

Hermann Doose, Norddeutsches Epilepsie-Zentrum, Raisdorf

Zusammenfassung

Den verschiedenen Formen idiopathischer Partialepilepsien ist ein pathogenetischer Basismechanismus gemeinsam, der im EEG in fokalen und multifokalen „sharp waves“ zum Ausdruck kommt. Ausser in Epilepsien manifestiert sich dieser pathogene Mechanismus in nichtepileptischen Entwicklungsstörungen unterschiedlicher Art. Die Gesamtschau des breiten symptomatologischen Spektrums führt zur Arbeitshypothese einer hereditären zerebralen Maturationsstörung (Hereditary Impairment of Brain Maturation = HIBM). Die grosse symptomatologische Variabilität, insbesondere die Manifestation epileptischer Anfälle, erklärt sich durch die Mitwirkung weiterer genetischer, selten auch hirnorganischer Faktoren an der Pathogenese. Insgesamt entspricht die Pathogenese epileptischer und nichtepileptischer Krankheitssymptome bei HIBM-Trägern einem mehrdimensionalen, multifaktoriellen vernetzten Bedingungsgefüge.

Epileptologie 2005; 22: 54 – 59

Schlüsselwörter: Idiopathische Epilepsie, Genetik, Pathogenese, Hirnreifungsstörung

Idiopathic Partial Epilepsies and Related Conditions: Multifactorial Pathogenesis with Hereditary Impairment of Brain Maturation.

The various forms of idiopathic partial epilepsies all have a common pathogenetic mechanism, seen as focal and multifocal sharp waves in the EEG. In addition to epilepsy, this pathogenetic mechanism can also manifest itself in diverse, nonepileptic developmental disturbances. The broad spectrum of symptoms led to the hypothesis of a hereditary impairment of brain maturation (HIBM). The vast symptomatological diversity, particularly the manifestation of epileptic seizures, can be explained by the interaction of additional genetic factors (seldom brain-organic factors) on the pathogenesis. As a whole, the pathogenesis of epileptic and nonepileptic symptoms in HIBM-carriers can be understood as a multidimensional and multifactorial, network-like open system.

Der Begriff „Epilepsie“ verbindet sich allgemein mit der Vorstellung einer chronischen, ohne Behandlung oft ungünstig verlaufenden Krankheit. In der Tat hat sich aber schon vor Jahrzehnten gezeigt, dass es unter den Epilepsien des Kindesalters eine Gruppe von Krankheitsbildern gibt, die zwar gelegentlich unter fast dramatischen Erscheinungen verlaufen, aber letztlich eine gute Prognose haben, das heisst spätestens in der Pubertät mit oder ohne Entwicklungsdefizite ausheilen [1-3]. Die Klassifikation dieser Krankheitsbilder wird unterschiedlich gehandhabt. Einer Ordnung, die die verschiedenen Epilepsieformen als eigenständige Syndrome betrachtet [4], stellen wir basierend auf Untersuchungen in Multiplex-Familien (Familien mit mehreren EEG-Merkmalsträgern) ein Konzept gegenüber, das in diesen Krankheitsbildern phänotypische Varianten eines gemeinsamen pathogenetischen Basismechanismus sieht [5-8]. Den phänotypischen Varianten eigene Gemeinsamkeiten führten vor Jahren zur Arbeitshypothese einer hereditären zerebralen Maturationsstörung (Hereditary Impairment of Brain Maturation = HIBM) als massgeblichen Basismechanismus [6-8].

Die folgende Besprechung soll nicht eine nochmalige Wiederholung der bekannten Anfallssymptomatologie sein, sondern einer Darstellung der möglichen pathogenetischen Komplexität gelten, um damit die immense Variabilität der phänotypischen Manifestationen der hereditären Maturationsstörung dem Verständnis näher zu rücken. Da hierbei genetische Aspekte eine wesentliche Rolle spielen, ist ein kurzer Exkurs in die genetischen Aspekte des EEGs angebracht.

Wie wir durch die Ergebnisse moderner Molekulargenetik bestätigt sehen, sind Struktur und Funktion des Zentralnervensystems in einer unvorstellbar detaillierten Weise von genetischen Faktoren bestimmt. Dies haben schon auf ganz andere Weise ältere frequenzanalytische Untersuchungen gezeigt [9, 10]. **Abbildung 1** zeigt die EEG-Frequenzspektren von 6 eineiigen Zwillingspaaren [10]. Offensichtlich ist zunächst die grosse Variabilität der Spektren der verschiedenen Zwillingspaare. Das EEG des gesunden Menschen ist also nicht etwa ein uniformes bioelektrisches Signal, sondern lässt unterschiedliche Typen erkennen: Alpha-, Beta-, unregelmässiges flaches EEG und andere Varianten. Die Kurven der eineiigen Zwillinge indessen gleichen sich untereinander bis ins letzte mathematische Detail.

