Neurology* 50: 784-787, 1998

**DeBella K**, Postkitt K, Szudek J, Friedman JM. Use of „unidentified bright objects“ on MRI for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Neurology* 54: 1646-1651, 2000

**DeBenedittis G**, Lorenzetti A, Sina C, Bernasconi V. Magnetic resonance imaging in migraine and tension-type headache. *Headache* 35: 264-268, 1995

**Bener A**, Uduman SA, Qassimi EM, Khalaily G, Sztrihá L, Kipelainen H, Obineche E. Genetic and environmental factors associated with migraine in schoolchildren. *Headache* 40: 152-157, 2000

**Berkefeld J**, Enzensberger W, Lanfermann H. Cryptococcus meningoencephalitis in AIDS: parenchymal and meningeal forms. *Neuroradiology* 41:129-133, 1999

**Bernardi B**, Zimmerman RA, Bilaniuk LT. Neuroradiologic evaluation of pediatric craniocerebral trauma. *Top Magn Reson Imaging* 5: 161-173, 1993

**Bille P**. The development of pediatric headache research. *Headache Q* 1: 39-42, 1990

**van Bogaert P**, Chiron C, Adamsbaum C, Robain O, Diebler C, Dulac O. Value of magnetic resonance imaging in West Syndrome of unknown etiology.

Epilepsia 34: 701-706, 1992

**Bokura H**, Kobayashi S, Yamaguchi S. Distinguishing silent lacunar infarction from enlarged Virchow-Robin spaces: a magnetic resonance imaging and pathological study. J Neurol 245: 116-122, 1998

**Braffman BH (a)**, Zimmerman RA, Trojanowski JQ, Gonatas NK, Hickey WF, Schlaepfer WW. Brain MR: Pathologic correlation with gross and histopathology: 2. Hyperintense white-matter foci in the elderly. AJR 151: 559-566, 1988

**Braffman BH (b)**, Zimmerman RA, Trojanowski JQ, Gonatas NK, Hickey WF, Schlaepfer WW. Brain MR: Pathologic Correlation with Gross and Histopathology. 1. Lacunar infarction and Virchow-Robin spaces. AJR 151:551-558, 1988

**Christian W (a)**. Klinische Elektroenzephalographie. Das EEG bei der Migräne und beim vasomotorischen Kopfschmerz. Thieme-Verlag Stuttgart, 3.Auflage 1982. Seite: 285-290

**Christian W (b)**. Klinische Elektroenzephalographie. Das EEG nach Kopfverletzungen im Kindesalter. Lehrbuch und Atlas. Thieme-Verlag Stuttgart 3.Auflage 1982. Seite: 335

**Chuang YC**, Lui CC, Hsu SP, Chang CS, Lin TK. Unusual dilatation of Virchow-Robin spaces: case report. Chanf Keng I Hsueh Tsa Chih 22: 671-675,1999

**Cioni G**, Fazzi B, Ipata AE, Canapicchi R, van Hof-van Duin J. Correlation between cerebral visual impairment and magnetic resonance imaging in

children with neonatal encephalopathy. Dev Med Child Neuro. 38: 120-132, 1996

**da Cunha A**, Jefferson JJ, Tyor WR, Glass JD, Jannotta FS, Vitkovic L. Gliosis in human brain: relationship to size but not other properties of astrocytes. Brain Res 600: 161-165, 1993

**Cusmai R**, Ricci S, Pinard JM, Plouin P, Fariello G, Dulac O. West Syndrome due to perinatal insults. Epilepsia 34: 738-742, 1993

**Degen R**. Praxis der Epileptologie. Kapitel 10 Soziale Faktoren. Gustav Fischer Verlag Stuttgart, 1. Auflage 1991. Seite: 96

**Denckla MB**, Hofman K, Mazzocco MM, Melhem E, Reiss AI, Bryan RN, Harris EL, Lee J, Cox CS, Schuerholz LJ. Relationship between T2-weighted hyperintensities (unidentified bright objects) and lower IQs in children with neurofibromatosis-1. Am J Med Genet: 67: 98-102, 1996

**Dubowitz LM**, Bydder GM, Mushin J. Developmental sequence of periventricular leukomalacia. Arch Dis Child 60: 349-355, 1985

**Evrard Ph**, Kadhim H, Gaddisseux JF. Developmental Neuropathology: A dialogue between clinicians and neurobiologists. Beilage zum XIX Congres international de Pediatrie 1989, Paris 23-28 Juli, Symposium Modern Trends in Pediatric Neurology, 28. Juli

**Fazekas F**, Kleinert R, Offenbacher H, Schmidt R, Kleinert G, Payer F, Radner H, Lechner H. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. Neurology 43: 1683-1689, 1993

**Fazzi E**, Orcesi S, Caffi L, Ometto A, Rondini G, Telesca C, Lanzi G. Neurodevelopmental outcome at 5-7 years in preterm infants with periventricular leukomalacia. *Neuropediatrics* 25: 134-139, 1994

**Ferszt R und Nelson J**. Entwicklungsstörungen und neonatale Hirnschäden, Kapitel 1, frühkindliche Kreislaufstörung und mögliche Folgen - Periventrikuläre Leukomalazie. In: *Klinische Neuropathologie*. Hrsg.: Cervos-Navarro J und Ferszt R, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1989. Seite: 20-23

**Flodmark O**, Lupton B, Li D, Stimac GK, Roland EH, Hill A, Whitefield MF, Norman MG. MR Imaging of periventricular leucomalacia in childhood. *AJR* 152: 583-590, 1989

**Floyd HG**. Perinatal Neuropathology. In: *Textbook of Neuropathology*. Herausgeber Davis RL, Robertson DM. Williams and Wilkins, Baltimore 1985. Seite: 265-269

**Forsting M**, Hacke W, Sartor K. The spectrum of subcortical lesions in MRI, sensitivity and specificity. *J Neural Transm Suppl* 33: 21-26, 1991

**Friede RL**. Developmental Neuropathology. Kapitel 6: Perinatal lesions of white matter. Springer-Verlag Berlin, 2.Auflage 1989. Seite: 69-81

