

DISSERTATION

Medizinische, kognitive und psychosoziale Langzeitergebnisse nach hemisphärischen Operationen zur Behandlung von Epilepsie

Die Rolle des Operationsalters und anderer klinischer Determinanten

Anita Althausen

2016

**Medizinische, kognitive und psychosoziale Langzeitergebnisse nach
hemisphärischen Operationen zur Behandlung von Epilepsie**

Die Rolle des Operationsalters und anderer klinischer Determinanten

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der

Philosophischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Bonn

vorgelegt von

Anita Althausen

aus

Bonn

Bonn 2016

Gedruckt mit der Genehmigung der Philosophischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Zusammensetzung der Prüfungskommission:

Prof. Dr. Ulrich Ettinger

(Vorsitzende/Vorsitzender)

Prof. Dr. Georg Rudinger

(Betreuerin/Betreuer und Gutachterin/Gutachter)

Prof. Dr. Christian Erich Elger

(Gutachterin/Gutachter)

Prof. Dr. Michael Wagner

(weiteres prüfungsberechtigtes Mitglied)

Tag der mündlichen Prüfung: 12.07.2016

Danksagung

Ich danke meinen Betreuern, Professor Doktor Georg Rudinger und Professor Doktor Christian Erich Elger, sowie allen anderen, die mir während der Fertigstellung dieser Dissertation zur Seite standen und mich auf unterschiedliche Art und Weise unterstützt haben. Ich danke Doktor Christian Hoppe für die gute Zusammenarbeit während meiner Zeit an der Klinik für Epileptologie, Universitätsklinikum Bonn, sowie für kompetenten fachlichen Rat bei der Auswertung und Interpretation der Daten. Zudem danke ich Doktor Ulrike Gleißner und Professor Doktor Christoph Helmstaedter für Konstruktion und Versand des Fragebogens und theoretische Überlegungen im Zusammenhang mit der Studie.

Inhaltsverzeichnis

1	ABSTRACT	1
1.1	Abstract (englisch).....	1
1.2	Abstract (deutsch).....	2
2	EINLEITUNG	3
3	THEORETISCHER HINTERGRUND	5
3.1	Epilepsie	5
3.1.1	Geschichte der Epilepsie	5
3.1.2	Definition und Pathophysiologie der Epilepsie.....	8
3.1.3	Epidemiologie der Epilepsie	15
3.1.4	Klassifikation der Epilepsien und epileptischen Syndrome	17
3.2	Behandlung der Epilepsie	26
3.2.1	Antiepileptische Pharmakotherapie	26
3.2.2	Epilepsiechirurgie	31
3.2.3	Neuropsychologie in der Epilepsitherapie.....	33
3.3	Hemisphärische Operationen	36
3.3.1	Begriffsdefinition	36
3.3.2	Von Hemisphärektomie zu Hemisphärotomie	37
3.3.3	Indikation zu einer hemisphärischen Operation.....	46
3.3.4	Typische Ätiologien bei hemisphärischen Operationen.....	51
3.3.5	Postoperative Ergebnisse.....	59
3.3.6	Determinanten der postoperativen Ergebnisse	64
3.4	Schlussfolgerungen und offene Fragen	74
4	MATERIALIEN UND METHODEN	76
4.1	Forschungsfragen und Hypothesen	76
4.2	Methoden	78
4.2.1	Probanden	78
4.2.2	Einschlusskriterien	79
4.2.3	Gruppierung anhand des Operationsalters	79

4.3	Materialien	81
4.3.1	Strukturierter Fragebogen.....	81
4.3.2	Klinische Patientendaten.....	86
4.3	Statistische Analyse	87
5	ERGEBNISSE	88
5.1	Deskriptive Charakteristika der Stichprobe	88
5.2	Langzeitergebnisse nach hemisphärischer Operation	92
5.2.1	Medizinische Ergebnisse.....	92
5.2.2	Kognitiv-behaviorale Ergebnisse.....	93
5.2.3	Psychosoziale Ergebnisse.....	98
5.3	Ergebnisprädiktion	101
6	DISKUSSION	106
6.1	Integration und Interpretation der Ergebnisse	108
6.1.1	Medizinische Ergebnisse.....	108
6.1.2	Kognitiv-behaviorale Ergebnisse.....	110
6.1.3	Psychosoziale Ergebnisse.....	114
6.1.4	Die Rolle des Operationsalters.....	117
6.1.5	Andere klinische Einflussfaktoren.....	122
6.2	Klinisches Prädiktionsmodell	130
6.3	Einschränkungen und Grenzen der Studie	132
6.4	Zusammenfassung und Ausblick	134
7	EIGENLEISTUNGEN UND VERÖFFENTLICHUNG	137
7.1	Eigenleistungen.....	137
7.2	Veröffentlichung.....	138
	GLOSSAR	139
	LITERATURVERZEICHNIS	152
	ANHANG	181
A1	Anschreiben.....	181
A2	Fragebogen zur Entwicklung nach Hemisphärektomie.....	183
A3	Detaillierte Statistik und Einzelgruppenvergleiche.....	192

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Die Ventrikel des Gehirns.** Die Cerebrospinalflüssigkeit zirkuliert durch vier große, miteinander verbundene Kammern im Inneren des Gehirns. Pinel & Pauli, 2012..... 9
- Abbildung 2: Die zerebralen Hemisphären und Kommissuren.** (A) Frontalschnitt durch das menschliche Gehirn, der die grundsätzliche Zweiteilung des menschlichen Vorderhirns zeigt. (B) Medianschnitt des menschlichen Gehirns, der das Corpus Callosum und andere Kommissuren zeigt. Pinel & Pauli, 2012.....10
- Abbildung 3: Die Gehirnlappen der zerebralen Hemisphären.** Adaptiert nach Pinel & Pauli, 2012.....11
- Abbildung 4: Das Aktionspotential.** Während der Phasen des Aktionspotentials kommt es zum Öffnen und Schließen spannungsgesteuerter Natrium- und Kaliumkanäle. Pinel & Pauli, 2012.....12
- Abbildung 5: Vereinfachtes Schema der Anfallsentstehung.** Epileptische Anfälle können durch erhöhte Exzitation (E), reduzierte Inhibition (I) oder beides entstehen. Na = Natrium, K = Kalium. Der untere Teil der Abbildung zeigt beispielhaft intrakranielle EEG Ableitungen von normalen und epileptischen Neuronen. Adaptiert nach Stafstrom, 2014.14
- Abbildung 6: Geographische Verteilung der Prävalenz von Epilepsie.** Epilepsie tritt häufiger in Entwicklungsländern als in Industrieländern und in ländlichen Regionen als in städtischen Regionen auf. Adaptiert nach Savage, 2014.15
- Abbildung 7: Inzidenz von Epilepsie über die Lebensspanne.** In den Industrieländern ist das Risiko an Epilepsie zu erkranken besonders hoch für Kinder (< 2 Jahre) und ältere Menschen (> 65 Jahre). Adaptiert nach Savage, 2014.....16
- Abbildung 8: Anfallsursprung und Anfallsausbreitung.** (A) Ein generalisierter Anfall beginnt tief im Gehirn (Thalamus) und breitet sich zu weitverteilten kortikalen Regionen aus (Pfeile). (B) Ein partieller Anfall beginnt fokal in einer Hirnregion (Stern) und kann sich zu nahegelegenen oder entfernten Regionen ausbreiten. (C) Ein partieller Anfall mit sekundärer Generalisierung beginnt fokal und breitet sich zunächst zum Thalamus (links), dann zu weitverteilten kortikalen Regionen aus (rechts). Adaptiert nach Stafstrom, 2014.19

- Abbildung 9: Diagnostischer Entscheidungsbaum.** Entscheidungskriterien für die Klassifikation epileptischer Anfälle nach dem traditionellen Klassifikationsschema. Adaptiert nach Lee, 2010. 22
- Abbildung 10: Therapiekaskade der Pharmakotherapie bei Epilepsie.** Die Chance auf Anfallsfreiheit verschlechtert sich erheblich, wenn das erste adäquat eingesetzte Medikament nicht zum Erfolg geführt hat. Mattson, 1992..... 30
- Abbildung 11: Epilepsiechirurgische Verfahren.** Unvollständige Übersicht der neurochirurgischen Maßnahmen zur Behandlung von Epilepsie. Noachtar & Rémi, 2013..... 32
- Abbildung 12: Schematische Darstellung der anatomischen Hemisphärektomie.** Die Abbildung zeigt die resultierende große subdurale Resektionshöhle. Adaptiert nach Bahuleyan et. al., 2013. 37
- Abbildung 13: Mikrophotographie der oberflächlichen zerebralen Hämosiderose nach anatomischer Hemisphärektomie.** Man erkennt Gliose und Hämosiderinablagerungen. (a) Ausschnitt auf Höhe des Aqueductus cerebri, (b) Ausschnitt auf Höhe des 4. Ventrikels. Aus Villemure & Daniel, 2009. 39
- Abbildung 14: Schematische Darstellung von Adams Modifikation der anatomischen Hemisphärektomie.** Die Abbildung zeigt die Faltung der Dura mater entlang der Falx cerebri und des Tentorium cerebelli (Pfeilspitzen), mit resultierendem kleinen subduralen Raum (Pfeil). Adaptiert nach Bahuleyan et al., 2014..... 40
- Abbildung 15: Funktionelle Hemisphärektomie nach Rasmussen.** Joseph Kanasz, medizinischer Zeichner, The Cleveland Clinic Foundation..... 41
- Abbildung 16: Schematische Zeichnung der Diskonnektionen für vier Hemisphärotomietechniken auf koronare hemisphärische Schnitte.** Adaptiert nach Schramm, 2006..... 43
- Abbildung 17: Schematische Übersicht hemisphärischer chirurgischer Techniken basierend auf Resektion und / oder Diskonnektion.** Kortikale Resektionen sind dargestellt durch gestrichelte Linien. Die Abbildung zeigt für jede Technik laterale, frontale und axiale Ansichten, sowie koronare (a-a) und axiale (b-b) Schnitte. Adaptiert nach Marras et al., 2010..... 45

Abbildung 18: Hemimegalenzephalie. (a) Koronare T2 MRT Aufnahme, die vergrößerte Ventrikel, Signalabnormalitäten und abnorme Gyrierung zeigt. (b) Sagittale T1 MRT Aufnahme, die Irregularitäten der Ventrikelwand und abnormale Gyrierung zeigt. Villemure & Daniel, 2009.	52
Abbildung 19: Mediainfarkt (infantile Hemiplegie). Axiale T2 (a) und sagittale T1 (b) MRT Abbildung, die Signalabnormalitäten im vaskulären Gebiet der Arteria cerebri media sowie vergrößerte ipsilaterale Ventrikel zeigen. Villemure & Daniel, 2009.	54
Abbildung 20: Rasmussen-Enzephalitis. Axiale T2 MRT Abbildungen. (a) Rechts fronto-temporo-insuläre Abnormalitäten bei einem Patienten im frühen Erkrankungsstadium. (b) Linkshemisphärische Signalabnormalitäten und diffuse Atrophie bei einem Patienten im späteren Erkrankungsstadium. Villemure & Daniel, 2009.	56
Abbildung 21: Sturge-Weber-Syndrom. (a) Axiale T2 MRT Aufnahmen, die die ausgeprägte Atrophie der linken Hemisphäre sowie ausgeprägte kortikale und subkortikale Kalzifizierungen zeigt, (b) koronare T1 Aufnahme nach Kontrastmittelgabe, die erweiterte Venen und eine Blut-Hirn-Schranken Störung im Versorgungsgebiet des Nervus ophthalmicus zeigt. Adaptiert nach Reith et al., 2013.	58
Abbildung 22: Neurologische Entwicklung bei Kandidaten für eine hemisphärische Operation und mögliche Prädiktoren der postoperativen Ergebnisse. Adaptiert nach van Schooneveld & Braun (2013).	65
Abbildung 23: Angaben zu Anfallsstatus und Medikation. Vierstufige Skala zur Beurteilung der postoperativen Anfallssituation und Fragetext zur aktuellen Medikation.	83
Abbildung 24: Intelligenzeinschätzung. Fünfstufige Skala zur Einschätzung des präoperativen und aktuellen Intelligenzniveaus der Patienten durch die Eltern.	83
Abbildung 25: Angaben zur psychosozialen Entwicklung. Ausschnitt aus den Fragen zur psychosozialen Entwicklung nach hemisphärischer Operation.	85
Abbildung 26: Anfallsergebnisse in Relation zum Alter zum Zeitpunkt der Operation. Der prozentuale Anteil anfallsfreier Patienten war bei einem durchschnittlichen postoperativen Intervall von 9,4 (SD 5,4) Jahren höher für Patienten mit früher (< 7 Jahre) als mit später (> 16 Jahre) hemisphärischer Operation.	93

- Abbildung 27: Präoperatives Intelligenzniveau in Relation zum Alter zum Zeitpunkt der Operation.** Das präoperative Intelligenzniveau wurde für Patienten mit später (> 16 Jahre) hemisphärischer Operation als besser als für Patienten mit früher (< 7 Jahre) und mittelfrüher (7 - 16 Jahre) hemisphärischer Operation eingeschätzt. Unterdurchschnittlich entspricht den Kategorien „deutlich unterdurchschnittlich“ und „extrem unterdurchschnittlich“, grenzwertig der Kategorie „leicht unterdurchschnittlich“, durchschnittlich den Kategorien „durchschnittlich“ und „überdurchschnittlich“ 95
- Abbildung 28: Aktuelles Intelligenzniveau in Relation zum Alter zum Zeitpunkt der Operation.** Das aktuelle Intelligenzniveau wurde für Patienten mit später (> 16 Jahre) hemisphärischer Operation als besser eingeschätzt als für Patienten mit früher (< 7 Jahre) hemisphärischer Operation. Unterdurchschnittlich entspricht den Kategorien „deutlich unterdurchschnittlich“ und „extrem unterdurchschnittlich“, grenzwertig der Kategorie „leicht unterdurchschnittlich“.
..... 96
- Abbildung 29: Prä-post Veränderungen des intellektuellen Leistungsniveaus.** Unterschiede zwischen dem eingeschätzten prä- und postoperativen Intelligenzniveau für Patienten mit früher (< 7 Jahre), mittelfrüher (7 - 16 Jahre) und später (> 16 Jahre) Operation, dargestellt als Intensitätsunterschiede auf einer Grauskala von 0 % = weiß bis 40 % = schwarz. 97
- Abbildung 30: Schulabschluss in Relation zum Alter zum Zeitpunkt der Operation.** Ein höherer Anteil der Patienten mit später (> 16 Jahre) als mit früher (< 7 Jahre) hemisphärischer Operation erreichte einen Regelschulabschluss. In der Analyse wurden nur Patienten berücksichtigt, die zum Zeitpunkt der Untersuchung mindestens 16 Jahre alt waren. 100