Für die Entwicklung des Gehirnes während der Maturations gilt Analoges. Auch die Ontogenese ist durch genetische Faktoren determiniert, in Interaktion natürlich mit hier nicht zu besprechenden Umweltfaktoren.

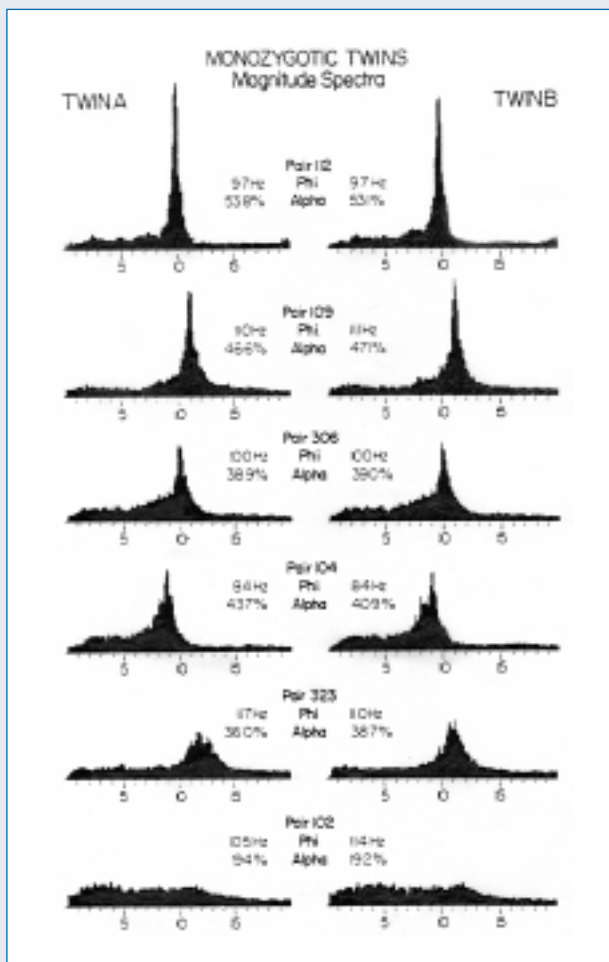


Abbildung 1: Frequenzspektren von eineiigen Zwillingen mit unterschiedlichen EEG-Typen. Aus D.T. Lykken et al. [10].

Noch wenig untersucht sind die Beziehungen zwischen dem genetischen EEG-Typ und der Anfälligkeit für Epilepsie. Interessante Aspekte ergaben sich für das Niederspannungs-EEG und das generalisierte Alpha-EEG. Ersteres scheint Symptom einer iktophoben Konstitution zu sein, letzteres ist mit einer erhöhten Disposition zu primär generalisierten Epilepsien verbunden [11, 12, H.Künkel, persönliche Mitteilung].

Im genetischen Bedingungsgefüge der Gehirnentwicklung kann es während der Maturation zu Störungen kommen, die sich klinisch in passageren oder – seltener! – auch bleibenden Normabweichungen der Entwicklung äussern. Einen Modellfall bilden die hier thematisierten idiopathischen Partialepilepsien, bei denen das EEG in Form von fokalen und multifokalen 5-Komponenten-„sharp waves“ [5, Abb. 75, 76] ein Markersymptom liefert, das weitgehend zuverlässig eine genetische Ätiologie des Störungsbildes anzeigt.

Seit den Anfängen der klinischen Elektroenzephalographie kennt man diesen Befund und weiss, dass er mit „seizures related to one side of the face“ [3], das heisst also mit Rolandischen Anfällen nach heutiger Terminologie, korreliert ist. Ebenso lange ist bekannt,

dass diese gut strukturierten „sharp waves“ keineswegs spezifisch für Epilepsie sind, sondern viel häufiger bei nichtepileptischen Kindern mit Entwicklungsstörungen unterschiedlicher Art und auch bei gesunden Kindern vorkommen [13, 14].