**Gadisseux JF und Evrard P**. Glial-neuronal relationship in the developing central nervous system. *Dev.Neurosci.* 7: 12-32, 1985

**Gärtner J**. Schädel-Hirntraumen und Blutungen, Kapitel 18.10.1 und 2. In: *Kinderheilkunde und Jugendmedizin*. Hrsg: Koletzko B, Springer Verlag Berlin, 12. Auflage 2003. Seite: 646-649

**Gibbs FA und Gibbs EL**. Electroencephalographic study of head injury in childhood. *Clin Electroencephalogr.* 18: 10-11, 1987

**Göbel H (a).** Verbindungswege zwischen ICD-10 und Kopfschmerz-klassifikation der IHS. Kapitel 1: Klassifikation von Kopfschmerz: In: Die Kopfschmerzen, Ursachen, Mechanismen, Diagnostik und Therapie in der Praxis, Springer-Verlag Berlin, 1997. Seite: 11-16

**Göbel H (b).** Prävalenz von Kopfschmerz in der Bevölkerung. Kapitel 4: Epidemiologie von Kopfschmerzen. In: Die Kopfschmerzen, Ursachen, Mechanismen, Diagnostik und Therapie in der Praxis, Springer-Verlag Berlin, 1997. Seite: 117

**Gressens P.** Mechanisms and disturbances of neuronal migration. *Pediatr Res* 48: 725-730,2000

**Grodd W.** Kernspintomographie neuropädiatrischer Erkrankungen. Normale Reifung des kindlichen Gehirns. *Klin. Neuroradiol.* 3 (Sonderheft): 13-27, 1993

**Haddad J und Messer J.** Magnetic Resonance Imaging and Hypoxic-Ischemic Brain Injury. In: Arbeille Ph, Boesch C, Brunot B, Cady EB, Calame A, Constantinesco A, Facello G, Farmakides G, Fawer CL, Fermont L, Fignon A, Gold F, Greisen G, Haddad J, Lai P, Laugier J, LeBidois J, Leguyader P, Martin E, Maulik D, Messer J, Pierre F, Radvanyi-Bouvet MF, Relier JP, Saliba E, Scalais E, Schneider E, Schulmann H, Schulmann S. Perinatal Asphyxia, Herausgeber Haddad J und Saliba E, Springer-Verlag Berlin, 1991. Seite: 93-110

**Haerer AF,** Anderson DW, Schoenberg BS. Prevalence and clinical features of epilepsy in a biracial United States population. *Epilepsia* 27: 66-75, 1986

**Hamel E.** Current concepts of migraine pathophysiology. *Can J Clin Pharmacol* 6 (Suppl.): A9A-14A, 1999

**Hargreaves RJ und Sheppard SL.** Pathophysiology of migraine – new insights. *Can J Neurol Sci* 26 (Suppl.): 3S12-19, 1999

**Hauser WA und Kurland LT.** The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967. *Epilepsia* 16: 1-66, 1975

**Headache Classification Committee of the International Headache Society.** Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 8 (Suppl 7): 1-96, 1988

**Heier LA,** Bauer CJ, Schwartz L, Zimmermann RD, Morgello S, Deck MD. Large Virchow-Robin spaces: MR-clinical correlation. *AJNR* 10: 929-936, 1989

**Heinemann U,** Konnerth A, Pumain W, Wadman WJ. Extracellular calcium and potassium concentration changes in chronic epileptic brain tissue. *Adv Neurol* 44: 641-661, 1986

**Heinemann U,** Gabriel S, Jauch R, Schulze K, Kivi A, Eilers A, Kovacs R, Lehmann TN. Alterations of glial cell function in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 41 (Suppl.6): 185-189, 2000

**Hirabuki N,** Fujita N, Fujii K, Hashimoto T, Kozuka T. MR Appearance of Virchow-Robin spaces along lenticulostriate arteries: Spin-echo and two-dimensional fast low-angle shot imaging. *American J Neuroradiol*: 15: 277-281, 1994

**Horikoshi T,** Yagi S, Fukamachi A. Incidental high-intensity foci in white matter on T2-weighted magnetic resonance imaging. Frequency and clinical significance in symptom-free adults. *Neuroradiology* 35: 151-155, 1993

**Igarashi H,** Sakai F, Kan S, Okada J, Tazaki Y. Magnetic resonance imaging of the brain in patients with migraine. *Cephalalgia* 11: 69-74, 1991

**Jensen R.** Pathophysiological mechanisms of tension-type headache: a review of epidemiological and experimental studies. *Cephalalgia* 19: 602-621, 1999

**Junqueira LC und Carneiro J (a).** Oligodendrozyten und Schwann-Zellen, Kapitel 8.3.1. In: *Histologie, Lehrbuch der Zytologie, Histologie und mikroskopischen Anatomie des Menschen*. Hrsg.: Gratzl M, Springer Verlag Berlin, 5.Auflage 2001. Seite: 119-121

**Junqueira LC und Carneiro J (b).** Hirnhäute, Kapitel 8.4.4. In: *Histologie, Lehrbuch der Zytologie, Histologie und mikroskopischen Anatomie des Menschen*. Hrsg.: Gratzl M, Springer Verlag Berlin, 5. Auflage 2001. Seite: 133-134

**Kendall BE.** Inborn errors and demyelination: MRI and the diagnosis of white matter disease. *J Inher Metab Dis* 16: 771-786, 1993

**Kendal C,** Everall I, Polkey C, Al-Sarraj S. Glial cell changes in the white matter in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 36: 43-51, 1999

**Kim TS,** Kim IO, Kim WS, Choi YS, Lee JY, Kim OW, Yeon KM, Kim KJ, Hwang YS. MR of childhood metachromatic leukodystrophy. *AJNR* 18: 733-738, 1997

**Kleinpeter U.** Zur Klassifizierung des Schweregrades, Kapitel 3.3. In: *Folgestände nach Schädel-Hirn-Traumen im Kindesalter und deren Begutachtung*. Georg Thieme Verlag Leipzig, 1. Auflage 1979. Seite: 19-22