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der Epilepsien und epileptischen Syndrome entsprechend der Commission on Classification and Terminology, International League Against Epilepsy (1989). Adaptiert nach Mayer, 2011.	24
Tabelle 2: Aufteilung der Patienten auf drei Gruppen in Abhängigkeit vom Alter zum Zeitpunkt der Operation. Die Gruppierung erfolgte basierend auf Erkenntnissen und Überlegungen zur Entwicklung des Nervensystems (siehe Kapitel 4.2.3).....	89
Tabelle 3: Deskriptive Charakteristika der Patienten. ^a Pearson Chi-Square; ^b Kruskal-Wallis; ^d nicht berücksichtigt im Rahmen der Analyse; M Mittelwert; SD Standardabweichung; N Anzahl; J Jahre.	91
Tabelle 4: Medizinische Langzeitergebnisse nach hemisphärischer Operation. ^a Pearson Chi-Square; ^b Kruskal-Wallis; ^c zweistufige Skalierung: Aktueller Anfallsstatus (anfallsfrei / nicht anfallsfrei); M Mittelwert, SD Standardabweichung, N Anzahl, AED Antiepileptische Medikation.	92
Tabelle 5: Kognitive Langzeitergebnisse nach hemisphärischer Operation. ^a Pearson Chi-Square; ^b Kruskal-Wallis; ^c dreistufige Skalierung: Intelligenz (durchschnittlich od. überdurchschnittlich / leicht unterdurchschnittlich / deutlich od. extrem unterdurchschnittlich); ^d zweistufige Skalierung: Intellektuelle Verbesserung (besser / unverändert od. schlechter), Intellektuelle Verschlechterung (schlechter / unverändert od. besser); ^e Abgeleitet von Veränderung der Intelligenz; M Mittelwert; SD Standardabweichung; N Anzahl; J Jahre.....	94

Tabelle 6: Psychosoziale Langzeitergebnisse nach hemisphärischer Operation.

^a Pearson Chi-Square; ^b Kruskal-Wallis; ^c zweistufige Skalierung: Regelgrundschule (Grundschule od. Waldorfschule / andere Schularten), Regelschule weiterführend (Gymnasium od. Realschule od. Hauptschule od. Waldorfschule / andere Schularten), Schulabschluss (Regelschulabschluss / Förderschulabschluss od. kein Abschluss), Unabhängiges Wohnen (eigener Haushalt od. nicht betreute Wohngemeinschaft / andere Wohnform), Beziehungsstatus (verheiratet od. Beziehung / alleinstehend); ^d Im Schulalter operiert (6 - 20 Jahre, N = 30, F/M/S: 4/22/4); ^e ≥ 16 Jahre zum Untersuchungszeitpunkt (N = 40, F/M/S: 7/14/20); ^f ≥ 19 Jahre zum Untersuchungszeitpunkt (N = 35, F/M/S: 5/10/20); M Mittelwert; SD Standardabweichung; N Anzahl; J Jahre. 98

Tabelle 7: Statistik deskriptive Charakteristika. Ätiologie (erworben / entwicklungsbedingt / progredient), Ätiologie erworben (erworben / nicht erworben), Ätiologie entwicklungsbedingt (entwicklungsbedingt / nicht entwicklungsbedingt), Ätiologie progredient (progredient / nicht progredient); N = Anzahl; J = Jahre; ns nicht signifikant, * signifikant ($p < 0,05$), ** hoch signifikant ($p < 0,01$), *** sehr hoch signifikant ($p < 0,001$). 192

Tabelle 8: Statistik medizinische Ergebnisse. ^a zweistufige Skalierung: Aktueller Anfallsstatus (anfallsfrei / nicht anfallsfrei); AED Antiepileptische Medikation; N = Anzahl; ns nicht signifikant, * signifikant ($p < 0,05$), ** hoch signifikant ($p < 0,01$), *** sehr hoch signifikant ($p < 0,001$). 195

Tabelle 9: Statistik kognitiv-behaviorale Ergebnisse. ^a dreistufige Skalierung: Intelligenz (durchschnittlich od. überdurchschnittlich / leicht unterdurchschnittlich / deutlich od. extrem unterdurchschnittlich), Veränderung der Intelligenz (besser / unverändert / schlechter); ^b zweistufige Skalierung: Aktuell durchschnittliche Intelligenz (durchschnittlich / nicht durchschnittlich), Intellektuelle Verbesserung (besser / unverändert od. schlechter), intellektuelle Verschlechterung (schlechter / unverändert od. besser); ^c Abgeleitet von Veränderung der Intelligenz; N = Anzahl; ns nicht signifikant, * signifikant ($p < 0,05$), ** hoch signifikant ($p < 0,01$), *** sehr hoch signifikant ($p < 0,001$). 196

Tabelle 10: Statistik psychosoziale Ergebnisse. ^a dreistufige Skalierung:

Berufstätigkeit (Erwerbstätig / geschützte Beschäftigung / keine Beschäftigung,
Schulabschluss (Regelschulabschluss / Förderschulabschluss / kein Abschluss);

^b zweistufige Skalierung: Regelgrundschule (Grundschule od.

Waldorfschule / andere Schularten), Regelschule weiterführend (Gymnasium od.

Realschule od. Hauptschule od. Waldorfschule / andere Schularten),

Regelschulabschluss (Regelschulabschluss / Förderschulabschluss od. kein

Abschluss), Unabhängiges Wohnen (eigener Haushalt od. nicht betreute

Wohngemeinschaft / andere Wohnform), Beziehungsstatus (verheiratet od.

Beziehung / alleinstehend); ^c im Schulalter operiert (6 - 20 Jahre, N=30, F/M/S:

4/22/4); ^d ≥16 Jahre zum Untersuchungszeitpunkt (N=40, F/M/S: 7/14/20);

^e ≥19 Jahre zum Untersuchungszeitpunkt (N=35, F/M/S: 5/10/20); ns nicht

signifikant, * signifikant ($p < 0,05$), ** hoch signifikant ($p < 0,01$), *** sehr hoch

signifikant ($p < 0,001$).....198

Abkürzungen

AAT	Aachener Aphasie Test
AED	Antiepileptische Medikation (antiepileptic drugs)
CD	Kortikale Dysplasie (cortical dysplasia)
CPM	Coloured Progressive Matrices
CSF	Cerebrospinalflüssigkeit
DQ	Entwicklungsquotient (developmental quotient)
DTI	Diffusions-Tensor-Bildgebung
EEG	Elektroenzephalogramm
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	γ -Aminobuttersäure, inhibitorischer Neurotransmitter
HARCES	Hague Restrictions in Childhood Epilepsy Scale
HAWIE-R	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision
HAWIK-III	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder, 3. Auflage
HME	Hemimegalenzephalie
IAT	Intrakarotidaler Amobarbitaltest
ICI	Impact of Childhood Illness Scale
ILAE	Internationale Liga gegen Epilepsie
IQ	Intelligenzquotient
J	Jahr
K-ABC	Kaufman Assessment Battery for Children
M	Mittelwert
MD	Median
MDI	Entwicklungsindex (mean developmental index)
MRT	Magnetresonanztomographie
MWT-B	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest

PET	Positronen-Emissions-Tomographie
RE	Rasmussen-Enzephalitis
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SIB-R	Scales of Independent Behavior-Revised
SPECT	Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
SPM	Standard Progressive Matrices
SUDEP	Plötzlicher Tod bei Epilepsie
SWS	Sturge-Weber-Syndrom
VABS	Vineland Adaptive Behavior Scales
ZNS	Zentralnervensystem

1 Abstract

1.1 Abstract (englisch)

Objective: Hemispheric neurosurgery is an established treatment for severe epilepsy caused by extended unilateral brain pathology. However, it is still an unresolved question at which age surgery should best be performed. In light of decreasing plasticity and the cumulative impact of seizures and anticonvulsants on neurodevelopment, early surgery appears preferable.

Methods: We retrospectively investigated the medical, cognitive-behavioural and psychosocial long-term outcome (follow-up: 9.4 years [1.1 - 19.4]) of hemispherectomy as a function of age at surgery (early: < 7 years / intermediate: 7–16 years / late: > 16 years) based on a structured postal survey in a large patient sample (N = 61/81, return rate: 75 %).

Results: At follow-up, 45 (74 %) patients were seizure free. Presurgical levels of intelligence were below average in most patients (79 %) and postsurgical cognition largely resembled the presurgical capacities. Best seizure outcome was obtained for early surgery patients (90 % seizure free). Patients with late surgery, however, exhibited higher presurgical and postsurgical intelligence and better psychosocial achievements. Binary logistic regression identified better presurgical intelligence and higher age at surgery as positive predictors of postsurgical intelligence. Lower presurgical intelligence and postsurgical seizure freedom predicted intellectual pre-post improvements.

Conclusions: Our data confirm the efficacy and cognitive safety of hemispheric surgeries performed at different ages. Eligible older and high functioning patients can be perfect candidates. Presurgical intelligence serves as indicator of the functional integrity of the contralateral hemisphere, which mainly determines postsurgical cognition and psychosocial outcome. Seizure freedom promotes cognitive improvement. As many unknown factors determined age at surgery, our retrospective data neither question early surgeries nor suggest postponing surgery.

1.2 Abstract (deutsch)

Einleitung: Hemisphärische Operationen sind etablierte Verfahren zur Behandlung von schwerer Epilepsie, die durch unilaterale Gehirnpathologien hervorgerufen wird. Es ist bisher ungeklärt, in welchem Alter der hirnchirurgische Eingriff am besten durchzuführen ist. Im Hinblick auf mit zunehmendem Alter abnehmende Plastizität und die kumulativen Auswirkungen von Anfällen und Antikonvulsiva auf die Entwicklung des Nervensystems, erscheint es sinnvoll, möglichst früh zu operieren.

Methoden: Wir haben retrospektiv die medizinischen, kognitiv-behavioralen und psychosozialen Langzeitergebnisse (follow-up: 9,4 J. [1,1 - 19,4]) nach Hemisphärektomie in Abhängigkeit vom Operationsalter (früh: < 7 J. / mittel: 7 - 16 J. / spät: > 16 J.) anhand einer strukturierten, postalischen Fragebogenerhebung in einem großen Patientenkollektiv untersucht (N=61/81, Rücklaufquote: 75 %).

Ergebnisse: Zum Erhebungszeitpunkt waren 45 (74 %) Patienten anfallsfrei. Das präoperative Intelligenzniveau wurde für die meisten Patienten als unterdurchschnittlich eingeschätzt (79 %) und der postoperative kognitive Status spiegelte weitgehend die präoperativen Kapazitäten wieder. Die besten Anfallsergebnisse wurden für Patienten mit früher Operation dokumentiert (90 % anfallsfrei). Patienten mit später Operation wurden jedoch besser hinsichtlich des prä- und postoperativen Intelligenzniveaus und psychosozialer Leistungen eingeschätzt. Ein besseres präoperatives Intelligenzniveau und ein höheres Alter zum Zeitpunkt der Operation wurden mittels binärer logistischer Regression als positive Prädiktoren des postoperativen Intelligenzniveaus identifiziert. Eine geringere präoperative Intelligenz und postoperative Anfallsfreiheit prädizierten intellektuelle prä-post Verbesserungen.

Schlussfolgerungen: Unsere Daten bestätigen die Effektivität und kognitionsbezogene Sicherheit von hemisphärischen Operationen für verschiedene Altersgruppen. Geeignete ältere und kognitiv hoch funktionale Patienten können ideale Kandidaten sein. Das präoperative Intelligenzniveau fungiert als Indikator für die funktionelle Integrität der kontralateralen Hemisphäre, welche wesentlich postoperative kognitive Leistungen und psychosoziale Ergebnisse determiniert. Anfallsfreiheit fördert kognitive Verbesserungen. Da das Operationsalter von einer Vielzahl unbekannter und unkontrollierbarer Faktoren beeinflusst wird, stellen diese Daten weder frühe Operationen in Frage, noch legen sie nahe die Durchführung von Operationen zu verzögern.

2 Einleitung

Etwa 50 Millionen Menschen leiden weltweit unter Epilepsie (de Boer et al., 2008; Romanelli et al., 2012, Ramey et al., 2014; Savage, 2014). Ein Fünftel davon sind Kinder (Cataltepe & Jallo, 2010). Epilepsie tritt in vielfältigen Erscheinungsformen, mit unterschiedlichem Schweregrad und in Verbindung mit einer Vielzahl verschiedener Pathologien auf (Lee, 2010; Miller & Goodkin, 2014). Schwerwiegende Formen von Epilepsie stehen oft im Zusammenhang mit ausgedehnten angeborenen oder erworbenen Gehirnläsionen und beginnen meist bereits im frühen Kindesalter. Betroffene Kinder erleiden bis zu mehrere Hundert Anfälle täglich, die häufig nicht effektiv durch antikonvulsive Pharmaka zu kontrollieren sind und mit Entwicklungsverzögerungen, funktionellen Beeinträchtigungen, Einschränkungen von Aktivitäten, erhöhter Morbidität, Nebenwirkungen der Medikation, verpassten Zeiten in der Schule, Überbehütung, reduziertem Selbstwertgefühl und reduzierten sozialen Interaktionen einhergehen (Bourgeois, 2006; Kuzniecky & Devinsky, 2007; de Boer et al., 2008; Go & Snead, 2008). Bei globalen, unilateralen hemisphärischen Läsionen und gesicherter Pharmakoresistenz sind hemisphärische Operationen eine sehr effektive chirurgische Behandlungsoption (Schramm & Clusmann, 2008; Cataltepe, 2010). Im Zuge einer Hemisphärektomie bzw. Hemisphärotomie wird das komplette kortikale Gewebe einer Großhirnhemisphäre chirurgisch entfernt bzw. funktionell diskonnektiert (Lew, 2014). Ein hoher Anteil der Patienten ist anfallsfrei nach einer hemisphärischen Operation und kognitiv-behaviorale Verbesserungen sind möglich (De Ribaupierre & Delalande, 2008; Spencer & Huh, 2008; Van Schooneveld & Braun, 2013). Umfassende Evaluationen der postoperativen Ergebnisse nach einer hemisphärischen Operation an großen Serien sind jedoch selten, da dieser drastische epilepsiechirurgische Eingriff nur an spezialisierten epilepsiechirurgischen Zentren bei ausgewählten, schwer betroffenen Fällen durchgeführt wird.