Bei hirngesunden Kindern findet man benigne „sharp waves“ in 2-4% [5, 15-18]. Es besteht dabei eine ausgeprägte Altersgebundenheit mit einem Maximum positiver Befunde im Vorschulalter. Bisher vorliegende Familienbefunde sprechen dafür, dass diesem EEG-Merkmal eine autosomal-dominant erbliche Störung zugrunde liegt [19-22]. Molekulargenetische Untersuchungen machen wahrscheinlich, dass jedenfalls in einem Teil der Fälle eine Störung im Chromosom 15q14 von Bedeutung ist [23].

Die klinische Symptomatologie wird von zwei Symptombereichen beherrscht: Partialepilepsien unterschiedlichen Typs und nichtepileptische Entwicklungsprobleme, das heisst motorische Störungen, Störungen der Sprachentwicklung, Dyslexie, kognitive Störungen, Verhaltensstörungen, und schliesslich die vielfältigen Kombinationen von epileptischen und nichtepileptischen Symptomen. Ein grosser, nicht exakt bestimmter Teil der EEG-Merkmalsträger ist symptomfrei (auch bei neuropsychologischer Untersuchung).

Der Eindruck einer besonders engen Korrelation von fokalen „sharp waves“ und epileptischen Anfällen kommt dadurch zustande, dass in den meisten pädiatrischen EEG-Ambulanzen die Zuweisungsrate von Kindern mit Epilepsie besonders hoch ist. Wenn man aber von epidemiologischen Daten ausgeht, erhält man ein völlig anderes Bild. Dann zeigt sich, dass nur etwa 8% der Kinder mit einem „sharp wave“-Fokus zerebrale Anfälle haben [14]. Berücksichtigt man nur Kinder, die im EEG ausser dem „sharp wave“-Fokus keine anderen Zeichen einer genetischen Anfallsbreitschaft haben, so ist die Häufigkeit von Epilepsien noch wesentlich geringer (etwa 2%; siehe unten).

Unter den benignen Partialepilepsien steht an erster Stelle die Rolandische Epilepsie, an zweiter Stelle das Pseudo-Lennox-Syndrom [24] (atypische benigne Partialepilepsie [25]). Führendes Symptom sind neben fokalen Anfällen wie bei Rolandischer Epilepsie kleine generalisierte Anfälle, also atypische Absencen und vor allem atonisch-astatische Anfälle als Symptom eines negativen epileptischen Myoklonus [26-28]. Das Landau-Kleffner-Syndrom mit auditorischer Agnosie und daraus folgender Aphasie geht nur in etwa drei Vierteln der Fälle mit Anfällen wie bei Rolandischer Epilepsie und beim Pseudo-Lennox-Syndrom einher. Ebenso nur fakultativ von sichtbaren Anfällen begleitet ist der bioelektrische Status im Schlaf (Electrical Status Epilepticus during Sleep = ESES [29]; heute meist als kontinuierliche Spike-Wave-Aktivität im Schlaf oder CSWS bezeichnet). Es erscheint fraglich, ob man diese Form des Status als nosographische Entität oder wie andere Formen des Status epilepticus als Symptom einer besonders schweren phänotypischen Ausprägung des

zugrunde liegenden Pathomechanismus verstehen soll. Der ESES wird als fakultatives Symptom auch beim Pseudo-Lennox-Syndrom und Landau-Kleffner-Syndrom beobachtet [30].

Eine weitere wichtige Epilepsieform ist die frühkindliche Epilepsie mit okzipitalen „sharp waves“. Sie wird heute vielfach als Panayiotopoulos-Syndrom bezeichnet [31-33]. Die diesem Syndrom definitionsgemäss eigene Symptomatologie ist indessen nur bei einem Teil der Patienten mit dem typischen okzipitalen „sharp wave“-Befund nachweisbar [8, 34]. Nach Familienuntersuchungen besteht kein Zweifel an der Zugehörigkeit der frühkindlichen okzipitalen Epilepsie zu den vorher genannten idiopathischen Partialepilepsien [8]. Dies gilt nicht oder nur zum kleinen Teil für okzipitale Epilepsien mit späterem Krankheitsbeginn (Gastaut-Typ).