**van der Knaap MS, Valk J (a).** Myelination and retarded Myelination, Kapitel 5. In: *Magnetic Resonance of Myelin, Myelination, and Myelin Disorders*. Springer-Verlag Berlin, 1.Auflage 1989. Seite: 26-27

**van der Knaap MS, Valk J (b).** Mucopolysaccharidosis, Kapitel 13. In: Magnetic Resonance of Myelin, Myelination, and Myelin Disorders. Springer-Verlag Berlin, 1.Auflage 1989. Seite: 102-104

**Koeda T,** Suganuma I, Kohno Y, Takamatsu T, Takeshita K. MR imaging of spastic diplegia - Comparative study between preterm and term infants. Neuroradiology 32: 187-190, 1990

Krägeloh-Mann I, **Hagberg B, Petersen D, Riethmüller J, Gut E, Michaelis R.** Bilateral spastic cerebral palsy - Pathogenetic aspects from MRI. Neuropediatrics 23: 46-48, 1992

**Kuzniecky RI.** Neuroimaging in pediatric epilepsy. Epilepsia 37 (Suppl. 1): S10-S21, 1996

**Laubenberger Th und Laubenberger J.** Magnetresonanztomographie – MRT, Kapitel 12. In: Technik der medizinischen Radiologie. Deutscher Ärzte-Verlag Köln, 7. Auflage 1999. Seite: 355-372

**Lerche H,** Mitrovic N, Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F. Ionenkanalerkrankungen–Krankheitsbilder. Dt Ärztebl 97: A-1902-1907, 2000 (2)

**Lewis DW und Dorbad D.** The utility of neuroimaging in the evaluation of children with migraine or chronic daily headache who have normal neurological examinations. Headache 40: 629-632, 2000

**Lindenberg R.** I. Entwicklungsgeschichte der Gefäße des Zentralnervensystems in Kapitel II. Störungen des Blutkreislaufs und ihre Folgen für das Zentralnervensystem. In: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie Bandteil B. Hrsg.: W. Scholz, Springer-Verlag Berlin, 1. Auflage, 1957. Seite: 1071-1072

**Matthes A und Schneble H.** Ätiologie. In: Epilepsien, Diagnostik und Therapie für Klinik und Praxis. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 5. Auflage 1992. Seite: 231-234

**Marshall VG,** Bradley WG, Marshall CE, Bhoopat T, Rhodes RH. Deep white matter infarction: Correlation of MR imaging and histopathologic findings. Radiology 167: 517-522, 1988

**Maytal J,** Bienkowski RS, Patel M, Eviatar L. The value of brain imaging in children with headaches. Pediatrics 96: 413-416, 1995

**McAbee GN,** Siegel SE, Kadakia S, Cantos E. Value of MRI in pediatric migraine. Headache 33: 143-144, 1993

**Metsahonkala L,** Sillanpaa M, Tuominen J. Social environment and headache in 8- to 9-year-old children: a follow-up study. Headache 38: 222-228, 1998

**Mittl RL,** Grossman, Hiehle JF, Hurst RW, Kauder DR, Gennarelli TA, Alburger GW. Prevalence of MR evidence of diffuse axonal injury in patients with mild injury and normal head CT findings. AJNR 15: 1583-1589, 1994

**Mirvis SE und Shanmuganathan K.** Trauma radiology: Part IV. Imaging of acute craniocerebral trauma. J Intensive Care Med 9: 305-315, 1994

**Munoz DG**, Hastak SM, Harper B, Lee D, Hachinski VC. Pathologic correlates of increased signals of the centrum ovale on magnetic resonance imaging.

Arch Neurol. 50: 492-497, 1993

**Niemann G**, Vollmer B, Goelz R. Perinatal verursachte hypoxisch-ischämische Enzephalopathie?. Z. Geburtsh. Neonatol.200: 202-205, 1996

**Obletter N**, Staudt M, Schropp C, Schmitt R, Fellner F. Die Beurteilung der Myelinisierung des kindlichen Gehirns in der Kernspintomographie. In: Jahrbuch der Kinderheilkunde, Herausgeber Gaedicke G, Biermann Verlag Köln, 1995: 129-145

**Okumura A**, Hayakawa F, Kuno K, Watanabe K. Periventricular leukomalacia and West Syndrome. Dev Med Child Neurol 38: 13-18,1996

**Olesen J**. The International Headache Society classification and diagnostic criteria are valid and extremely useful. Cephalalgia 16: 293-295, 1996

**Parizel PM**, Özsarlak Ö, Van Goethem JW, van den Hauwe L, Dillen C, Verlooy J, Cosyns P, De Schepper AM: Imaging findings in diffuse axonal injury after closed head trauma. Eur Radiol 8: 960-965, 1998

**Poeck K und Hacke W (a)**. Kopfschmerz und Gesichtsneuralgien, Kapitel 16 . In: Neurologie, Springer-Verlag Berlin, 111. Auflage 2001. Seite: 423-425

**Poeck K und Hacke W (b)**. Schädel- und Hirntraumen, Kapitel 26. In: Neurologie, Springer-Verlag Berlin, 11. Auflage 2001. Seite: 551-557

**Poeck K und Hacke W (c)**. Multiple Sklerose, Kapitel 22. In: Neurologie, Springer-Verlag Berlin, 11. Auflage 2001. Seite: 503-514

**Reither M.** Akutes Schädel-Hirn-Trauma im Kindesalter – frühzeitiger Einsatz der MRT. Radiologe 41: 434-438, 2001

**DeReuck J,** Chattha AS, Richardson EP. Pathogenesis and evolution of periventricular leukomalacia in infancy. Arch Neurol 27: 229-236, 1972

**Robb P und McNaughton F.** Etiology of epilepsy. Herausgeber Magnus O, Haas AML. In: Handbook of clinical neurology Volume 15, Herausgeber Vinken PJ, Bruyn GW, North-Holland Publishing Company New York, 1969. Seite: 271-273