Der Theorieteil dieser Arbeit beginnt mit der Vorstellung des Krankheitsbildes der Epilepsie sowie verfügbarer medikamentöser und chirurgischer Behandlungsoptionen. Anschließend werden hemisphärische Operationen besprochen und deren Einsatz zur Behandlung von therapierefraktären Epilepsien im Zusammenhang mit unilateralen hemisphärischen Hirnpathologien thematisiert. Neben der Beschreibung der Einführung und Weiterentwicklung der chirurgischen Technik, werden Charakteristika und typische Ätiologien geeigneter Patienten spezifiziert, und die postoperativen Ergebnisse nach einer hemisphärischen Operation auf Basis der zur

Verfügung stehenden Literatur zusammengefasst. Der Theorieteil endet mit Überlegungen und Befunden zum Einfluss klinischer Faktoren auf die postoperative funktionelle Erholung und Schlussfolgerungen sowie offenen Fragen, die sich vor dem Hintergrund des aktuellen Forschungsstandes ergeben.

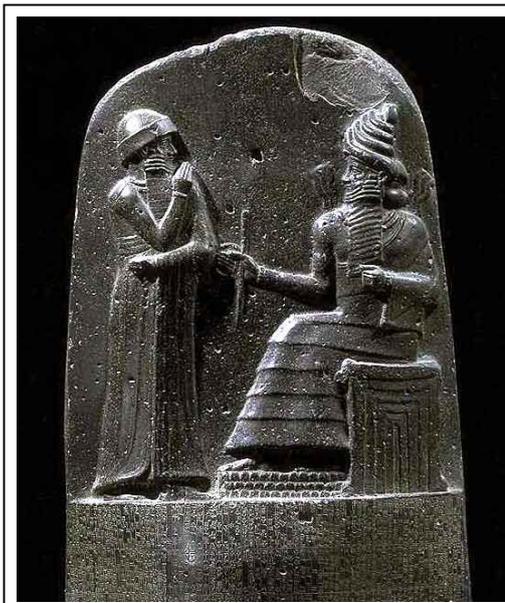
Im empirischen Teil dieser Dissertation werden die Hypothesen, Methoden und Ergebnisse einer Studie vorgestellt, die durchgeführt wurde, um den postoperativen Status von Patienten nach einer hemisphärischen Operation in einer der international größten Patientenserien im Langzeitverlauf zu untersuchen. Im Gegensatz zu vielen anderen Studien wurden im Rahmen dieser Studie nicht nur medizinische Ergebnisse berücksichtigt, sondern auch kognitive und psychosoziale (einschließlich sozioökonomischer) Ergebnismaße erhoben und umfassend auf der Basis eines strukturierten Fragebogens mit alltagsbezogener Fragestellung evaluiert. Der Schwerpunkt der Studie lag auf der Untersuchung der Relevanz des Alters zum Zeitpunkt der Operation für die postoperativen Langzeitergebnisse.

3 Theoretischer Hintergrund

3.1 Epilepsie

Dieses Kapitel gibt einen Überblick über das Krankheitsbild der Epilepsie. Neben historischen Konzepten und Entwicklungen werden pathophysiologische, epidemiologische und symptomatologische Charakteristika der Erkrankung dargestellt und Klassifikationssysteme beschrieben, anhand derer die vielen verschiedenen Arten epileptischer Anfälle und epileptischer Syndrome kategorisiert werden können.

3.1.1 Geschichte der Epilepsie



„Wenn jemand einen Sklaven [oder eine Sklavin] kauft und vor Ablauf eines Monats die benu-Krankheit ihn [sie] befällt, soll er ihn [sie] dem Verkäufer zurückgeben und der Käufer das Silber, das er gezahlt hat, zurückerhalten.“ [90; 94; 193; 220;].

*Codex Hammurapi, Paragraph 278,
17. Jahrhundert v. Chr.*

Epilepsien gehören zu den ältesten geschichtlich überlieferten Erkrankungen und haben schon in vorchristlicher Zeit, ebenso wie in den folgenden Jahrzehnten, Wissenschaft und Gesellschaft beschäftigt und bewegt. (Mayer, 2011). Bereits in frühen Texten der Antike (religiöse Schriften, Gesetzessammlungen, Anleitungen, medizinische Abhandlungen) wird die Krankheit wiederholt erwähnt. Eine der ältesten schriftlichen historischen Verweise auf die Epilepsie findet sich im Codex Hammurapi, der im 17. Jahrhundert v. Chr. in Mesopotamien in Keilschrift gehauenen Gesetzesschrift des Königreiches Hammurapi, in dem von der sogenannten Benu-Krankheit (*bennu* = stürzen, fallen, Neigung zum Fallen) die Rede ist. (Schneble, 2003). Insbesondere der

„Große Anfall“ bzw. „Grand-Mal“, der auch heute noch das Bild der Epilepsie in der breiten Öffentlichkeit prägt, hat seit jeher die Menschen tief beeindruckt und der Erkrankung eine traurige Popularität, nicht selten einhergehend mit Vorurteilen, Mystifizierung und sozialer Ausgrenzung, eingebracht (de Boer et al., 2008; de Boer, 2010, Thomas & Nair, 2011). „Der Epilepsiekranke war dadurch gekennzeichnet, dass er immer wieder mit einem Schrei zu Boden stürzte, ohne Besinnung war, steif wurde, rhythmisch zuckte, dabei oft einnässte und / oder einkotete und schaumigen Speichel aus dem Mund stieß, der häufig (nämlich dann, wenn der Kranke sich zu Beginn des Anfalls - während der Versteifungsphase - auf die Zunge oder Wange gebissen hatte, blutig war.“ (Schneble, 2003). Es ist wohl nicht verwunderlich, dass dieses typischerweise mehrere Minuten andauernde, unerklärte, dramatische Schauspiel beim Beobachter Angst und Schrecken hervorrief. Das Wissen darüber, dass es auch „kleine Anfälle“ gibt, die so unscheinbar ablaufen können, dass sie höchstwahrscheinlich von einem Beobachter gar nicht wahrgenommen werden, kam erst deutlich später, im 19. / 20. Jahrhundert auf.

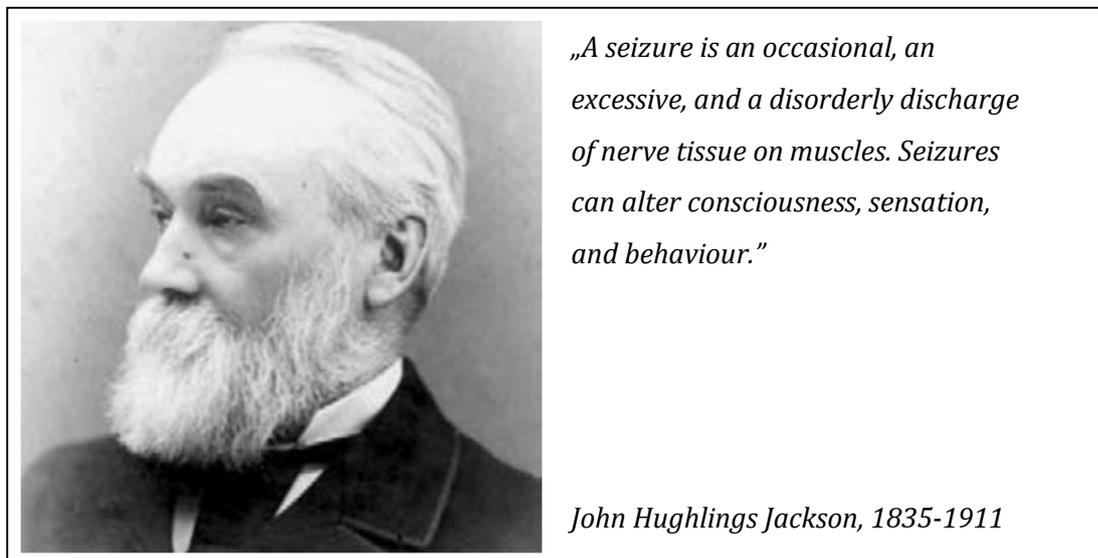
Das Konzept der Epilepsie hat sich über die Jahre hinweg erheblich verändert. Obwohl bereits Hippokrates (ca. 460 - 375 v. Chr.) organische Ursachen für die Epilepsie vermutete und sogar schon lokalisatorische Hinweise gab („In Wirklichkeit aber ist das Gehirn schuld an diesem Leiden...“), ging diese Erkenntnis im christlichen Mittelalter weitgehend verloren (Schneble, 2003). Da noch keine befriedigenden kausalen Erklärungen zur Entstehung epileptischer Anfälle zur Verfügung standen, entwickelten sich metaphysische, transzendente und zum Teil völlig irrationale Szenarien über den vermeintlichen Entstehungsprozess der Erkrankung (Mayer, 2010). Je nach vorherrschender Meinung, Religion und Medizinkonzept zu einer bestimmten Zeit an einem bestimmten Ort, wurde Epilepsie entweder als heilig oder als diabolisch betrachtet und die von der Krankheit betroffenen Menschen entweder als Auserwählte oder als vom Teufel Besessene (ILAE, 2003; de Boer, 2010). Dies hatte offenkundig Konsequenzen für die Einstellung und das Verhalten gegenüber Epilepsiekranken. Die vielfältigen Überzeugungen der Menschen in Bezug auf Epilepsie schlugen sich auch in den unzähligen Namen wieder, die in verschiedenen Epochen und Regionen mit der Krankheit in Verbindung gebracht wurden - beispielsweise „Nesjet“ als Bezeichnung in einem altägyptischen Papyrus, ausgedrückt durch die stumme Hieroglyphe „schlagender Mann“, die Feind, Dämon, Tod bedeutet, „Iblisia“ abgeleitet vom Namen eines bösen Geistes, von dem man im persischen Raum annahm, er könne einen Menschen mit Epilepsie behaften, „Morbus Lunaticus“ bzw. „Mondkrankheit“, weil ein

Zusammenhang zwischen dem Verlauf der Erkrankung und den Mondphasen vermutet wurde und man glaubte, dass Menschen, die gegen die Mondgöttin gesündigt haben, als Strafe mit Epilepsie belegt wurden, oder ‚*Morbus Sacer*‘, also ‚*heilige Krankheit*‘, was seit dem sechsten vorchristlichen Jahrhundert über mehrere Jahrhunderte hinweg ein gebräuchlicher Terminus war (Schneble, 1989; 2003; Magiorkinis et al., 2010; Mayer, 2011). Dementsprechend vielseitig und aus heutiger Sicht absurd erscheinend war auch die Behandlung der Epilepsie. Das Spektrum der vermeintlichen Kuren reichte vom Einsatz von Brechmitteln, Abführmitteln und Kräuterextrakten, über Gebete, Beschwörungsformeln und Exorzismus, bis hin zum Trinken von Gladiatorenblut, der Kauterisation (Wegbrennen / Verätzen von Gewebe) und der Trepanation, bei der der Schädel des Betroffenen kreisförmig aufgebohrt wurde, damit durch das Loch der böse Geist entweichen könne (Schneble, 2003; Magiorkinis et al., 2010). Im ‚*Malleus Maleficarium*‘, dem erstmals 1487 veröffentlichten Handbuch zur Hexenjagd - mit päpstlicher Befugnis von Heinrich Kramer und Jacob Sprenger geschrieben - wurde das Erleiden von Anfällen als ein Charakteristikum von Hexen identifiziert, was vielen an Epilepsie erkrankten Menschen Verfolgung und den Tod einbrachte (de Boer, 2010). Aufgrund der mancherorts bis ins 18. Jahrhundert vorherrschenden fälschlichen Überzeugung, Epilepsie sei ansteckend, wurde davor gewarnt mit Erkrankten von einem Teller zu essen, gemeinsam zu baden, oder sich auch nur mit ihnen zu unterhalten (ILAE, 2003).

Erst im späten 17. und 18. Jahrhundert begann in der westlichen Welt der Kampf gegen das Übernatürliche und Okkulte (de Boer, 2010). Durch die Ablehnung dämonischer Einflüsse als Erklärung für Erkrankungen, fand endlich Hippokrates Konzept der Epilepsie als eine Funktionsstörung des Gehirns Beachtung in Europa. Bis ins 19. Jahrhundert gab es in Deutschland noch keine spezialisierten Einrichtungen zur Behandlung epilepsiekranker Menschen. Wenn es nicht möglich war für den Erkrankten im familiären Rahmen zu sorgen, beispielsweise weil die Anfälle zu häufig bzw. schwerwiegend waren oder weil zusätzlich kognitive oder physiologische Defizite vorlagen, so wurden sie in ‚*Zuchthäusern*‘, ‚*Irrenanstalten*‘ oder in eine der damaligen Leprakolonien verwahrt (De Boer, 2010). Im Jahr 1855 wurde in Görlitz die weltweit erste Anstalt zur Behandlung von ‚*Epileptischen*‘ von Hermann Andreas Reimer, einem deutschen Arzt, eröffnet (Heintel, 1982). In den folgenden Jahren wurden auch in den Niederlanden, Frankreich und Großbritannien entsprechende Institutionen geschaffen, die meist geographisch isoliert gelegen waren, um die Gesellschaft nicht mit ihren Bewohnern zu konfrontieren (De Boer, 2010).

Dank des beachtlichen wissenschaftlichen und technologischen Fortschritts im späten 19. und 20. Jahrhundert, stehen inzwischen effektive Behandlungsoptionen für Epilepsie zur Verfügung und das Auftreten von Anfällen kann bei einem Großteil der Erkrankten effektiv verhindert oder zumindest in der Häufigkeit deutlich reduziert werden. Vor über 100 Jahren wurde die Internationale Liga gegen Epilepsie (International League Against Epilepsy, ILAE) gegründet, mit dem Ziel, die Lebensqualität aller Menschen mit Epilepsie sowie derer, die für sie sorgen, zu verbessern. In der Folgezeit wurde die Pathophysiologie der Epilepsie, einschließlich pharmakologischer und neurophysiologischer Aspekte, intensiv erforscht (De Boer, 2010; Hirose, 2013). Nichtsdestotrotz bestehen auch heute noch Missverständnisse und Vorurteile gegenüber Epilepsie und Erkrankte haben weiterhin mit psychosozialen Problemen zu kämpfen, insbesondere hinsichtlich zwischenmenschlicher Beziehungen und Erwerbstätigkeit (ILAE, 2003; De Boer, 2010).