Damit ist die heute allgemein akzeptierte Nosographie der idiopathischen Partialepilepsien in ihren wichtigsten Punkten gekennzeichnet. So nützlich diese Ordnung einerseits ist, so sehr hat sie ihre Schwächen. Die Definition der genannten Syndrome erfolgte nämlich vornehmlich an ausgelesenen „typischen Fällen“. Auf diese Weise erfahren die vielfältigen symptomatischen Überlappungen zwischen den einzelnen Syndromen eine zu geringe Beachtung, und Grenzziehungen bleiben oft eine Ermessensfrage. So ist beispielhaft die Rolandische Epilepsie keine scharf begrenzte nosographische Entität, ihre Grenzen zum Pseudo-Lennox-Syndrom und Landau-Kleffner-Syndrom sind vielmehr unscharf. Andererseits zeigen diese Syndrome untereinander weiträumige symptomatische Überlappungen. Bei einer pathogenetisch orientierten Betrachtung sind klassifikatorische Probleme weniger gravierend. Neben Anderem sprechen insbesondere die übereinstimmenden Familienbefunde dafür, dass die verschiedenen epileptischen und fakultativ epileptischen Syndrome unterschiedliche phänotypische Manifestationen eines und desselben genetischen Basismechanismus sind.

Der bisher besprochene epileptologische Aspekt erfasst die bei Kindern mit benignen fokalen „sharp waves“ vorkommenden Krankheitserscheinungen nur höchst unvollkommen. Viel häufiger als epileptische Anfälle sind bei den Merkmalsträgern psychomentele und motorische Entwicklungsstörungen, insbesondere die verschiedenen Formen von Teilleistungsstörungen [13, 35-41]. Sie können eine Teilkomponente der epileptischen Syndrome bilden oder aber als Leitsymptome die Krankheitsbilder prägen. Bei epilepsiekranken Kindern ist zu unterscheiden zwischen Störungen, die unmittelbar mit dem pathogenetischen Basismechanismus in Zusammenhang gebracht werden müssen (zum Beispiel eine primäre Sprachentwicklungsverzögerung bei einer milden Rolandischen Epilepsie), und solchen, die als Folge der Epilepsie, zum Beispiel als Auswirkung eines prolongierten ESES zu verstehen und damit einem gänzlich anderen Pathomechanismus zuzuordnen sind. Zumal sich im Einzelfall beide Pathome-

chanismen überlagern können, kann eine Abgrenzung schwierig sein (zum Beispiel primäre Entwicklungsretardierung und zusätzlich erworbene Defizite im Verlauf einer klinisch manifesten oder allein bioelektrischen schweren epileptischen Störung). Neben vielfältigen Teilleistungsstörungen gibt es bei nicht-epileptischen Kindern mit fokalen und multifokalen „sharp waves“ auch schwere primäre Retardierungssyndrome, deren genetische Bedingtheit durch Zwillingsbeobachtungen und positive Geschwisterbefunde belegt werden kann [5, Abb. 80a, b].

Insgesamt lässt die Symptomatologie von Krankheitsbildern mit fokalen und multifokalen „sharp waves“ ein breites Spektrum erkennen. Dabei eignet den Partialepilepsien und den nichtepileptischen Krankheitsbildern eine Reihe wichtiger Gemeinsamkeiten. Sie betreffen die EEG-Veränderungen, deren Lokalisation und ausgeprägte Altersabhängigkeit und ihr familiäres Auftreten. Gemeinsamkeiten bestehen auch in den primären Entwicklungsstörungen (natürlich nicht in den sekundären epilepsiebedingten Defiziten). Sie sind bei den nichtepileptischen Kindern Leitsymptom, bei den epilepsiekranken Kindern fakultatives Symptom.

Die Gesamtschau dieser symptomatologischen Gemeinsamkeiten führte, gestützt auf umfangreiche Familienuntersuchungen, vor Jahren zur Arbeitshypothese der bereits genannten hereditären zerebralen Maturationsstörung (HIBM [6]). Die Zusammenfassung epileptischer und nichtepileptischer Krankheitsbilder in diesem Konzept bedingt die Frage, wie sich die enorme symptomatologische Variabilität des Störungsbildes erklären könnte, warum insbesondere nur ein kleiner Teil der Kinder zerebrale Anfälle bekommt, die Mehrzahl aber trotz zum Teil erheblicher EEG-Veränderungen nicht.

Diese Frage wurde wenig bearbeitet, ihre Beantwortung ist aber relativ leicht. Verlaufs- und Familienuntersuchungen ergaben, dass Partialepilepsien auf dem Boden von HIBM fast immer multifaktoriell bedingt sind. In je nach Alter bis zu 80% der Fälle konnten EEG-Merkmale einer genetischen Anfallsbereitschaft generalisierten Typs nachgewiesen werden: generalisierte „spikes and waves“, Theta-Rhythmen, photoparoxysmale Reaktion [6, 35]. Aus den Befunden war zu schliessen, dass eine HIBM-Disposition alleine, das heisst ohne die Mitwirkung weiterer genetischer Faktoren, nur sehr selten, nämlich bei nur etwa 2% der Betroffenen zur Epilepsie führt. Die methodische Schwierigkeit beim Nachweis dieser Zusammenhänge liegt darin, dass sie nur bei langjährigen Verlaufsuntersuchungen mit Erfassung des Alters maximaler Penetranz der gesuchten genetischen EEG-Merkmale erkennbar werden [5, Abb. 190a-e; 42].