**Rollins NK,** Deline C, Morriss MC. Prevalence and clinical significance of dilated Virchow-Robin spaces in childhood. Radiology 189: 53-57, 1993

**Rorke LB.** Anatomical features of the developing brain implicated in pathogenesis of hypoxic-ischemic injury. Brain Pathology 2: 211-221, 1992

**Rosenbaum T,** Engelbrecht V, Krolls W, van Dorsten FA, Hoehn-Berlage M, Lenard HG. MRI abnormalities in neurofibromatosis 1 (NF1): A study of men and mice. Brain Dev 21: 268-273, 1999

**Ryan SG.** Ion channels and the genetic contribution to epilepsy. J Child Neurol 14: 58-66, 1999

**Sadler TW.** Zentralnervensystem, Kapitel 20. In: Medizinische Embryologie: Die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildung. Thieme Verlag Stuttgart, 10. Auflage 2003. Seite: 387-388

**Salonen O,** Autti T, Raininko R, Ylikoski A, Erkinjuntti T. MRI of the brain in neurologically healthy middle-aged and elderly individuals. Neurolradiology 39: 537-545, 1997

**Schick S**, Gahleitner A, Wöber-Bingöl C, Wöber Ch, Ba-Ssalamah A, Schoder M, Schindler E, Prayer D. Virchow-Robin spaces in childhood migraine. *Neuroradiology* 41: 283-287, 1999

**Seri S**, Cerquiglini A, Guidetti V. Computerized EEG topography in childhood migraine between and during attacks. *Cephalalgia* 13: 53-56, 1993

**Shimoda A**. Elektronenoptische Untersuchungen über den perivaskulären Aufbau des Gehirns unter Berücksichtigung der Veränderungen bei Hirnödem und Hirnschwellung. *Dtsch. Z. Nervenheilk* 183: 78-98, 1961

**Smith CD**, Snowdon D, Markesbery WR. Periventricular white matter hyperintensities on MRI: correlation with neuropathologic findings. *J Neuroimaging* 10: 13-16, 2000

**Snow RB**, Zimmerman RD, Gandy SE, Deck MD. Comparison of magnetic resonance imaging and computed tomography in the evaluation of head injury. *Neurosurgery* 18: 45-52, 1986

**Sobeih MM und Corfas G**. Extracellular factors that regulate neuronal migration in the central nervous system. *Int J Dev Neurosci* 20: 349-357, 2002

**Soges LJ**, Cacayorin ED, Petro GR, Ramachandran TS. Migraine: Evaluation by MR. *AJNR* 9: 425-429, 1988

**Somjen GG**. Interstitial ion concentration and the role of neuroglia in seizures. In: *Electrophysiology of epilepsy*. Schwartzkroin P, Wheal H. Academic Press, London 1984. Seite: 303-341

**Soyka D**. Kopfschmerz, Kapitel 4.7: Migräne im Kindesalter. In: *Praktische Neurologie band 1*. Hrsg.: Neundörfer B, Schimrigk K, Soyka D. edition medizin Weinheim, 1984. Seite: 56-61

**Stefan H (a).** Internationale Klassifikation, Kapitel 4. In: Epilepsien. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 3. Auflage 1999. Seite: 17-24

**Stefan H (b).** Differentialdiagnose, Kapitel 5. In: Epilepsien. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 3. Auflage 1999. Seite: 25-33

**Straßburg HM.** Chronisch rezidivierende Kopfschmerzen im Kindesalter. MedWelt 46: 177-182, 1995

**Super H,** Del Rio JA, Martinez A, Perez-Sust P, Soriano E. Disruption of neuronal migration and radial glia in the developing cerebral cortex following ablation of Cajal-Retzius cells. Cereb Cortex 10: 602-613, 2000

**Takashima S und Tanaka K.** Development of cerebrovascular architecture and its relationship to periventricular leukomalacia. Arch Neurol 35: 11-16, 1978

**Trittmacher S,** Hugens-Penzel M, Traupe H. Craniocerebral trauma in childhood. Radiologe 35: 378-384, 1995

**Virchow R.** Über die Erweiterung kleinerer Gefäße. Virchows Arch Pathol Anat 3: 427-462, 1851

**Virchow R.** Über das ausgebreitete Vorkommen einer dem Nervenmark analogen Substanz in den tierischen Geweben. Virchows Arch Pathol Anat 6: 562-572, 1854

**Volpe JJ.** Neurology of the Newborn, Kapitel 3: Hypoxic ischemic encephalopathy, neuropathology and pathogenesis. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 3. Auflage 1995. Seite: 279-313

**De Vries LS**, Connell JA, Dubowitz LM, Oozeer RC, Dubowitz V. Neurological, electrophysiological and MRI abnormalities in infants with extensive cystic leucomalacia. *Neuropediatrics* 18: 61-66, 1987

**Wallace CJ und Sevick RJ.** Multifocal white matter lesions. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI* 17: 251-264, 1996

**Walz W und Wuttke WA.** Independent mechanisms of potassium clearance by astrocytes in gliotic tissue. *J Neurosci Res* 56: 595-603, 1999

**Wilson DA und Steiner RE.** Periventricular leukomalacia: Evaluation with MR imaging. *Radiology* 160: 507-511, 1996

**Wöber-Bingöl C**, Wöber Ch, Prayer D, Wagner-Ennsgraber Ch, Krawautz A, Vesely Ch, Zebenholzer K, Feucht M. Magnetic resonance imaging for recurrent headache in childhood and adolescence. *Headache* 36: 83-90, 1996

**Wörmann FG.** Stellenwert der Bildgebung in der Diagnostik der Epilepsien. *Ther Umsch* 58: 645-649, 2001

**Yetkin FZ**, Houghton VM, Fischer ME, Papke RA, Daniels DL, Marx LP, Hendrix LE, Asleson RF, Johannsen J. High-signal foci on Mriimages of the brain: Observer variability in their quantification. *AJR* 159: 185-188, 1992