3.1.2 Definition und Pathophysiologie der Epilepsie



Die Bezeichnung Epilepsie leitet sich ab vom griechischen Verb *epilambanein* (ἐπιλαμβάνω), was übersetzt werden kann als „gepackt sein“, „ergriffen sein“ oder „überraschendes überwältigt sein“ (ILAE, 2003). Epilepsie ist eine chronische Krankheit, die durch wiederholt auftretende Anfälle, die ihren Ursprung im Gehirn haben, gekennzeichnet ist. Im Folgenden wird zunächst der Aufbau und die Funktionsweise des Gehirns kurz skizziert, in Überleitung zu den pathologischen Prozessen, die

epileptischen Anfällen zugrunde liegen und den Kriterien, wann man beim Auftreten von Anfällen von einer Epilepsie spricht.

3.1.2.1 Aufbau und Funktionsweise des Gehirns

Das Gehirn (Cerebrum, Encephalon) ist der im Kopf gelegene Teil des Zentralnervensystems (ZNS) (Pinel & Pauli, 2012). Es besteht aus 100 - 150 Milliarden Nervenzellen (Neuronen). Jedes Neuron kann Verbindungen mit bis zu mehreren Tausend anderen Neuronen eingehen, sodass große neuronale Netzwerke entstehen. Die Hirnfunktion ist das Ergebnis der Interaktion stark vernetzter Neurone, wobei verschiedene Hirnregionen für verschiedene Funktionen von besonderer Relevanz sind (Lopes Da Silva et al., 2012; Gazzaniga et al., 2014). Das Gehirn ist durch mehrere Barrieren gegenüber der Außenwelt geschützt. Zusätzlich zum Schädelknochen ist es von drei schützenden Membranen, den drei Hirnhäuten (Meningen), umgeben. Außerdem ist es zum Schutz gegen Stöße und zur Gewichtsreduktion in Flüssigkeit (Cerebrospinalflüssigkeit, Liquor, CSF) eingebettet, die durch ein System aus Hohlräumen (Ventrikel) im ZNS zirkuliert und auch der Ausscheidung von Abfallstoffen ins Blut dient (Bear et al., 2012; Pinel & Pauli, 2012; siehe Abbildung 1).

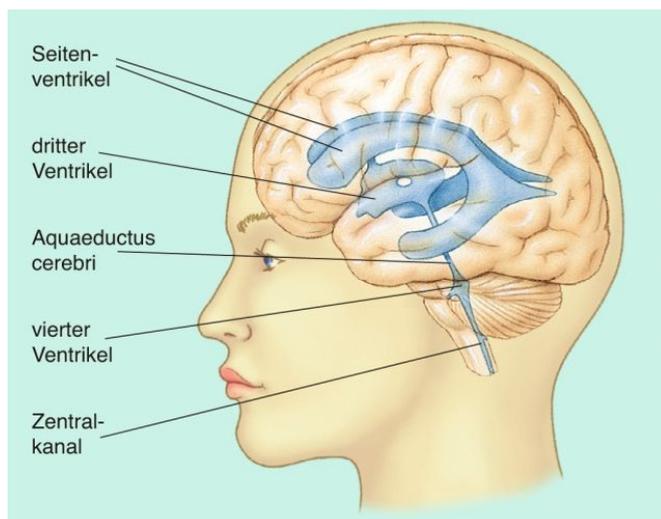


Abbildung 1: Die Ventrikel des Gehirns. Die Cerebrospinalflüssigkeit zirkuliert durch vier große, miteinander verbundene Kammern im Inneren des Gehirns. Pinel & Pauli, 2012.

Strukturell lässt sich das menschliche Gehirn in 3 Abschnitte unterteilen: das Vorderhirn (Proencephalon) - bestehend aus Großhirn (Telencephalon) und Zwischen-

hirn (Diencephalon) - das Mittelhirn (Mesencephalon), und das Rautenhirn (Rhombencephalon) - bestehend aus Hinterhirn (Metencephalon) und Medulla Oblongata (Myelencephalon) (Birbaumer & Schmidt, 2010). Das Großhirn ist der größte Abschnitt des menschlichen Gehirns und vermittelt die komplexesten Funktionen, wie Lernen, Sprechen, Problemlösen, hochdifferenzierte Sinneswahrnehmungen, Initiierung von Willkürbewegungen, und die Koordinierung komplexer Verhaltensweisen (Pinel & Pauli, 2012). Es ist bilateral symmetrisch aufgebaut und besteht aus zwei Hemisphären sowie den darunterliegenden subkortikalen Kernen. Die beiden Großhirnhemisphären sind nur durch die zerebralen Kommissuren - horizontal kreuzende Nervenfasern - miteinander verbunden (siehe Abbildung 2). Die größte zerebrale Kommissur ist das Corpus Callosum.

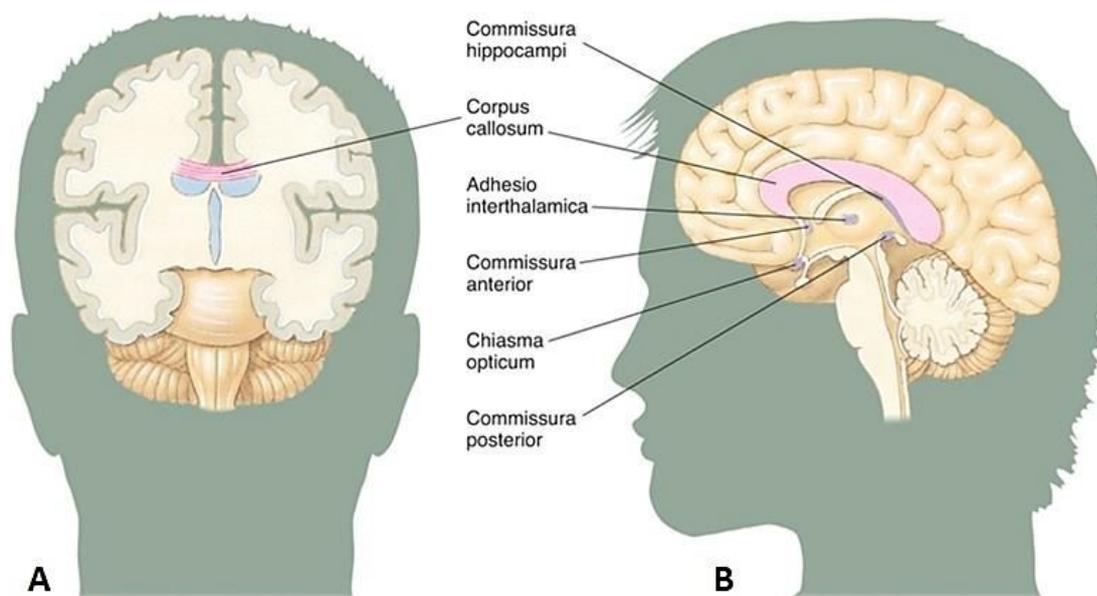


Abbildung 2: Die zerebralen Hemisphären und Kommissuren. (A) Frontalschnitt durch das menschliche Gehirn, der die grundsätzliche Zweiteilung des menschlichen Vorderhirns zeigt. (B) Medianschnitt des menschlichen Gehirns, der das Corpus Callosum und andere Kommissuren zeigt. Pinel & Pauli, 2012.

Die oberste Gewebeschicht des Großhirns (Großhirnrinde, Cortex) ist reich an Nervenzellkörpern und tief gefurcht zur Vergrößerung der Oberfläche. Der Cortex lässt sich grob in fünf bis sechs Lappen (Lobi) einteilen, die durch tiefere Spalten (Fissurae, Sulci) voneinander getrennt sind (Pinel & Pauli, 2012; Gazzaniga et al., 2014). Hiervon liegen vier an der Hirnoberfläche: Frontallappen, Parietallappen, Temporallappen, und Occipitallappen (siehe Abbildung 3). Der phylogenetisch jüngste Teil des Cortex wird

als Neocortex bezeichnet und zeichnet sich aus durch einen typischen Aufbau aus sechs histologisch differenzierbaren Schichten.

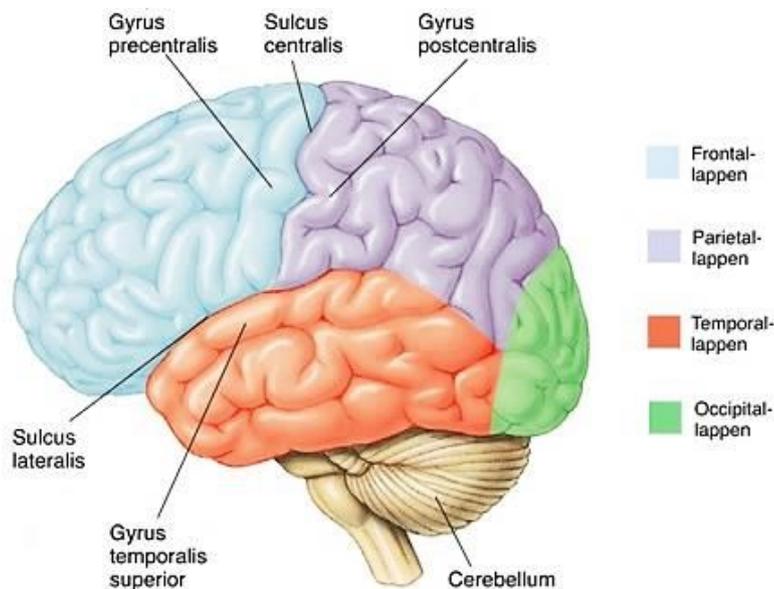


Abbildung 3: Die Gehirnlappen der zerebralen Hemisphären. Adaptiert nach Pinel & Pauli, 2012.

Die Informationsübertragung im Nervensystem erfolgt durch spannungsabhängige Änderungen im Membranpotential von Neuronen (Birbaumer & Schmidt, 2010; Pinel & Pauli, 2012). Im Ruhezustand ist das Zellinnere des Neurons im Vergleich zum Extrazellularraum negativ geladen. Der Unterschied in der elektrischen Ladung zwischen der Innen- und Außenseite des Neurons (Membranpotential) beträgt konstant etwa -70 mV und ergibt sich durch eine ungleiche Verteilung der Ionenarten auf beiden Seiten der Zellmembran, die durch passive (Semipermeabilität der Membran) und aktive Mechanismen (Ionenpumpen, Carrierproteine) aufrechterhalten wird. Chlorid (Cl^-) und Natriumionen (Na^+) sind stärker außerhalb des ruhenden Neurons konzentriert, Kaliumionen (K^+) und negativ geladene Proteine (Anionen) sind stärker im Innenraum konzentriert. Diese Potentialdifferenz über der Zellmembran eines Neurons im Ruhezustand wird als Ruhepotential bezeichnet und ist für die Funktionsfähigkeit des Nervensystems zwingend erforderlich (Bear et al., 2012).

Die Reizweiterleitung von einem Neuron zum nächsten erfolgt über Kontaktstellen zwischen den Zellen (Synapsen) und wird meist über die Freisetzung von chemischen Substanzen (Neurotransmitter) vermittelt. Die Neurotransmitter

binden an Rezeptoren in der Membran des nachfolgenden (postsynaptischen) Neurons, was die Öffnung von Ionenkanälen in der Zellmembran und hierdurch eine Änderung der Potentialdifferenz zur Folge hat. Wenn sich die Potentialdifferenz an der postsynaptischen Membran, ausgelöst durch ein angrenzendes Neuron, bis über einen bestimmten Schwellenwert hinaus verringert (etwa -60mV), kommt es zur Auslösung eines Aktionspotentials in der nachgeschalteten Zelle (Birbaumer & Schmidt, 2010; Pinel & Pauli, 2012). Die spannungsgesteuerten Natriumkanäle in der Zellmembran öffnen sich weit, was eine plötzliche, kurzzeitige Änderung des Membranpotentials auf etwa $+50\text{mV}$ bewirkt (siehe Abbildung 4). Anschließend kehrt die Potentialdifferenz durch die temporäre Öffnung der Kaliumkanäle und das Schließen der Natriumkanäle etwas langsamer zum Ruhepotential zurück. Ein solcher, durch den Übergang vom Ruhepotential ins Aktionspotential entstandener elektrischer Impuls, wird entlang der Nervenfortsätze (Axone) der Neurone schnell und gegebenenfalls über große Distanz weitergeleitet und ist die Basis der Informationsübermittlung im Nervensystem (Birbaumer & Schmidt, 2010, Bear et al, 2012).

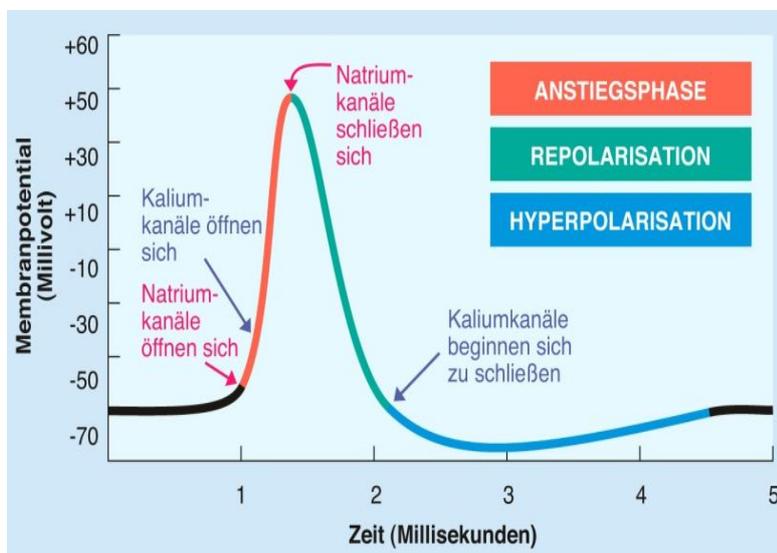


Abbildung 4: Das Aktionspotential. Während der Phasen des Aktionspotentials kommt es zum Öffnen und Schließen spannungsgesteuerter Natrium- und Kaliumkanäle. Pinel & Pauli, 2012.