Sehr viel seltener manifestiert sich die multifaktorielle Konstellation in einem Wandel des Syndromcharakters während des Wachstums, zum Beispiel dem Übergang eines Pseudo-Lennox-Syndroms mit multifokalem EEG im Kleinkindalter in eine typische

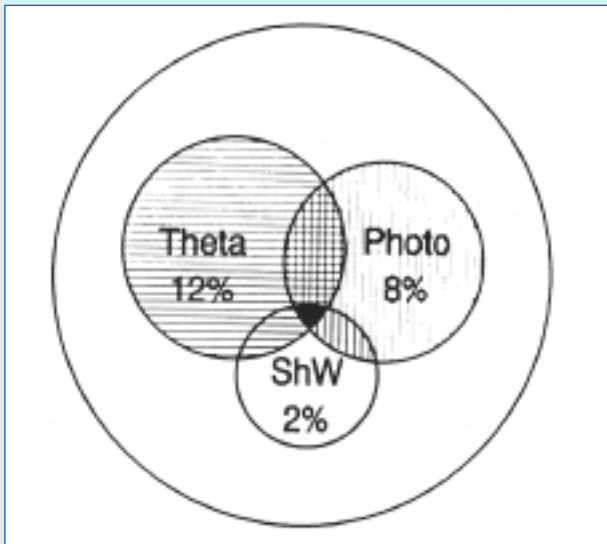


Abbildung 2: Inzidenz von konstitutionellen EEG-Varianten in der Normalpopulation und daraus resultierende Koinzidenzen.

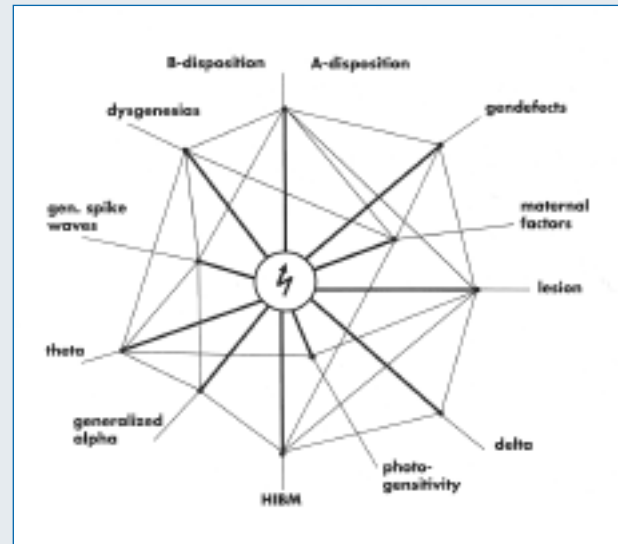


Abbildung 4: Pathogenese der Epilepsie – ein multifaktorielles, mehrdimensionales, vernetztes, offenes System.

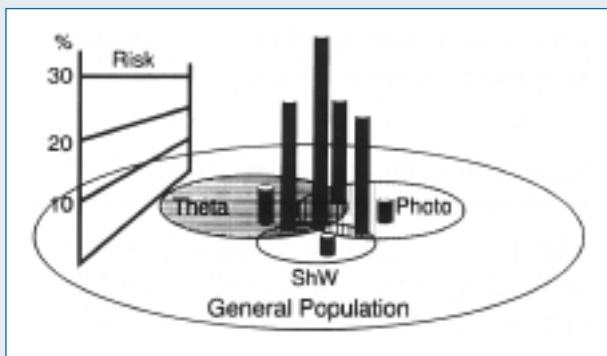


Abbildung 3: Aus der Koinzidenz verschiedener dispositioneller Faktoren resultierende Risiken (Säulen) für zerebrale Anfälle. Höchste Risiken ergeben sich in Fällen mit 2 oder mehr Epilepsie begünstigenden genetischen Faktoren.