**Zhang ET**, Inman CB, Weller RO. Interrelationships of the pia mater and the perivascular (Virchow-Robin) spaces in the human cerebrum. *J Anat* 170: 111-123, 1990

## 8.1 Codeliste

<b>LFDNR</b>	laufende Nummer:	Anzahl der Patienten	1-157
<b>GRUPPE</b>	Gruppen:	Patienten mit Epilepsie	-1
		Patienten mit Kopfschmerz	-2
		Patienten mit Schädelhirntrauma	-3
<b>GESCHL</b>	Geschlecht:	männlich	-1
		weiblich	-2
<b>UDAT</b>	Untersuchungsdatum		
<b>GEBDAT</b>	Geburtstag		
<b>DIAGNOSE</b>	Diagnose:	Grand-mal Anfälle	-1
		Fieberkrämpfe	-2
		BNS-Anfälle	-3
		Rolando-Anfälle	-4
		fokale, komplex-fokale und sek. generalisierte Anfälle	-5
		sonstige Anfallsformen	-6
		Kopfschmerz	-7
		Migräne	-8
		Schädel-Hirn-Trauma	-9
<b>EEG</b>	EEG:	normal	-1
		Allgemeinstörung	-2
		Focus rechts	-3
		Focus links	-4
		Verlangsamungsherd rechts	-5
		Verlangsamungsherd links	-6
		generalisierte Anfallsbereitschaft	-7
<b>PERIKOMP</b>	perinatale Komplikationen:	nicht vorhanden	0
		vorhanden	-1
<b>ENTWICK</b>	Entwicklung:	normal	-1
		verzögert	-2
<b>SVM</b>	Signalveränderungen:	nicht vorhanden	0
		vorhanden	-1
<b>LOKAL</b>	Lokalisation:	periventriculär	-1
		subcortical	-2
		beides	-3
<b>VEROKZ</b>	Verteilung okzipital:	keine	-1
		rechts	-2
		links	-3
		beidseits	-4
<b>VERFRO</b>	Verteilung frontal:	keine	-1
		rechts	-2
		links	-3
		beidseits	-4
<b>VERZEN</b>	Verteilung zentral:	keine	-1
		rechts	-2
		links	-3
		beidseits	-4
<b>ANZAHL</b>	Anzahl der SVM:	singuläre SVM	-1
		bis 5 SVM	-2
		mehr als 5 SVM	-3
<b>GROESSE</b>	Größe der SVM:	kleiner 0,5 cm	-1
		zwischen 0,5 cm und 1 cm	-2
<b>DEFLAES</b>	Definition der SVM:	isolierte punkt- und/oder strichförmige SVM (T2)	-1
		punkt - und/oder strichförmige SVM in Kombination mit flächenförmigen SVM (T2)	-2
<b>PATHO</b>	Pathologische Korrelate:	VRR	-1
		Gliose	-2
		Mikroinfarkt	-3
		nicht zuzuordnen	-4

## 8.2 Patientendaten

Laufende Nummer	LFDNR	1	2	3	4	5	6
Gruppe	Gruppe	1	1	1	1	1	1
Geschlecht	GESCHL	1	1	2	2	1	2
Untersuchungsdatum	UDAT	20.05.1996	10.10.1997	24.10.1997	03.01.1997	20.06.1997	30.11.1994
Geburtsdatum	GEBDAT	08.05.1995	01.02.1994	21.11.1981	06.10.1989	25.02.1983	09.06.1982
Diagnose (1-8)	DIAGNOSE	2	1	1	6	1	4
EEG (1-7)	EEG	2	6	5	3	2	3
perinatale Komplikationen (0/1)	PERIKOMP	0	0			1	1
Entwicklung (1/2)	ENTWICK	1	1	1	1	2	1
Signalveränderungen im Marklager (0/1)	SVM	1	1	0	1	1	0
Lokalisation der SVM (1-3)	LOKAL	1	2		1	1	
Verteilung der SVM okzipital (1-4)	VEROKZ	4	3		4	4	
Verteilung der SVM frontal (1-4)	VERFRO	3	2		4	1	
Verteilung der SVM zentral (1-4)	VERZEN	3	1		1	1	
Anzahl der SVM (1-3)	ANZAHL	3	1		3	2	
Größe der SVM (1/2)	GROESSE	2	1		1	1	
Definition der SVM (1-3)	DEFLAES	2	1		2	1	
Pathologisches Korrelat	PATHO	3	1		3	1	

7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1	2	1	2	1	1	1	1	2	1
15.07.1993	25.08.1995	13.12.1996	08.03.1996	26.01.1996	12.09.1997	07.11.1997	24.01.1997	27.10.1995	03.11.1995
29.12.1980	01.09.1982	19.09.1995	30.04.1989	27.06.1983	11.08.1987	01.06.1996	06.12.1995	20.01.1985	15.11.1987
5	2	1	2	1	5	2	6	1	4
4	3	1	1	1	3	1	1	1	4
0		0	0	1		1	1		0
1	1	1	1	2	2	1	1	1	1
1	0	1	0	1	1	1	1	0	0
1		1		1	1	1	1		
4		4		1	4	4	3		
2		1		4	4	1	1		
4		1		1	3	1	1		
3		3		3	3	3	2		
1		2		1	1	1	2		
1		2		1	1	2	1		
1		3		1	1	3	3		

17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	2	1	1	1	2	1	1
19.07.1996	22.11.1996	11.01.1995	23.08.1996	18.04.1997	18.10.1996	04.08.1995	28.10.1994	24.03.2000	14.07.1995
02.11.1984	18.07.1988	01.04.1985	01.10.1993	20.09.1995	09.02.1986	26.01.1987	23.04.1993	18.12.1994	05.08.1988
4	5	4	5	6	1	2	2	5	5
4	7	4	7	1	7	2	1	4	7
1	1	0	1	1	1	0		1	1
2	2	1	2	1	1	1	1	2	1
1	0	1	1	1	1	0	1	1	0
1		1	1	1	1		1	1	
4		4	4	4	4		4	4	
4		3	1	1	4		1	4	
1		2	1	1	1		1	1	
3		2	1	2	3		2	3	
2		1	1	1	1		2	1	
3		1	1	2	1		2	1	
2		1	2	1	1		3	3	