Je nach Neurotransmitter und Rezeptor kann es an einer Synapse entweder zu einer aktivierenden (exzitatorischen) oder hemmenden (inhibitorischen) Wirkung auf das nachgeschaltete Neuron kommen (Pinel & Pauli, 2014). Exzitatorische Neurotransmitter lösen eine Depolarisation der Membran an der nachgeschalteten

Zelle aus, also eine Veränderung des Membranpotentials vom Ruhewert zu einem weniger negativen Wert (z.B. von -70 mV auf -67 mV). Hierdurch erhöht sich die Erregungsbereitschaft der nachgeschalteten Zelle. Inhibitorische Neurotransmitter lösen eine Hyperpolarisation der Membran der nachgeschalteten Zelle aus, also die Anhebung des Ruhepotentials auf einen noch negativeren Wert (z.B. von -70 mV auf -72 mV), was die Erregungsbereitschaft der nachgeschalteten Zelle reduziert. Der wichtigste exzitatorische Neurotransmitter im Zentralnervensystem ist Glutamat, der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter ist γ -Aminobuttersäure (GABA). Ob es zur Auslösung eines Aktionspotentials und somit zu einer neuronalen Entladung kommt, hängt von der Bilanz exzitatorischer und inhibitorischer Signale ab, die das Neuron über die Vielzahl seiner synaptischen Kontakte erhält. Die summierte elektrische Aktivität des Gehirns kann durch Aufzeichnung der Spannungsschwankungen an der Kopfoberfläche mittels Elektroenzephalographie (EEG) sichtbar gemacht werden.

3.1.2.2 Epilepsie: eine dynamische Erkrankung neuronaler Netzwerke

Epilepsie ist eine dynamische Erkrankung neuronaler Netzwerke und beruht auf einer Störung elektrochemischer Erregungsvorgänge im Gehirn (Lopes Da Silva et al., 2012). Ein epileptischer Anfall ist eine temporäre Störung der Hirnfunktion durch die plötzliche, übermäßige und gleichzeitige Entladung von zerebralen Neuronengruppen, was zu unwillkürlichen, beobachtbaren physiologischen und neurokognitiven Symptomen führt (Lee, 2010; Mayer, 2011; Stafstrom, 2014). Solche unkontrollierten neuronalen Entladungen können auftreten, wenn die Stabilisierungsmechanismen der Zellmembran von Neuronen gestört sind, beispielsweise durch eine abnorme Membranstruktur oder ein Ungleichgewicht zwischen den Einflüssen exzitatorischer und inhibitorischer Neurotransmitter (siehe Abbildung 5; Browne & Holmes, 2004; Stafstrom, 2014). Neben einer abnormen neuronalen Erregbarkeit (Hyperexzitabilität) spielt auch die Ausbildung abnormer übermäßiger Synchronisationsprozesse (Hypersynchronisation) in aberranten neuronalen Netzwerken eine Rolle für die Entstehung epileptischer Aktivität (Epileptogenese) (Schwartzkroin, 2012; Hirose, 2013). Die Ursache (Ätiologie) für die einer Epilepsie zugrunde liegenden pathologischen Veränderungen kann in einer genetischen Disposition oder in einer erworbenen hirnorganischen Schädigung liegen (Lukasio & Pitkänen, 2012; Schwartzkroin, 2012).

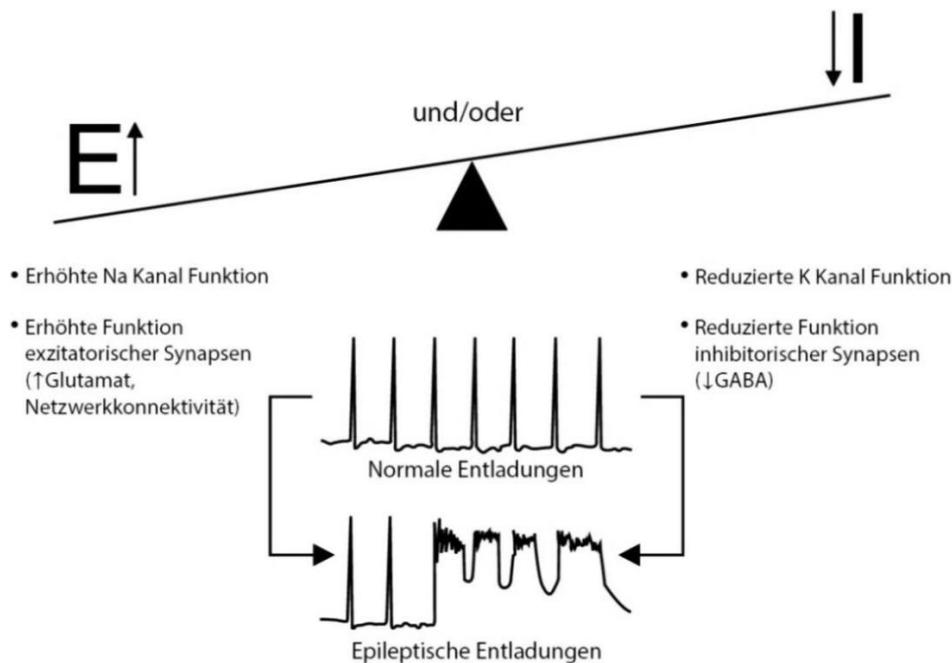


Abbildung 5: Vereinfachtes Schema der Anfallsentstehung. Epileptische Anfälle können durch erhöhte Exzitation (E), reduzierte Inhibition (I) oder beides entstehen. Na = Natrium, K = Kalium. Der untere Teil der Abbildung zeigt beispielhaft intrakranielle EEG Ableitungen von normalen und epileptischen Neuronen. Adaptiert nach Stafstrom, 2014.

Ein epileptischer Anfall dauert typischerweise zwischen wenigen Sekunden und mehreren Minuten (Lee, 2010). Die übermäßigen, hypersynchronen neuronalen Entladungen während eines Anfalls sind im EEG als Spitzen („spikes“), Spitze-Welle-Komplexe („spike-wave-complex“) und steile Wellen („sharp waves“) beobachtbar. Oft sind nicht nur ictal (während eines epileptischen Anfalls), sondern auch interiktal (zwischen den Anfällen) typische elektroenzephalographische Muster und / oder Asymmetrien der Hintergrundaktivität erkennbar (Eksioglu & Riviello, 2010). Prinzipiell kann jeder Mensch unter bestimmten Umständen einen epileptischen Anfall erleiden, beispielsweise im Kontext einer Meningitis, einer Vergiftung, bei Hypoglykämie oder ausgelöst durch ein äußeres Ereignis wie einen Stromschlag oder einen starken Schlag auf den Kopf (Stafstrom, 2014). Mehr als 5 % aller Menschen werden irgendwann in ihrem Leben einen Anfall erleiden ohne jedoch eine Epilepsie zu entwickeln. Anfälle, die durch eine erkennbare, in engem zeitlichen Zusammenhang stehende Ursache hervorgerufen wurden, werden als „Gelegenheitsanfälle“ bzw. „akute symptomatische Anfälle“ bezeichnet und führen nicht zur Diagnose einer Epilepsie, selbst wenn sie mehr als einmal aufgetreten sind (Sander, 2003). Nur dann, wenn die Anfälle unabhängig von einer akuten oder transienten Gehirnerkrankung / -verletzung

auftreten, gelten sie als Symptom einer Epilepsie (Mayer, 2011). Die ILAE definiert Epilepsie als eine medizinische Kondition, die durch das wiederholte (mindestens zweimalige) Auftreten von epileptischen Anfällen, die nicht durch eine unmittelbar vorangegangene, identifizierbare Ursache provoziert wurden, charakterisiert ist (Commission on Epidemiology and Prognosis, ILAE, 1993).

3.1.3 Epidemiologie der Epilepsie

Epilepsien gehören zu den häufigsten chronischen neurologischen Erkrankung und betreffen mit einer Prävalenz von 0,5 - 1 % in der Bevölkerung etwa 50 Millionen Menschen weltweit (de Boer et al., 2008; Romanelli et al., 2012, Ramey et al., 2014; Savage, 2014). Etwa 10,5 Millionen davon sind Kinder (Cataltepe & Jallo, 2010). Die Inzidenz pro Jahr liegt bei etwa 50 pro 100000 Menschen. Bezogen auf Deutschland ergibt sich eine Anzahl von jährlich über 30000 neu an Epilepsie erkrankten Personen.

Geographische Variation

Weltweite Prävalenz des Auftretens von Epilepsie innerhalb der Lebenszeit und aktiver Epilepsie.

- Industrieländer
- Entwicklungsländer (städtisch)
- Entwicklungsländer (ländlich)

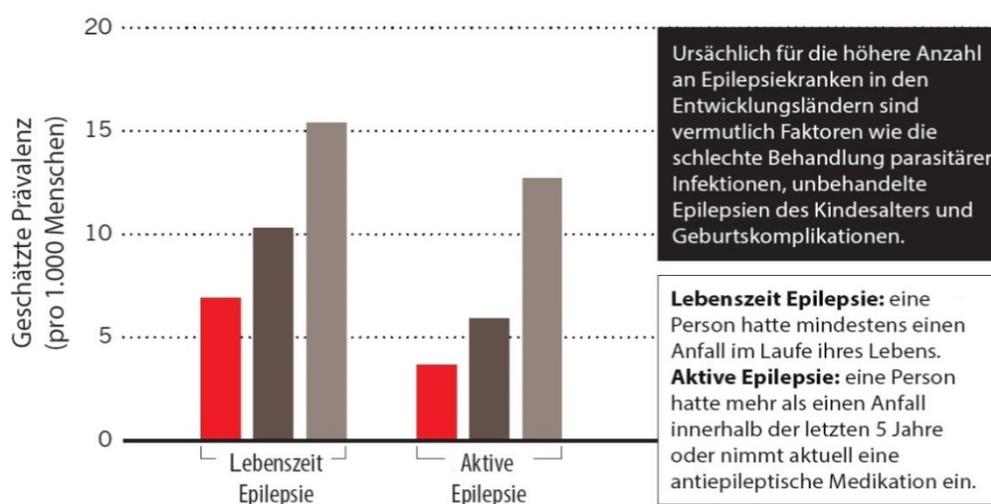


Abbildung 6: Geographische Verteilung der Prävalenz von Epilepsie. Epilepsie tritt häufiger in Entwicklungsländern als in Industrieländern und in ländlichen Regionen als in städtischen Regionen auf. Adaptiert nach Savage, 2014.

Die Inzidenz von Epilepsie ist, ebenso wie die Prävalenz, in ressourcenarmen Ländern (Median 68,7/100000) höher als in den Industrieländern (Median 43,4/100000), was

vermutlich mit dem vermehrten Vorliegen von mit Epilepsie assoziierten Risikofaktoren (z.B. Infektionen) in diesen Ländern im Zusammenhang steht (Kotsopoulos et al., 2002; Sander, 2003; Savage, 2014). Zudem tritt Epilepsie häufiger in ländlichen als in städtischen Regionen auf (siehe Abbildung 6). Das höchste Risiko für eine Neuerkrankung besteht in den Industrieländern im Alter von unter 2 Jahren und über 65 Jahren (Sander, 2003; Lee, 2010; Savage, 2014; siehe Abbildung 7). Epilepsie im Kindesalter steht häufig im Zusammenhang mit angeborenen, die Gehirnentwicklung betreffenden und / oder genetisch bedingten Konditionen. Schädel-Hirn-Traumata, Infektionen des ZNS und Tumore können in jedem Alter auftreten und zur Entwicklung einer Epilepsie führen. Die häufigste Ursache für das Auftreten von Epilepsie bei älteren Menschen sind zerebrovaskuläre Erkrankungen (Hauser, 1997; Kotsopoulos et al., 2002; Sander, 2003).

Gefahren im jungen und hohen Alter

In den Industrieländern tritt Epilepsie häufiger auf bei Kindern und älteren Menschen

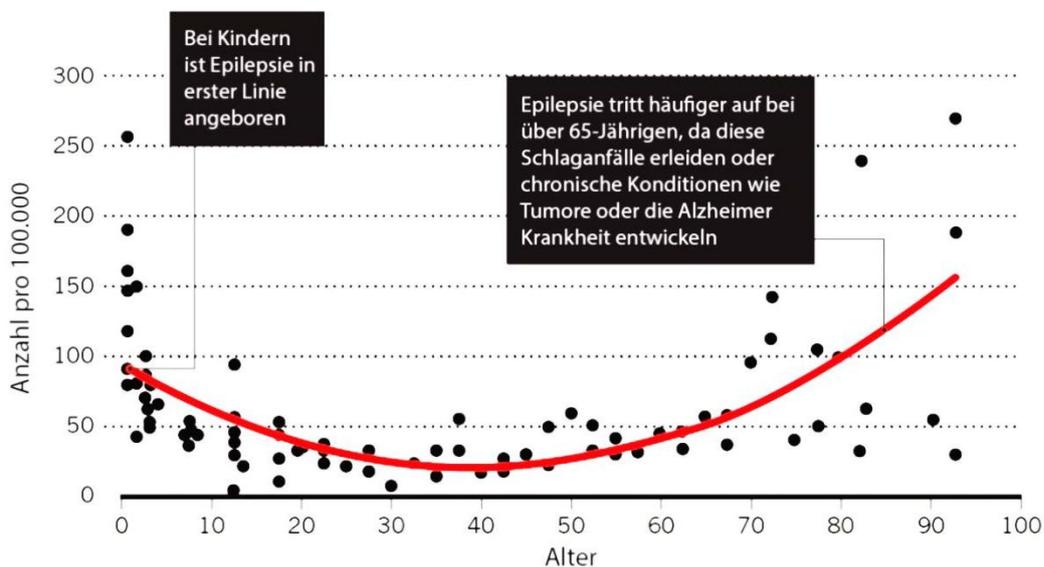


Abbildung 7: Inzidenz von Epilepsie über die Lebensspanne. In den Industrieländern ist das Risiko an Epilepsie zu erkranken besonders hoch für Kinder (< 2 Jahre) und ältere Menschen (> 65 Jahre). Adaptiert nach Savage, 2014.