Absenzen-Epilepsie im Schulalter [5, Abb. 196a-c]. Molekulargenetische Untersuchungen werden wahrscheinlich eines Tages solche multifaktoriellen Konstellationen detaillierter analysieren können. Derzeit führen solche Befunde immer wieder zu Erstaunen und Diskussionen [43, 44]. Und doch ist dieses Erstaunen nicht gerechtfertigt, die Befunde erklären sich zwanglos, wenn man sich vor Augen hält, dass die verschiedenen Formen einer genetischen Anfallsbereitschaft, wie sie im EEG zum Ausdruck kommen, in der Normalpopulation weit verbreitet sind und, da sie genetisch voneinander unabhängig sind [42] und sich gegenseitig nicht ausschließen, allein zufällig koinzidieren müssen (**Abbildung 2**). Daraus resultieren additive Effekte mit Erniedrigung der Krampfschwelle (**Abbildung 3**). Diese risikoreichen Merkmalskombinationen müssen in einer Population von epilepsiekranken Individuen gehäuft vorkommen. Es kann nicht anders sein, und alle Unter-

suchungsdaten sprechen in diesem Sinne [42, 45].

Ein eindrückliches Beispiel einer multifaktoriellen Pathogenese bildet die frühkindliche benigne okzipitale Epilepsie [8]. Bei Kindern mit dieser Epilepsieform und in deren Familien ist die Inzidenz von Fieberkrämpfen signifikant erhöht. Im EEG finden sich bei Verlaufuntersuchungen neben okzipitalen „sharp waves“ in besonders grosser Häufung zusätzliche Merkmale einer generalisierten genetischen Anfallsbereitschaft wie „spikes and waves“, photoparoxysmale Reaktion und Theta-Rhythmen. Auch hier gilt, dass weit verbreitete, genetisch voneinander unabhängige Dispositionen wie HIBM und die Veranlagung zu Fieberkrämpfen sich schon zufällig kombinieren und solche Kombinationen bei Epilepsiekranken eine erhöhte Inzidenz zeigen müssen. Es ist zu erwarten, dass eine solche Merkmalskombination einen besonders frühen Beginn der Partialepilepsie begünstigt. Aus dieser multifaktoriellen Pathogenese resultiert damit bei den okzipitalen Epilepsien eine Variante des Fieberkrampf-plus-Syndroms [46].

Eine analoge pathogenetische Konstellation konnte für familiäre und nichtfamiliäre Neugeborenenkrämpfe mit nachfolgender idiopathischer Partialepilepsie nachgewiesen werden [5, Abb. 99a-f, 47].

Schliesslich sind analoge additive Effekte pathogener Faktoren auch für die früher in Abrede gestellten Fälle von Rolandischer Epilepsie bei hirnormorganschädigten Kindern anzunehmen [48, 49, 50].

Zusammenfassend entspricht die Pathogenese der idiopathischen Partialepilepsien einem mehrdimensionalen, multifaktoriellen, vernetzten Bedingungsgefüge (**Abbildung 4**). Das abgebildete Netzwerk macht deutlich, dass die einzelnen pathogenen Faktoren nicht isoliert gesehen werden dürfen, sich vielmehr gegenseitig in vielfältiger Weise beeinflussen und additiv wirken können. Relevante Senkungen der Krampfschwelle

kommen bei HIBM-Kindern offenbar vorwiegend dann zustande, wenn mehrere pathogene Faktoren gemeinsam wirksam werden. Hier liegt die naheliegende Erklärung für die Beobachtung, dass nur ein kleiner Teil der HIBM-Träger an epileptischen Anfällen erkrankt.

Die Komplexität der pathogenetischen Situation wird kaum mehr übersehbar, wenn man sich vor Augen hält, dass sie während der Hirnreifung im Kindes- und Jugendalter nicht stabil bleibt, sondern sich hinsichtlich der Gewichtung der einzelnen Faktoren in Abhängigkeit von der Maturation dauernd ändert, woraus sich die Altersgebundenheit unterschiedlicher Epilepsie-Syndrome erklärt. Keiner der beteiligten Faktoren ist auch bei noch so genauer, zum Beispiel molekulargenetischer, Untersuchung in seinen Auswirkungen voll zu begreifen, wenn man nicht seine Einbindung in dieses Netzwerk bestimmen und verstehen kann.