# Anhang

	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1
	24.01.1995	20.12.1996	28.07.1995	28.07.1995	12.04.1996	19.04.1996	31.10.1994	06.09.1996	02.08.1996	17.01.1997
	13.09.1990	05.01.1994	25.02.1994	14.12.1987	16.03.1991	12.04.1990	10.10.1990	03.12.1991	09.09.1988	01.11.1988
	5	5	5	2	6	1	6	5	5	4
	3	1	1	2	1	0	1	3	2	3
	1	1	1	0	1	0	1	1	1	0
	1	1	2	1	1	2	2	1	1	1
	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1
	1	1			1	1	2	3	3	1
	4	3			4	4	4	4	4	4
	2	1			1	3	1	4	4	1
	1	1			1	1	3	4	1	1
	3	3			3	3	2	3	3	3
	1	1			1	1	1	1	1	1
	2	2			2	2	2	1	1	1
	1	1			3	2	1	1	1	1

	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	1	2	1	2	2	1	1	2	2	2
	14.12.1995	31.01.1997	10.01.1997	31.05.1995	20.07.1995	07.10.1997	14.02.1997	11.11.1994	19.07.1996	27.10.1994
	06.11.1988	18.04.1987	07.01.1990	28.05.1984	16.12.1982	29.09.1992	19.09.1989	28.05.1992	04.09.1988	03.01.1992
	1	5	2	1	5	2	6	1	6	1
	4	1	1	2	3	2	1	1	6	1
		0	0	1	0	0	0	0	1	0
	1	1	1	2	1	2	1	1	2	1
	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1
		1	1	1						1
		4	4	1						4
		4	1	1						1
		1	2	2						1
		3	3	2						3
		1	1	1						1
		1	1	1						1
		1	1	1						1

	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56
	1	1	1	1	1	1		1	1	1
	1	2	2	1	2	1	2	2	1	1
	07.02.1997	21.04.1995	19.07.1996	27.06.1997	01.11.1996	02.06.1995	29.05.1998	18.09.1996	02.02.1996	06.06.1995
	18.12.1982	17.01.1992	03.01.1991	05.08.1995	31.03.1980	30.07.1987	01.05.1988	26.11.1981	19.04.1987	17.05.1986
	5	2	1	6	1	2	5	1	2	2
	7	2	1	1	4	2	3	7	4	7
		0	1	0	0	0			0	
	1	2	2	2	1	1	1	1	2	1
	0	1	1	1	0	0	1	0	0	1
		1	1	1			1			1
		4	1	4			1			2
		1	1	1			1			1
		1	3	1			3			1
		3	1	3			3			2
		2	1	1			1			1
		2	1	2			2			1
		3	3	1			3			1

# Anhang

	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	21.04.1995	23.12.1994	18.08.1995	13.04.1995	11.07.1997	10.06.1997	27.06.1997	16.05.1997	23.05.1997	08.12.1995
	16.09.1981	20.09.1988	14.11.1976	09.01.1990	07.02.1987	12.04.1985	01.11.1982	03.01.1990	03.02.1981	19.10.1989
	1	1	5	5	1	1	5	6	1	1
	4	7		7	5	1	3	2	4	1
	0	0			0	1	0	0	1	0
	1	2	1	1	2	2	1	1	2	1
	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0
	1	2		1			1			
	3	1		4			4			
	1	4		1			1			
	1	4		1			1			
	1	2		3			2			
	1	1		1			2			
	1	1		2			2			
	1	1		1			2			

	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	2	1	2	1	1	2	1	1	2	2
	18.07.1997	26.09.1997	25.08.1995	30.01.1997	17.11.1994	06.06.1995	07.02.1997	02.05.1997	30.07.1997	26.09.1997
	14.09.1992	13.07.1990	18.10.1983	29.10.1979	25.10.1986	28.09.1985	16.02.1984	13.10.1991	30.05.1996	14.03.1992
	2	6	1	1	5	1	1	1	2	1
	3	1	1	4	4	1	1	5	1	7
		0	1		0	0	0	0	1	0
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	0	1	0	0	1	0	1	1	0	1
		1			1		1	1		1
		4			4		4	3		4
		1			4		1	1		3
		1			1		1	1		3
		2			3		3	1		3
		1			1		1	1		1
		2			2		2	1		1
		3			1		1	1		1

	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	1	1	1	2	1	2	2	1	1	1
	01.11.1996	05.01.1996	03.03.1995	21.12.1995	17.09.1998	25.11.1994	29.03.1996	19.07.1996	11.11.1994	08.09.1997
	25.01.1985	05.06.1986	21.07.1991	27.02.1980	14.02.1994	05.07.1990	06.02.1992	11.07.1988	13.03.1988	25.09.1995
	1	5	6	5	6	5	4	5	2	1
	7	7	3	4	1	4	4	3	3	1
	0			1	0	0		0	1	1
	1	1	2	1	2	1	1	1	1	2
	0	0	0	0	1	0	1	0	1	1
					1		1		1	1
					4		4		4	4
					1		1		1	1
					3		1		1	1
					2		3		2	3
					1		1		1	1
					1		2		1	2
					1		1		1	3

# Anhang

	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	1	2	2	1	1	2	1	1	1	1
01.03.1996	22.08.1997	10.11.1995	25.04.1997	14.03.1995	27.11.1995	06.01.1995	01.11.1996	15.12.1995	14.09.1995	
24.05.1990	30.01.1992	24.12.1986	05.01.1994	25.11.1982	12.08.1986	24.02.1986	02.06.1984	04.08.1993	14.02.1991	
	1	1	1	2	1	6	2	5	1	1
	7	5	1	3	5	0	1	4	1	5
	0	1	1		1	0		0	1	1
	2	1	1	1	1	2	1	1	1	2
	0	1	1	1	0	0	1	1	1	0
		1	1	1			1	1	1	
		2	4	3			4	4	4	
		1	1	1			1	1	1	
		1	1	1			1	1	1	
		1	2	1			3	2	2	
		1	1	1			1	2	2	
		2	1	1			2	2	2	
		1	3	1			1	2	1	