Epilepsie führt nicht nur zu Problemen im täglichen Leben. Menschen mit Epilepsie haben auch trotz einer guten Prognose hinsichtlich der Anfallkontrolle eine bis zu dreifach erhöhte Mortalität verglichen mit der Gesamtbevölkerung (Sander, 2003; Forsgren et al., 2005). Bei Epilepsieformen, die mit besonders schweren und häufigen

Anfällen einhergehen und bei Patienten, die bereits seit der Geburt unter Epilepsie und neurologischen Defiziten leiden, ist das Risiko noch höher. Die meisten Faktoren, die als Ursache für die erhöhte Mortalität identifiziert wurden, stehen mit der die Epilepsie verursachenden, zugrundeliegenden Erkrankung im Zusammenhang. Pneumonie, zerebrovaskuläre Erkrankungen und neoplastische Erkrankungen (z.B. Hirntumore) sind die in diesem Zusammenhang am häufigsten berichteten Ursachen (Forsgren et al., 2005). Aber die erhöhte Mortalität von Epilepsiepatienten steht zum Teil auch im direkten Zusammenhang mit den Anfällen, beispielsweise bei Tod im Status epilepticus (siehe Kapitel 3.1.4), bei durch einen Anfall ausgelösten Unfällen oder Ertrinken, und im Falle von plötzlichem, unerwarteten Tod bei Epilepsie (SUDEP). Der genaue pathophysiologische Mechanismus des SUDEP ist weiterhin unbekannt, aber es ist davon auszugehen dass ein Bezug zu den Anfällen besteht (Nashef et al., 1996; Lathers et al., 1997).

3.1.4 Klassifikation der Epilepsien und epileptischen Syndrome

Epilepsie ist nicht eine einzelne Krankheit oder ein einzelnes Syndrom (Lee, 2010). Sie hat variable Manifestationen, vielfältige Ursachen und je nach Epilepsietyp kommen eine Reihe verschiedener Behandlungsoptionen in Frage (Miller & Goodkin, 2014). Der epileptische Anfall ist eine von vielen möglichen krankhaften Reaktionsformen des Gehirns (Mayer, 2010). Ätiologisch kann jede Art von pränataler, perinataler oder postnataler Hirnschädigung oder Funktionsstörung zum Auftreten von epileptischen Anfällen und ihren potentiellen neurokognitiven Begleitsymptomen führen. Dies hat zur Folge, dass es sich bei Epilepsiepatienten um ein sehr heterogenes Patientenkollektiv handelt, dessen Gemeinsamkeit in den zerebralen Krampfanfällen besteht, während sich die Patienten hinsichtlich Ätiologie, Pathogenese und Pathophysiologie ihrer Erkrankung mitunter erheblich voneinander unterscheiden (Stafstrom, 2014). Jede der verschiedenen medizinischen Konditionen, die einer Epilepsie zugrunde liegen können, ist assoziiert mit spezifischen Symptomen, Verläufen und Schweregraden (Engel et al., 2007). Eine genaue Diagnose der Art der Epilepsie und die Identifikation der zugrundeliegenden Erkrankung ist essenziell für die Behandlung, da nur dann, unter Berücksichtigung des natürlichen Erkrankungsverlaufs und der individuellen Prognose, geeignete Behandlungsoptionen ausgewählt und umgesetzt werden können (Lee, 2010).

Im Laufe der Zeit wurden verschiedene Konzepte vorgeschlagen, um Epilepsien und epileptische Anfälle zu klassifizieren (Mayer, 2010). Die Internationale Liga gegen Epilepsie hat erstmals 1981 und 1989 Klassifikationssysteme für Epilepsie und epileptische Syndrome vorgeschlagen (Commission on Classification and Terminology, ILAE, 1981; 1989). Traditionell werden epileptische Anfälle basierend auf den während des Anfalls beobachtbaren klinischen Symptomen (Anfallssemiologie) und den elektroenzephalographischen ictalen und interiktalen Manifestationen klassifiziert. Es wird unterschieden zwischen den folgenden Anfallstypen (Lee, 2010):

- **Partielle (fokale / lokalisierte) Anfälle:** abnorme neuronale epileptiforme Entladungen lokalisiert im zerebralen Cortex
- **Generalisierte Anfälle:** Abnorme Entladungen zerebraler Neuronen, die große Teile des Cortex bilateral vom Beginn des Anfalls bis zum Abklingen umfassen
- **Unklassifizierte epileptische Anfälle:** Anfälle die nicht als partiell oder generalisiert klassifiziert werden können, da entweder inadäquate bzw. inkomplette Daten vorliegen oder sie nicht klar einer der Kategorien zuzuordnen sind (z.B. einige neonatale Anfallstypen)
- **Prolongierte oder repetitive Anfälle (Status epilepticus):** Ein einzelner, lang andauernder Anfall oder eine Reihe von kurzen, unmittelbar aufeinander folgenden Anfällen mit nur kurzen dazwischenliegenden Intervallen

Partielle Anfälle sind dadurch charakterisiert, dass sie in einer umschriebenen zerebralen Region in einer Hemisphäre beginnen, also einen fokalen Anfallsursprung haben. Dies ist anhand der klinischen Symptome sowie der EEG Aktivität erkennbar (Lee, 2010). Partielle Anfälle entstehen im Neocortex oder im limbischen System, einem Schaltkreis phylogenetisch alter Anteile des Cortex und subkortikaler Strukturen, besonders häufig im Hippocampus (Mayer, 2011). Im Gegensatz zum fokalen Anfallsursprung bei partiellen Anfällen, zeichnen sich generalisierte Anfälle dadurch aus, dass sie in beiden zerebralen Hemisphären simultan beginnen und die epileptische Aktivität bereits zu Beginn des Anfalls (nahezu) das gesamte Gehirn umfasst (Lee, 2010; Mayer, 2011, Stafstrom, 2014). Generalisierte Anfälle entstehen wahrscheinlich tief im Gehirn in thalamokortikalen Netzwerken, aber auch kortikale Areale, insbesondere der Frontallappen, spielen eine Rolle für die Epileptogenese. (Duncan, 2005; Stafstrom, 2014). Es ist möglich, dass sich fokale epileptische Erregung

im Verlauf des Anfalls von der anfallsgenerierenden Region über synaptische und nicht-synaptische Mechanismen sowie die zerebralen Kommissuren auf andere kortikale und subkortikale Hirnareale ausbreitet (Wiese & Jallon, 2002; Stafstrom, 2014). Wenn sich die epileptischen Entladungen auf das gesamte Gehirn ausbreiten, spricht man von einem generalisierter Anfall aus einem partiellen Anfall heraus entwickelt, spricht man von einem partiellen Anfall mit sekundärer Generalisierung (Stafstrom, 2014). Jeder der Anfallstypen kann anhand der spezifischen Symptome zum Anfallshöhepunkt und im Anfallsverlauf noch in verschiedene Subtypen unterteilt werden (Lee, 2010). Abbildung 8 verdeutlicht schematisch auf koronaren Schnitten die Klassifizierung von Anfällen anhand des Anfallsursprungs und der Anfallsausbreitung.

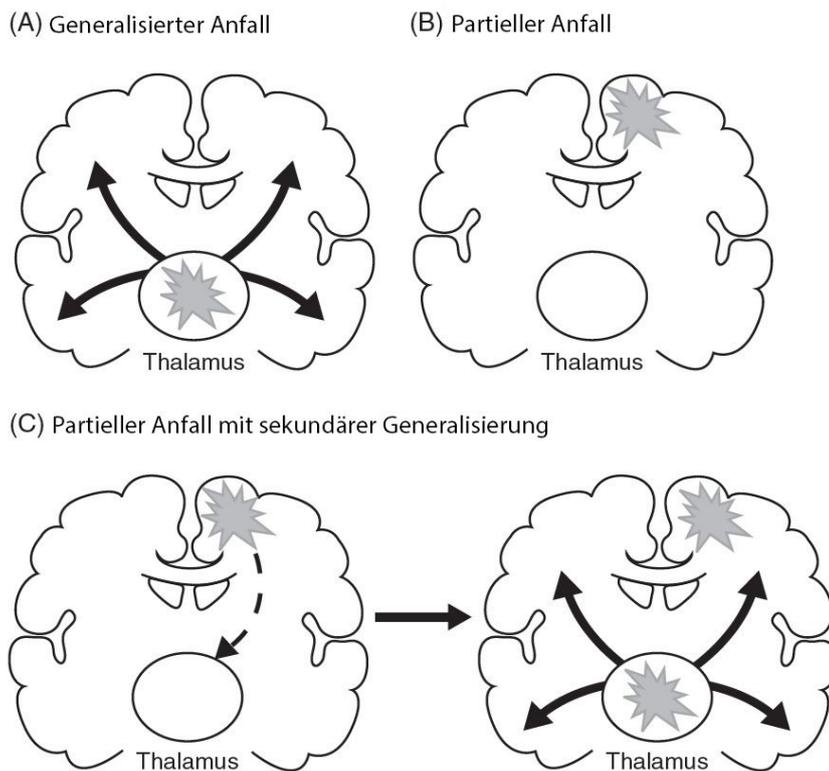


Abbildung 8: Anfallsursprung und Anfallsausbreitung. (A) Ein generalisierter Anfall beginnt tief im Gehirn (Thalamus) und breitet sich zu weitverteilten kortikalen Regionen aus (Pfeile). (B) Ein partieller Anfall beginnt fokal in einer Hirnregion (Stern) und kann sich zu nahegelegenen oder entfernten Regionen ausbreiten. (C) Ein partieller Anfall mit sekundärer Generalisierung beginnt fokal und breitet sich zunächst zum Thalamus (links), dann zu weitverteilten kortikalen Regionen aus (rechts). Adaptiert nach Stafstrom, 2014.

Entscheidend für die spezifische klinische Symptomatik des epileptischen Anfalls ist die Anzahl und Lokalisation der beteiligten Neuronen sowie deren Beteiligung an bestimmten Hirnleistungen (Mayer, 2010). Die klinische Manifestation entspricht der

funktionellen Relevanz der betroffenen Hirnregionen und spiegelt die spezifische hirnorganische oder hirnfunktionelle Irritation wider (Mayer, 2010; Stafstrom, 2014). Partielle Anfälle gehen, je nach kortikaler Lokalisation der epileptischen Aktivität, einher mit spezifischen motorischen, somatosensorischen, autonomen oder psychischen Symptomen (Lee, 2010). So kann es bei einem Anfallsfokus in motorischen Cortexregionen (Gyrus praecentralis) zu unwillkürlichen, rhythmischen Muskelkontraktionen (Kloni), Lähmungserscheinungen oder Spracharrest kommen (Lee, 2010). Bei einem Anfallsfokus in somatosensorischen Cortexregionen (Gyrus postcentralis) kann ein Kribbeln, Taubheit, oder das Gefühl von Nadelstichen an bestimmten Körperstellen entstehen. Ein Patient mit einem Anfallsfokus in visuellen Cortexarealen (Occipitallappen, Gyrus temporalis inferior) könnte im Anfall Lichtblitze, Funken, und statische oder bewegte farbige Zickzackmuster wahrnehmen, aber auch Gesichtsfeldausfälle, dunkle Flecken oder sogar komplett ausgebildete visuelle Halluzinationen und Illusionen sind möglich. Analog kann es bei einem Anfallsfokus in auditorischen Cortexarealen (Gyri temporales transversi, Gyrus temporalis superior) zu auditorischen Symptomen (z.B. Wahrnehmung eines Klingelns, Heulens, Brummens, komplette auditorische Halluzinationen und Illusionen), in olfaktorischen Cortexregionen (Gyrus parahippocampalis, Uncus) zu olfaktorischen Sensationen (z.B. unangenehme Gerüche) und in gustatorischen Cortexarealen (superiore Insula, Gyrus postcentralis) zu gustatorischen Sensationen (z.B. bitterer, scharfer, saurer, sehr süßer oder metallischer Geschmack) kommen. Partielle Anfälle können auch verschiedene autonome (z.B. Schmerzen, Atemnot, Völlegefühl, Erröten, Zittern, Schwitzen, Erweiterung der Pupillen, Tachykardie), psychoaffektive (z.B. Anspannung, Angst, Traurigkeit, Gefühl der Unwürdigkeit oder Irrealität, Depersonalisation, räumliche und zeitliche Desorientierung), aphasische (Stummheit, Dysarthrie, stockende Sprache, Paraphasien, eingeschränktes Sprachverständnis) und dysmnestische Symptome (Déjà-vu, Jamais-Vu, iktale Amnesie) mit sich bringen (Adriola & Lopez, 1988; Gloor, 1990; Kellinghaus et al., 2006, Palmiini et al., 1992; Butler et al., 2007). Noch nicht alle dieser Symptome konnten lokalisatorisch eindeutig bestimmten Gehirnregionen zugeordnet werden (Lee, 2010).

Innerhalb der Kategorie der partiellen Anfälle wird zwischen einfach partiellen und komplex partiellen Anfällen unterschieden. Ausschlaggebend für die Unterteilung ist primär, ob es während des Anfalls zu einer Beeinträchtigung des Bewusstseins (Wahrnehmung und Reaktionsfähigkeit) kommt. Bei einem komplex partiellen Anfall ist, im Gegensatz zu einem einfach partiellen Anfall, das Bewusstsein eingeschränkt,

was sich in verminderter Reagibilität und Wahrnehmung der Umgebung während des Anfalls äußert (Lee, 2010). Die Bewusstseins Einschränkung kann entweder bereits zu Beginn des Anfalls bestehen oder erst im Verlauf auftreten, falls der Anfall als einfach partieller Anfall beginnt und sich zu einem komplex partiellen oder generalisierten Anfall entwickelt. 56 - 70 % der Patienten mit komplex partiellen Anfällen berichten über sogenannte Auren (Sirven et al., 1996; Sperling & O'Connor, 1990). Eine Aura ist ein einfach partieller Anfall, der einem komplex partiellen Anfall vorangeht und den Patienten ‚warnt‘, dass ein größerer Anfall bald erfolgen wird. Je nach Lokalisation des Anfallsfokus kann es während einer solchen frühen Manifestation des Anfalles zu den mit einem einfach partiellen Anfall in der jeweiligen Gehirnregion assoziierten spezifischen motorischen, somatosensorischen, autonomen und psychischen Symptomen kommen. Auren treten meist wenige Minuten bis Sekunden vor Einsetzen eines schwerwiegenderen Anfalles auf. Nach der Aura breitet sich die Anfallsaktivität auf größere Bereiche des Gehirns aus, wodurch es zu der für einen komplex partiellen Anfall charakteristischen Bewusstseins Einschränkung kommt (Lee, 2010).