Referenzen

- Nayrac P, Beaussart M. Les pointes-ondes prérolandiques: Expression EEG très particulière. *Rev Neurol* 1958; 99: 201-206
- Lombroso T. Sylvian seizures and midtemporal spike foci in children. *Arch Neurol* 1967; 17: 52-59
- Gibbs EL, Gillen HW, Gibbs FA. Disappearance and migration of epileptic foci in childhood. *Am J Dis Child* 1954; 88: 596-603
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-399
- Doose H. Das EEG bei Epilepsien im Kindes- und Jugendalter, 1. Auflage. (Available at www.doose-epilepsy.com). Hamburg: Desitin Arzneimittel GmbH, 2002
- Doose H, Baier WK. Benign partial epilepsies and related conditions: multifactorial pathogenesis with hereditary impairment of brain maturation. *Eur J Pediatr* 1989; 149: 152-158
- Doose H, Neubauer BA, Petersen B. The concept of hereditary impairment of brain maturation. *Spectrum of rolandic epilepsy. Epileptic Disord* 2000; 2 (Suppl 1): S45-S49
- Doose H, Petersen B, Neubauer BA. Occipital sharp waves in idiopathic partial epilepsies – clinical and genetic aspects. *Epilepsy Res* 2002; 48: 121-130
- Dumermuth G. Variance spectra of electroencephalograms in twins – a contribution to the problem of quantification of EEG background activity in childhood. In: Kellaway P, Petersén J (eds): *Clinical Electroencephalography of Children*. Stockholm: Almquist and Wiksell, 1968: 119-154
- Lykken T, Tellegen A, Thorkelson K. Genetic determination of EEG frequency spectra. *Biol Psychol* 1974; 1: 245-259
- Adam A. Studies on the flat electroencephalogram in man. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1959; 11: 35-41
- Doose H, Castiglione E, Waltz S. Parental generalized EEG alpha activity predisposes to spike wave discharges in offspring. *Hum Genet* 1995; 96: 695-704
- Doose H, Brigger-Heuer B, Neubauer BA. Children with focal sharp waves: clinical and genetic aspects. *Epilepsia* 1997; 38: 788-796
- Lüders H, Lesser RP, Dinner DS, Moris HH III. Benign focal epilepsy of childhood. In: Lüders H, Lesser RP (eds): *Epilepsy: Electroclinical Syndromes*. London, Berlin, Heidelberg, New York, Paris, Tokyo: Springer, 1987: 303-346
- Cavazzutti GB, Cappella L, Nalin A. Longitudinal study of epileptiform EEG patterns in normal children. *Epilepsia* 1980; 21: 43-55
- Eeg-Olofsson O, Petersen I, Sellden U. The development of the electroencephalogram in normal children from the age of 1 through 15 years. Paroxysmal activity. *Neuropädiatrie* 1971; 2: 375-404
- Gerken H. Über konstitutionelle EEG-Anomalien bei kindlichen Epilepsien. *Neuropädiatrie* 1972; 3: 437-454
- Okubo Y, Matsuura M, Asai T et al. Epileptiform EEG discharges in healthy children: Prevalence, emotional and behavioral correlates, and genetic influences. *Epilepsia* 1994; 35: 832-841
- Bray PF, Wiser WC. Evidence for a genetic etiology of temporal-central abnormalities in focal epilepsy. *New Engl J Med* 1964; 271: 926-933
- Bray PF, Wiser WC. The relation of focal to diffuse epileptiform EEG discharges in genetic epilepsy. *Arch Neurol* 1965; 13: 223-237
- Doose H, Hahn A, Pistohl J et al. Atypical "benign" partial epilepsy or pseudo-Lennox-Syndrom – Part II: Family study. *Neuropädiatrie* 2001; 32: 9-13
- Heijbel J, Blom S, Rasmuson M. Benign epilepsy of childhood with centrotemporal EEG foci. A genetic study. *Epilepsia* 1975; 16: 285-293
- Neubauer BA, Fiedler B, Himmelein B et al. Centrottemporal spikes in families with rolandic epilepsy. Linkage to chromosome 15q14. *Neurology* 1998; 51: 1608-1612
- Doose H, Ernst JP, Castiglione E, Diebold U. Pseudo-Lennox-Syndrom und verwandte Krankheitsbilder – frontale Epilepsien? In: Köhler B (Hrsg): *Aktuelle Neuropädiatrie* 1991. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1992: 96-101
- Aicardi J, Chevrie JJ. Atypical benign partial epilepsy of childhood. *Dev Med Child Neurol* 1982; 24: 281-292
- Hahn A, Pistohl J, Neubauer BA, Stephani U. Atypical "benign" partial epilepsy or pseudo-Lennox syndrome. Part I: Symptomatology and long-term prognosis. *Neuropädiatrie* 2001; 32: 1-8
- Wang PJ, Omori K, Utsumi H et al. Partial inhibitory seizures: A report on two cases. *Brain Dev* 1984; 6: 553-559
- Tassinari CA, Rubboli G, Shibasaki H. Neurophysiology of positive and negative myoclonus. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1998; 107: 181-195
- Tassinari CA, Bureau M, Dravet C et al. Epilepsy with continuous spikes and waves during slow sleep – otherwise described as ESES (epilepsy with electrical status epilepticus during slow sleep). In: Roger J, Bureau M, Dravet C et al. (eds): *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*, 2 ed. London, Paris, Rome: John Libbey, 1992: 245-256
- Rossi PG, Parmeggiani A, Posar A et al. Landau-Kleffner syndrome (LKS): long-term follow-up and links with electrical status epilepticus during sleep (ESES). *Brain Dev* 1999; 21: 90-98
- Panayiotopoulos CP. Benign nocturnal childhood occipital epilepsy: a new syndrome with nocturnal seizures, tonic deviation of the eyes, and vomiting. *J Child Neurol* 1989; 4: 43-48
- Panayiotopoulos P. Benign childhood partial epilepsies: benign childhood seizure susceptibility syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1993; 56: 2-5
- Panayiotopoulos CP. *Benign Childhood Partial Seizures and Related Epileptic Syndromes*. London: John Libbey, 1999
- Oguni H, Hayashi K, Imai K et al. Study on the early-onset variant of benign childhood epilepsy with occipital paroxysms otherwise described as early-onset benign occipital seizure susceptibility syndrome. *Epilepsia* 1999; 40: 1020-1030
- Doose H. Symptomatology in children with focal sharp waves of genetic origin. *Eur J Pediatr* 1989; 149: 210-215
- Doose H, Neubauer BA, Carlsson G. Children with benign focal sharp waves in the EEG – developmental disorders and epilepsy. *Neuropädiatrie* 1996; 27: 227-241