	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106
	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2
	1	2	1	1	2	1	1	1	1	2
26.05.1995	02.05.1997	20.12.1996	18.10.1996	21.11.1997	15.08.1997	28.07.1995	08.03.1996	26.07.1996	09.05.1997	
05.06.1987	01.09.1981	11.10.1990	11.08.1989	27.11.1984	19.08.1995	02.03.1987	15.05.1992	14.09.1984	21.10.1988	
	4	1	1	4	5	2	1	1	7	8
	3	1	1	3	7	5	0	3	1	1
			0	0	1		1	1	0	1
	1	1	1	1	2	1	2	1	2	1
	1	0	1	0	1	1	0	1	1	0
	1		1		2	3		1	3	
	4		1		3	4		4	4	
	1		1		1	1		1	4	
	1		3		1	1		1	4	
	2		1		1	2		3	3	
	2		1		1	2		1	1	
	2		1		1	2		2	1	
	1		2		1	2		1	1	

	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116
	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	1	1	2	2	1	2	1	2	1	1
15.09.1997	08.10.1996	05.09.1997	05.05.1995	08.03.1995	03.01.1995	17.05.1996	14.05.1996	01.03.1996	01.11.1996	
01.12.1984	09.10.1986	27.11.1990	21.07.1980	20.07.1982	24.05.1988	26.02.1985	17.07.1988	05.07.1986	22.11.1985	
	7	8	8	7	7	7	7	7	7	8
	6	1	1	1	1	3	1	6	1	1
	0	1	1	0	1	1	0		0	1
	1	1	1	1	1	2	2	1	1	2
	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1
	3	1	1							1
	4	2	3							3
	4	1	1							1
	4	1	1							1
	3	2	1							2
	1	1	1							1
	1	1	1							1
	1	1	1							1

# Anhang

	117	118	119	120	121	122	123	124	125	126
	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	2	2	2	1	1	2	2	1	1	1
	30.05.1997	06.06.1997	22.09.1995	24.05.1996	28.06.1996	30.06.1995	29.03.1996	19.01.1996	13.06.1997	13.03.1997
	15.08.1989	29.05.1993	08.05.1987	16.08.1991	30.07.1986	22.09.1980	16.10.1984	11.01.1986	05.07.1989	11.08.1985
	7	8	7	7	7	7	7	7	7	8
	5	4	1		5	1	1	1	1	1
	1	1	1	1	0		0	1	1	1
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2
	1	1	1	1	0	0	1	1	1	0
	1	1	2	1			1	1	3	
	3	4	4	4			3	4	4	
	1	1	1	3			1	4	4	
	1	1	1	1			1	1	1	
	2	3	2	2			1	2	3	
	1	1	1	2			1	1	2	
	1	1	1	2			1	2	1	
	1	1	1	1			1	1	3	

	127	128	129	130	131	132	133	134	135	136
	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	1	1	1	2	2	1	1	1	2	1
	21.03.1997	04.01.1996	11.09.1996	22.03.1996	10.02.1995	22.11.1996	21.06.1996	23.02.1996	10.04.1994	26.09.1997
	23.12.1980	16.03.1982	05.08.1982	04.06.1986	23.06.1986	14.01.1991	04.12.1989	30.11.1984	11.02.1985	04.01.1990
	8	8	8	8	7	7	8	8	7	8
	6	6	1	3	1	1	3	1	1	1
	1	0				1	1	1	1	0
	2	1	1	1	2	1	2	1	1	1
	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1
	1	1	1	1	1		1			1
	4	4	2	4	4		4			4
	1	1	3	4	1		1			4
	1	1	1	4	1		1			1
	3	3	2	3	3		2			3
	1	1	1	1	1		2			1
	2	1	1	1	2		1			2
	1	1	1	1	1		3			1

	137	138	139	140	141	142	143	144	145	146
	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3
	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1
	19.09.1997	03.11.1995	14.04.1997	19.04.1996	18.10.1996	07.03.1997	17.11.1994	01.03.1996	13.04.1995	10.02.1997
	01.07.1986	09.10.1989	15.09.1989	06.04.1981	29.08.1980	02.08.1989	30.07.1984	01.04.1988	21.12.1985	21.07.1983
	7	7	7	7	7	7	9	9	9	9
	1	3	4	1	1	1	2	2	3	5
	1	0		1		0	0	0		
	1	1	2	1	1	1	1	2	1	1
	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0
		3	1					1	1	
		3	4					4	4	
		1	2					1	1	
		1	1					1	1	
		3	3					2	2	
		1	1					1	1	
		1	2					1	2	
		1	3					1	1	

# Anhang

---

	147	148	149	150	151	152	153	154	155	156	157
	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	1	1	2	1	1	1	1	1	1	2	2
23.08.1990	21.06.1996	02.10.1997	28.01.1997	18.07.1997	03.01.1997	06.04.1995	05.06.1997	01.08.1997	18.06.1997	24.06.1996	
15.04.1985	03.03.1993	12.11.1985	03.06.1989	26.06.1991	05.05.1990	23.08.1988	18.10.1991	11.06.1989	08.05.1981	26.06.1985	
	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	3	2	2		3	6	2	2	1	2	2
	0			1							
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0
	1	1		3			1				
	2	4		4			4				
	3	2		1			1				
	1	1		1			1				
	2	3		3			2				
	1	1		1			1				
	1	2		1			1				
	1	3		1			1				

### 8.3 Auswertungsbogen -Klinik-

Name: \_\_\_\_\_

Geschlecht: - männlich 0.1  
- weiblich 0.2

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

Datum der MRT Untersuchung: \_\_\_\_\_

#### I. Klinik

<b>Diagnose:</b> - Grand-mal-Anfälle	1.1
- Fieberkrämpfe	1.2
- BNS-Anfälle	1.3
- Rolando-Anfälle	1.4
- fokale, komplex-fokale und sek. gen. Anfälle	1.5
- sonstige Anfallsformen	1.6
- Kopfschmerzen, Migräne	1.7
- Schädel-Hirn-Trauma	1.8