Da bei generalisierten Anfällen die epileptische Aktivität bereits zu Beginn (nahezu) das gesamte Gehirn umfasst, zeigen sich die initialen klinischen Symptome auf beiden Körperseiten gleichzeitig und das Bewusstsein ist meist schon sehr früh im Verlauf des Anfalls eingeschränkt bzw. aufgehoben (Lee, 2010). Elektroenzephalographisch zeigen sich bilateral synchrone Spike-Wave Entladungen weitverteilt über beide Hemisphären, die im Einklang stehen mit den klinischen Symptomen (Lee, 2010; Stafstrom, 2014). Generalisierte Anfälle können konvulsiv oder non-konvulsiv sein und variieren deutlich in Bezug auf den Schweregrad (Lee, 2010). Eine so weitverteilte epileptische Aktivität kann sich, wie bei einem Absence Anfall, nur in einer kurzzeitigen, oft unbemerkten Beeinträchtigung der Reaktionsfähigkeit verbunden mit starrem, leerem Blick manifestieren, oder aber, wie bei einem generalisierten tonisch-klonischen Anfall, zu ausgeprägten Konvulsionen mit ruckartigen, zuckenden Bewegungen aller Extremitäten verbunden mit Haltungs- und Bewusstseinsverlust führen (Stafstrom, 2014). Generalisierte tonisch-klonische Anfälle wurden früher als ‚Grand Mal‘ Anfälle bezeichnet und sind, wie bereits beim historischen Rückblick erwähnt, die extremste und bekannteste Art epileptischer Anfälle (Lee, 2010). Sie beginnen meist plötzlich mit Bewusstseinsverlust, Tonuserhöhung und Sturz (tonische Phase). Eventuell erfolgt durch das Auspressen der Luft aus den Lungen durch den verkrampften Kehlkopf ein unschöner Laut, der sog. ‚Initialschrei‘. Auch die Atemmuskulatur verkrampft, was zu stockender Atmung führt, und die Tonuserhöhung

ist oft von einem Zittern überlagert. Die tonische Phase wird nach und nach abgelöst von beidseitigen Kloni. In dieser tonisch-klonischen Phase kann Speichel austreten, ein Zungen- oder Wangenbiss erfolgen und eine Veränderung der Gesichtsfarbe (blass, rot, bläulich) eintreten. Der Anfall endet mit einer Phase völliger Erschlaffung und tiefer Bewusstlosigkeit ohne Reaktion auf äußere Reize. In dieser Phase kommt es meist zu einer sehr tiefen, geräuschvollen Atmung zum Ausgleich des zuvor erlittenen Sauerstoffverlustes, und eventuell zum Einnässen. Im Anschluss kann es sein, dass der Patient einschläft oder aber allmählich wieder zu sich kommt, wobei Verwirrtheit, Orientierungslosigkeit und Agitiertheit bis hin zu aggressivem Verhalten auftreten können (Mayer, 2011).

In Abhängigkeit von der jeweiligen motorischen Manifestation werden neben generalisierten tonisch-klonischen Anfällen verschiedene weitere Arten von generalisierten Anfällen unterschieden, darunter rein tonische Anfälle (rasche bis blitzartige, beidseitige muskuläre Verkrampfung), myoklonische Anfälle (plötzliche symmetrische Muskelzuckungen meist in Oberkörper und Armen; bei leichter Ausprägung nur Blinzeln der Augenlider oder Nicken des Kopfes), und atonische Anfälle (plötzlicher Verlust des Muskeltonus, je nach Ausprägung nur Absinken des Kopfes bis hin zu Sturz) (Mayer, 2011). Partielle Anfälle, die sich zu generalisierten tonisch-klonischen Anfällen entwickeln, können entweder als einfach partielle oder komplex partielle Anfälle beginnen (Lee, 2010). Beispielsweise kann ein Anfall, der im linken Motorcortex entsteht und rhythmische Zuckungen der rechten oberen Extremitäten bewirkt, durch Ausbreitung der epileptischen Aktivität auf andere Hirnregionen zu einem sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfall werden.

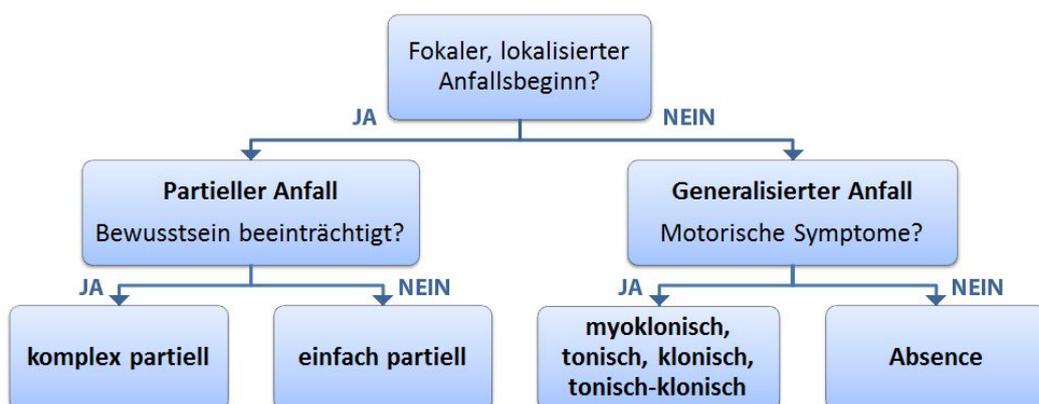


Abbildung 9: Diagnostischer Entscheidungsbaum. Entscheidungskriterien für die Klassifikation epileptischer Anfälle nach dem traditionellen Klassifikationsschema. Adaptiert nach Lee, 2010.

Abbildung 9 zeigt in einer graphischen Kurzübersicht die diagnostischen Entscheidungskriterien entsprechend des traditionellen Klassifikationsmodells für epileptische Anfälle. Obwohl dieses Klassifikationsschema bereits 1981 definiert wurde, ist es nach wie vor das weltweit am häufigsten eingesetzte Klassifikationsmodell (Lee, 2010). Um die Diagnose und Behandlung von Epilepsie weiter zu verbessern, hat die ILAE 1989 ein neueres Klassifikationsschema publiziert, das nicht nur die Anfallssemiologie und EEG Muster berücksichtigt, sondern auf Epilepsiesyndromen basiert (Commission on Classification and Terminology, ILAE, 1989). Unter einem Epilepsiesyndrom versteht man die Kombination relevanter klinischer Charakteristika, die konsistent gemeinsam mit epileptischen Anfällen als primäre Manifestation auftreten (Stafstrom, 2014). Hierzu gehören neben der Art der Anfälle auch die Ätiologie, das Alter bei Anfallsbeginn, den Anfällen vorangehende Faktoren, genetische Aspekte, der natürliche Verlauf, die Prognose und das Ansprechen auf die antikonvulsive Medikation. Da der gleiche Anfallstyp bei verschiedenen Epilepsiesyndromen vorkommen kann und bei einem Epilepsiesyndrom unterschiedliche Anfallstypen auftreten können, hat eine rein am Anfallstyp orientierte Diagnose nur begrenzt therapeutische und prognostische Relevanz (Mayer, 2011). Durch die Berücksichtigung weiterer Variablen im Rahmen der auf Epilepsiesyndromen basierten Klassifikation, können verschiedene Epilepsieformen spezifischer differenziert und gezielter behandelt werden (Mayer, 2011).

Eine wesentliche Rolle bei der Klassifizierung der Epilepsiesyndrome spielt die Frage, ob die Ätiologie bekannt ist. Wenn eine Gehirnläsion besteht, von der vermutet wird, dass sie ursächlich für die epileptischen Anfälle ist, spricht man von einer ‚*symptomatischen Epilepsie*‘. Falls trotz umfassender neurologischer und radiologischer Untersuchung keine Ursache für die Epilepsie identifiziert werden konnte und von einer genetischen Verursachung auszugehen ist, wird sie als ‚*idiopathische Epilepsie*‘ bezeichnet. Bei einer ‚*kryptogenen Epilepsie*‘ wird vermutet, dass eine Gehirnpathologie vorliegt und ursächlich für die Epilepsie ist, obwohl diese unter Nutzung der vorhandenen diagnostischen Techniken nicht nachgewiesen werden konnte (Lee, 2010). In der Praxis ist kryptogene Epilepsie fast immer verursacht durch kortikale Hirnfehlbildungen, die pränatal im Zuge der Embryonalentwicklung entstanden sind. Kryptogene Epilepsien basieren also meist auf einer angeborenen Hirnentwicklungsstörung, symptomatische Epilepsien auf einer erworbenen, peri- oder postnatal entstandenen Gehirnläsion, und idiopathische Epilepsien sind meist genetisch verursacht. Die vielen verschiedenen Epilepsiesyndrome sind zusammenfassend aufgeführt in Tabelle 1.

Tabelle 1: Klassifikation der Epilepsien und epileptischen Syndrome entsprechend der Commission on Classification and Terminology, International League Against Epilepsy (1989). Adaptiert nach Mayer, 2011.

Klassifikation der Epilepsien und epileptischen Syndrome
<p>1. Lokalisationsbezogene (lokal, fokal, partiell) Epilepsien und Syndrome</p> <p>1.1 Idiopathisch (mit altersabhängigem Beginn)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Benigne Epilepsie im Kindesalter mit zentro-temporalem Spike-Fokus • Epilepsie im Kindesalter mit okzipitalen Anfällen • Primäre Leseepilepsie <p>1.2. Symptomatisch</p> <ul style="list-style-type: none"> • Temporallappenepilepsie • Frontallappenepilepsie • Parietallappenepilepsie • Okzipitallappenepilepsie • Chronisch progressive Epilepsie partialis continua • Syndrome, die durch spezifische Anfallsauslösung charakterisiert sind <p>1.3 Kryptogen</p> <p>2. Generalisierte Epilepsien und Syndrome</p> <p>2.1 Idiopathisch (mit altersabhängigem Beginn)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Benigne neonatale familiäre Krampfanfälle • Benigne neonatale Krampfanfälle • Benigne myoklonische Epilepsie beim Kleinkind • Absencen im Kindesalter • Absencen bei Jugendlichen • Myoklonische Epilepsie bei Jugendlichen • Epilepsie mit Aufwach-Grand-Mal • Andere generalisierte idiopathische Epilepsien • Epilepsien mit Anfallsauslösung durch spezielle Aktivierungsformen <p>2.2 Kryptogen oder symptomatisch</p> <ul style="list-style-type: none"> • West-Syndrom • Lennox-Gastaut-Syndrom • Epilepsie mit myoklonisch-astatischen Anfällen • Epilepsie mit myoklonischen Absencen <p>2.3. Symptomatisch</p> <p>2.3.1 Unspezifische Ätiologie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frühe myoklonische Enzephalopathie • Früh-infantile epileptische Enzephalopathie mit intermittierenden Entladungssalven • Andere symptomatische generalisierte Epilepsien <p>2.3.2 Spezifische Syndrome</p> <ul style="list-style-type: none"> • Epileptische Anfälle als Komplikation anderer Krankheiten <p>3. Epilepsien und Syndrome, die weder als fokal noch als generalisiert einzuordnen sind</p> <p>3.1 Mit sowohl generalisierten als auch fokalen Anfällen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krämpfe bei Neugeborenen • Schwere myoklonische Epilepsie bei Kleinkindern • Epilepsie mit kontinuierlichen Spike-Wave-Potenzialen während des Schlafens • Erworbene epileptische Aphasie • Andere nicht einzuordnende Epilepsien <p>3.2 Epilepsien ohne eindeutige generalisierte oder fokale Zeichen</p> <p>4. Spezielle Syndrome</p> <p>4.1. Gelegenheitsanfälle („situation-related seizures“)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fieberkrämpfe • Anfälle nur infolge akuter metabolischer oder toxischer Ursachen

Inzwischen wurden seitens der ILAE weitere neue Klassifikationssysteme publiziert, aber diese werden noch kontrovers diskutiert und sind noch nicht gemeinhin akzeptiert (Hirose, 2013). Unter anderem wurde der Term *„komplex partiell“* ersetzt durch *„fokal dyskognitiv“*, zur Beschreibung von Anfällen, deren primäres Merkmal die gestörte Kognition ist, und der Term *„sekundär generalisierter Anfall“* durch *„fokaler Anfall, der sich zu einem bilateral konvulsiven Anfall entwickelt“*. Die Ätiologie wird nach dem neusten Organisationsschema in fünf Kategorien unterteilt: genetisch, strukturell, metabolisch, immunologisch und unbekannt (Muro & Connolly, 2014).

3.2 Behandlung der Epilepsie

In diesem Kapitel werden die verschiedenen medikamentösen und neurochirurgischen Optionen zur Behandlung von Epilepsie besprochen. Zudem wird die Funktion der Neuropsychologie in der Behandlung von Patienten mit Epilepsie thematisiert.

3.2.1 Antiepileptische Pharmakotherapie

Effektive pharmakologische Behandlungsoptionen für Epilepsie sind verfügbar seit der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts als die antikonvulsive Wirkung der Bromide erkannt worden war (Mohanraj & Brodie, 2006). Bis zur Mitte der 1990er Jahre waren sechs Antikonvulsiva (Antiepileptika; antiepileptic drugs; AED) weitverbreitet im Gebrauch: *Phenytoin*, *Carbamazepin*, *Valproinsäure*, *Ethosuximid*, *Primidon* und *Phenobarbital* (Lee, 2010). Die Anzahl der Antikonvulsiva hat stetig zugenommen im Verlauf des 20. Jahrhunderts, wobei die meisten Medikamente mehr oder weniger durch glücklichen Zufall entdeckt wurden (Mohanraj & Brodie, 2006). In den späten 1990er Jahren wurden neun neue antikonvulsiv wirksame, chemische Substanzen mit neuen Wirkmechanismen zum pharmakologischen Behandlungsrepertoire hinzugefügt: *Gabapentin*, *Lamotrigin*, *Levetiracetam*, *Oxcarbazepin*, *Tiagabin*, *Topiramate*, *Zonisamid*, *Vigabatrin*, und *Felbamat* (Mohanraj & Brodie, 2006; Lee, 2010). Im selben Zeitraum wurden wesentliche Fortschritte bezüglich unseres Wissens über den natürlichen Krankheitsverlauf und die Prognose bei Epilepsie gemacht. Heute steht eine Vielzahl antiepileptisch wirksamer Pharmaka mit unterschiedlichen Indikationen für die Behandlung von Epilepsiepatienten zur Verfügung.