37. Weglage J, Demsky A, Pietsch M, Kurlemann G. Neuropsychological, intellectual, and behavioral findings in patients with centrotemporal spikes with and without seizures. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 646-651
38. Staden U, Isaacs E, Boyd SG et al. Language dysfunction in children with rolandic epilepsy. *Neuropediatrics* 1998; 29: 242-248
39. Metz-Lutz MN, Kleitz C, de Saint-Martin A et al. Cognitive development in benign focal epilepsies of childhood. *Dev Neurosci* 1999; 21: 182-190
40. Deonna T, Mayor-Dubois C. Cognitive and behavioral disorders in rolandic epilepsies and variants. *Epileptol* 2004; 21: 56-65
41. Yung Y, Park YD, Cohen MJ, Garrison TN. Cognitive and behavioral problems in children with centrotemporal spikes. *Pediatr Neurol* 2000; 23: 391-395
42. Doose H. Genetic EEG traits in the pathogenesis of epilepsy. *J Epilepsy* 1997; 10: 97-110
43. Gelisse P, Genton P, Bureau M et al. Are there generalised spike waves and typical absences in benign rolandic epilepsy? *Brain Dev* 1999; 21: 390-396
44. Ramelli GP, Donati F, Moser H, Vassella F. Concomitance of childhood absence and rolandic epilepsy. *Clin Electroencephalogr* 1998; 29: 177-180
45. Doose H, Baier WK. Genetic factors in epilepsies with primarily generalized minor seizures. *Neuropediatrics* 1987; 18 (Suppl. 1): 1-64
46. Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: a genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain* 1997; 120: 479-490
47. Doose H, Koudriavtseva K, Neubauer BA. Multifactorial pathogenesis of neonatal seizures – relationships to benign partial epilepsies. *Epileptic Disord* 2000; 2: 195-201
48. Stephani U, Doose H. Benign idiopathic partial epilepsy and brain lesion. *Epilepsia* 1999; 40: 373-377
49. Gelisse P, Genton P, Raybaud C et al. Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes and hippocampal atrophy. *Epilepsia* 1999; 40: 1312-1315
50. Gelisse P, Corda D, Raybaud C et al. Abnormal neuroimaging in patients with benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia* 2003; 44: 372-378

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Hermann Doose
 Norddeutsches Epilepsie-Zentrum
 D 24223 Ralsdorf
 Tel. 0049 43 07 909 291 (290)
 Fax 0049 43 07 909 260
 h.doose@t-online.de