<b>EEG:</b> - nicht vorhanden	2.1
- ohne pathologischen Befund	2.2
- pathologischer Befund	2.3

<b>Bei pathologischem EEG:</b> - generalisierte Anfallsbereitschaft	3.1
- Focus rechts	3.2
- Focus links	3.3
- Hypsarrhythmie	3.4

<b>SS:</b> - nicht bekannt	4.0
- < 30 SSW	4.1
- 30-40 SSW	4.2
- > 40 SSW	4.3

<b>SS-Verlauf:</b> - nicht bekannt	5.0
- mit Komplikationen	5.1
- ohne Komplikationen	5.2

<b>Geburtsverlauf:</b>	
- nicht bekannt	6.0
- mit Komplikationen	6.1
- ohne Komplikationen	6.2

<b>Geburtsgewicht:</b> - nicht bekannt	7.0
- < 1000g	7.1
- 1000-2000g	7.2
- 2000-4000g	7.3
- > 4000g	7.4

<b>Neonatalzeit:</b> - nicht bekannt	8.0
- mit Komplikationen	8.1
- ohne Komplikationen	8.2

<b>bisherige Entwicklung:</b> - normal	9.1
- verzögert*	9.2

\*Dazu gehörten: mental Ret., Entwicklungsverzögert, Lernbehinderung, Teilleistungsschwäche

## 8.4 Auswertungsbogen -MRT-Bilder-

### II. Auswertung der axialen MRT-Aufnahmen

<p><b>Lokalisation der Läsion:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- periventriculär 10.1</li> <li>- subcortical 10.2</li> <li>- beides 10.3</li> </ul>	<p><b>Verteilung der Läsionen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- okzipital - links 11.11</li> <li>- rechts 11.12</li> <li>- beidseits 11.13</li> <li>- frontal - links 11.21</li> <li>- rechts 11.22</li> <li>- beidseits 11.23</li> <li>- zentral - links 11.31</li> <li>- rechts 11.32</li> <li>- beidseits 11.33</li> </ul>
<p><b>Anzahl:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- singuläre Läsion 12.1</li> <li>- bis 5 Läsionen 12.2</li> <li>- mehr als 5 Läsionen 12.3</li> </ul>	
<p><b>Größe der Läsion:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- &lt; 0.5 cm 13.1</li> <li>- 0.5 cm – 1 cm 13.2</li> </ul>	<p><b>Ventrikelform:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-normal 14.1</li> <li>-asymmetrisch 14.2</li> <li>-unregelmäßig begrenzt 14.3</li> </ul>
<p><b>Definition der Läsion:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- isolierte punkt - und / oder strichförmige T2 - Signalintensitätsanhebungen 15.1</li> </ul>	
<p><b>T1 - Wichtung:</b> - Läsionen in T1 - Wichtung hyperintens 16.1</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Läsionen in T1 - Wichtung hypointens 16.2</li> <li>- Läsionen in T1 - Wichtung nicht erkennbar</li> </ul>	
<p><b>Protonen-Wichtung :-</b> Läsionen in Protonenwichtung- hyperintens 17.1</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Läsionen in Protonenwichtung- hypointens 17.2</li> <li>- Läsionen in Protonenwichtung- nicht erkennbar 17.3</li> </ul>	

## 9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Sperner für die Überlassung des Themas und die Bereitschaft mich in allen Fragen bei der Durchführung der Arbeit zu unterstützen. Auch allen Mitarbeitern der Neuropädiatrie und Kinderradiologie danke ich sehr herzlich für die freundliche Unterstützung bei meiner Arbeit im Poliklinik- und Kinderradiologiearchiv.

Für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten bedanke ich mich recht herzlich bei den Mitarbeitern des Instituts für Biomathematik und Statistik für die statistische Beratung und die Berechnungen mit dem SPSS-Programm.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinem Ehemann Piotr bedanken, der auch in schwierigen Zeiten an die Fertigstellung der Arbeit geglaubt hat, sowie bei meiner Familie, die mir das Studium überhaupt erst ermöglicht hat und mich auch sonst in allen Bereichen unterstützt.

## 10. Lebenslauf

**Name:** Sabine Kaczmarek, geb. Viglahn  
geboren am 29.07.1973 in Lüneburg

**Familienstand:** verheiratet

**Konfession:** evangelisch lutherisch

**Schulbildung:** 1979 - 1983 Grundschule Hasenburger Berg, Lüneburg  
1983 - 1985 Orientierungsstufe Oedeme, Lüneburg  
1985 - 1992 Gymnasium Oedeme, Lüneburg  
Abschluß Abitur

**freiwilliges soziales Jahr:** August 1992 - Juli 1993  
im Henriettenstift in Hannover

**Studium:** Herbst 1993 - Frühjahr 2000 Studium der Humanmedizin  
an der Medizinischen Universität Lübeck  
1995 Physikum  
1996 1. Staatsexamen  
1999 2. Staatsexamen  
2000 3. Staatsexamen

**Auslandsaufenthalt:** Juli 1998 - September 1998 Australien

**Praktisches Jahr:** 19.04.1999 - 06.08.1999 Innere Medizin an der MU Lübeck  
09.08.1999 - 26.11.1999 Psychiatrie an der MU Lübeck  
29.11.1999 - 17.03.2000 Chirurgie am Eastbourne Hospital  
in Eastbourne, England

**Ärztin im Praktikum:** 01.08.2000-31.01.2002  
II. Medizinische Klinik des  
Diakoniekrankenhauses Rotenburg-Wümme

**Assistenzärztin:** 01.04.2002-31.03.2003  
II. Medizinische Klinik des  
Universitätsklinikums Schleswig-Holstein Campus Lübeck  
seit 01.06.2003 Chirurgie AK Segeberger Kliniken

Die Datenerhebung für die vorliegende Untersuchung dauerte von 1998 - 2000