Bevor eine pharmakologische Behandlung initiiert wird, sollte sichergestellt werden, dass der Patient tatsächlich unter einer Epilepsie leidet, d.h. nicht-epileptische Anfälle und Gelegenheitsanfälle müssen ausgeschlossen werden (Mayer, 2011). Als nicht-epileptische Anfälle werden paroxysmale (anfallsartige) Ereignisse bezeichnet, die wie ein epileptischer Anfall aussehen, aber tatsächlich nicht durch eine Epilepsie verursacht werden (Lee, 2010). Differentialdiagnostisch sind insbesondere Anfälle, die bedingt durch eine andere organische Erkrankung entstehen und psychogene Anfälle zu bedenken. Beispielsweise kann es im Rahmen von kardiologischen Erkrankungen oder metabolischen Störungen (Hypoglykämie, Hyponatriämie) zu nicht-epileptischen Anfällen kommen. Auch bei Migräne und verschiedenen organisch bedingten Schlafstörungen (z.B. Narkolepsie) können Symptome auftreten, die leicht als

epileptische Anfälle missinterpretiert werden können. Psychogene Anfälle sind verursacht durch psychologische Konflikte oder aktuelle stressvolle Erfahrungen wie Tod oder Scheidung und treten häufig im Zusammenhang mit einer Geschichte von sexueller oder physischer Misshandlung in der Kindheit oder Jugend und im Rahmen von psychischen Störungen wie Depression, histrionischer Persönlichkeitsstörung und dissoziativen Störungen auf. Zwischen 20 % und 30 % aller Patienten mit nicht-epileptischen Anfällen erhalten fälschlicherweise die Diagnose Epilepsie, was oft zu jahrelanger Falschbehandlung mit Antikonvulsiva führt, ohne dass die zugrundeliegende Erkrankung adäquat behandelt wird (Gates, 2000). Zudem ist zu bedenken, dass viele Menschen, die einmal einen epileptischen Anfall erlitten haben nie wieder einen weiteren Anfall haben werden, insbesondere wenn die neurologische Untersuchung einschließlich EEG und Magnetresonanztomographie (MRT) unauffällig war. Das Risiko, dass ein ansonsten gesundes Kind, das einmalig einen generalisierten tonisch-klonischen Anfall erlitten hat, einen weiteren Anfall erleiden wird, beträgt nur etwa 15 %. Bei auffälligem EEG oder MRT erhöht sich das Risiko jedoch auf mehr als 50 %, und bei Patienten, die einmalig einen partiellen Anfall erlitten haben, liegt das Risiko für ein Wiederauftreten bei über 75 % (Hauser et al., 1982). Nach zwei unprovokierten epileptischen Anfällen beträgt das Risiko für ein erneutes Auftreten von Anfällen 80 - 90 % (Camfield & Camfield, 1997).

Antikonvulsiva nehmen Einfluss auf die exzitatorische und inhibitorische synaptische Transmission und modulieren dadurch auch Regulationsprozesse, auf denen andere Körperfunktionen sowie kognitive Funktionen beruhen (Mayer, 2011). Hierbei kommt es, wie auch bei anderen Pharmaka, zum Auftreten von Nebenwirkungen (Loring et al., 2007; Eddie et al., 2011; Bainbridge & Oh, 2014). Zu den häufigsten Nebenwirkungen von Antikonvulsiva gehören Sedierung, undeutliche Sprache, Unruhe, Ungeschicklichkeit, Benommenheit, Übelkeit und ungünstige kognitive sowie behaviorale Effekte (Lee, 2010). Außerdem kann es bei der Einnahme spezifischer Antikonvulsiva zu Gewichtszunahme, Doppeltsehen, Hyperaktivität, Reizbarkeit, Schlafstörungen und Stimmungsschwankungen kommen. Die häufigsten kognitiven Nebenwirkungen sind Aufmerksamkeits- und Konzentrations-schwierigkeiten, Lernprobleme und psychomotorische Verlangsamung (Lee 2010; Mayer, 2011). Bei Kindern können die negativen kognitiven Auswirkungen von Antikonvulsiva besonders ausgeprägt sein (Boshuisen et al., 2015). Das Risiko für neurokognitive Nebenwirkungen wächst mit der Zahl der verordneten Antikonvulsiva und deren Dosis (Mayer, 2011). Unter der Einnahme von Antikonvulsiva können auch

ernstzunehmende medizinische Konditionen wie Leberschäden, hämatologische Erkrankungen (Aplastische Anämie) und schwerwiegende Hautausschläge auftreten (Lee, 2010). Die neueren Präparate sind - mit Ausnahme von Felbamat - hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils sicherer und werden besser vertragen als die älteren Antikonvulsiva (Nadkarni et al., 2005; Loring et al., 2007; Lee, 2010). In der Regel sind die Nebenwirkungen von Antikonvulsiva reversibel und können kurzfristig durch die Abdosierung oder Veränderung der antiepileptischen Therapie begrenzt werden. Es wurden jedoch im Zusammenhang mit bestimmten Antikonvulsiva auch irreversible medizinische, kognitive oder behaviorale Veränderungen beobachtet (Mayer, 2011). In jedem Fall sollten die Risiken einer Behandlung mit Antikonvulsiva vor Behandlungsbeginn gegenüber dem Risiko von Anfällen für den individuellen Patienten unter den jeweils gegebenen spezifischen Konditionen abgewogen werden (Lee, 2010).

Die Wahl des Antikonvulsivums hängt wesentlich von der Art der Anfälle bzw. dem vorliegenden Epilepsiesyndrom ab (Mayer, 2011; Miller & Goodkin, 2014). Kenntnisse bezüglich der pathophysiologischen Mechanismen von Anfällen und Epilepsie sind hilfreich bei der Auswahl des am besten geeigneten Wirkstoffes (Stafstrom, 2014). Viele Antikonvulsiva wirken auf spezifische zelluläre oder molekulare Ziele. Beispielsweise verstärken Benzodiazepine und Phenobarbital die Funktion des inhibitorischen Neurotransmitters GABA. Andere Antiepileptika, darunter Carbamazepin, Phenytoin und Zonisamid, reduzieren die repetitive neuronale Aktivität durch ihre Wirkung auf die Natrium-Kanal-Funktion. Wiederum andere, z.B. Topiramate und Valporinsäure, wirken an multiplen Zielorten. Idealerweise sollte ein Antikonvulsivum gewählt werden, das eine spezifische Wirkung bei dem jeweils vorliegenden Epilepsiesyndrom hat. Beispielsweise ist Ethosuximid gut geeignet zur Behandlung von Absencen, da es einen bestimmten Calcium-Kanal-Subtyp blockiert, welcher den für die Absence-Epilepsie typischen rhythmischen, reziproken epileptischen Entladungen von neokortikalen und thalamischen Neuronen zugrunde liegt. Eine Empfehlung zur Auswahl der verschiedenen Antikonvulsiva bei Behandlung verschiedener Anfallstypen und Epilepsiesyndrome wurde publiziert von Siddhartha Nadkarni, Neurologe am Epilepsiezentrum der Universität New York (Nadkarni et al., 2005).

Neben der vermuteten Wirksamkeit des Pharmakons bei dem vorliegenden Anfallstyp bzw. Epilepsiesyndrom und den spezifischen Nebenwirkungen und Risiken spielen auch Interaktionen mit anderen Medikamenten und eine mögliche Wirkung auf komorbide Konditionen eine Rolle für die Wahl des Antikonvulsivums (Lee, 2010). Für

Patienten, die zusätzlich unter Migräne oder Übergewicht leiden, kann Topiramat besonders nützlich sein. Bei Patienten, die zusätzliche andere Medikamente einnehmen, kann die Behandlung mit Gabapentin, Pregabalin, Vigabatrin, oder Levetiracetam vorteilhaft sein, da diese Substanzen die geringsten Interaktionseffekte in Bezug auf die Wirkung anderer Medikamenten aufweisen. Lamotrigin, Levetiracetam und Gabapentin haben nur geringe kognitive Nebenwirkungen im Vergleich zu anderen Antikonvulsiva (Lee, 2010; Bainbridge & Oh, 2014; Patsalos, 2014). Die pharmakologische Behandlung der Epilepsie sollte mit einem einzelnen Antikonvulsivum in Monotherapie begonnen werden, da dies eine bessere Zuordnung von Wirksamkeit und Nebenwirkungen erlaubt und auch hinsichtlich der Compliance günstiger ist (Mayer, 2011). Bei Nichtansprechen auf das Antikonvulsivum oder dem Auftreten gravierender Nebenwirkungen kann auf eine andere Substanz gewechselt werden oder alternativ eine weitere Substanz in Kombination zur ersten verabreicht werden (Kombinationstherapie). Bevor ein Wechsel in der pharmakologischen Therapie erfolgt, sollte jedes Medikament in Monotherapie bis an die Nebenwirkungsgrenze ausdosiert werden. Während der antiepileptischen Behandlung sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen indiziert, einschließlich internistisch-neurologischer Untersuchung, EEG, Laboruntersuchungen und der Überprüfung neuropsychologischer Funktionen (Ernst & Steinhoff, 2008). Nach drei bis fünfjähriger Anfallsfreiheit bei (weitgehend) saniertem EEG, kann über eine Beendigung der Pharmakotherapie nachgedacht werden (Mayer, 2011).

Etwa 65 % der neu diagnostizierten Epilepsiepatienten sprechen gut auf die antiepileptische Medikation an. Bei etwa 35 % der Patienten jedoch lässt sich die Epilepsie durch die Einnahme von Antikonvulsiva nicht effektiv kontrollieren (Kwan & Brodie, 2000). Durch die Einführung besser verträglicher und interaktionarmer Antikonvulsiva konnten zwar die medikamentösen Behandlungsoptionen verbessert werden, aber auch die Behandlung mit neueren Präparaten führt bei einem Teil der Patienten nicht zu einer zufriedenstellenden Anfallskontrolle, denn sie haben insbesondere bei therapieschwierigen Epilepsien keine signifikant höhere Wirksamkeit (Schulze-Bonhage, 2010, Mayer, 2011; Kwan et al., 2012, Engel et al., 2012). Trotz adäquater medikamentöser Behandlung leidet ein Drittel aller Epilepsiepatienten (in Deutschland mehr als 200 000) weiterhin an persistierenden, unkontrollierbaren Anfällen (Schulze-Bonhage & Zentner, 2014, Schuele & Luders, 2008). Zudem sinkt bereits nach zwei erfolglosen medikamentösen Behandlungsversuchen die Wahrscheinlichkeit durch einen weiteren Medikationswechsel dauerhafte

Anfallsfreiheit zu erreichen auf 5 - 10 % (Kwan & Brodie, 2000). Abbildung 10 zeigt im Kaskadenmodell die gravierende Verschlechterung der Chance auf Anfallsfreiheit, wenn die ersten adäquat ausgewählten und angewandten Antikonvulsiva nicht zu erfolgreicher Anfallskontrolle geführt haben.

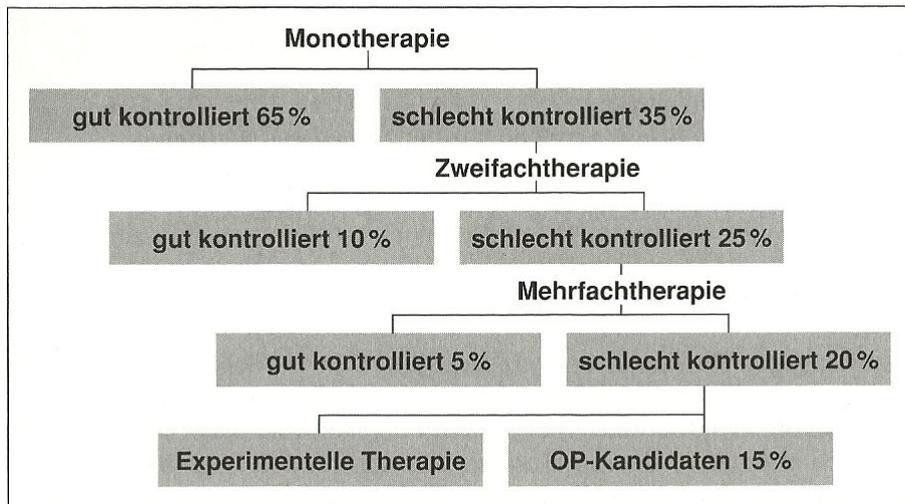


Abbildung 10: Therapiekaskade der Pharmakotherapie bei Epilepsie. Die Chance auf Anfallsfreiheit verschlechtert sich erheblich, wenn das erste adäquat eingesetzte Medikament nicht zum Erfolg geführt hat. Mattson, 1992.

Bei weiterhin bestehender Anfallsaktivität trotz bestimmungsgemäßem Einsatz von zwei gut vertragenen Antikonvulsiva (Mono- oder Kombinationstherapie) mit idealerweise durch kontrollierte Studien belegter Wirksamkeit bei dem vorliegenden Anfallstyp / Epilepsiesyndrom in adäquater Dosis und ausreichend langer Dauer, spricht man von einer pharmakoresistenten bzw. (therapie-)refraktären Epilepsie (Kwan et al., 2010). Pharmakoresistenz kann bereits zu Beginn der Epilepsie bestehen oder sich erst im weiteren Krankheitsverlauf entwickeln. Die Ursachen für ein unzureichendes Ansprechen auf die medikamentöse Therapie liegen meist in der Art der Erkrankung begründet, vor allem in der Art des Epilepsiesyndroms, dem Anfallstyp, und dem Vorliegen einer strukturellen Gehirnläsion (Mohanraj & Brodie, 2006). Partielle Epilepsien infolge eines Schlaganfalls bei Erwachsenen sind in der Regel besser medikamentös zu kontrollieren als Epilepsien aufgrund von Hippocampussklerose oder kortikalen Dysplasien (Semah et al., 1998).

3.2.2 Epilepsiechirurgie

Neurochirurgische Maßnahmen stellen eine wesentliche Erweiterung des Behandlungsspektrums für Patienten mit Epilepsie dar und sind bei medikamentös therapierefraktären Epilepsien eine vielversprechende Behandlungsoption (Nadkarni et al., 2005; Schulze-Bonhage und Zentner, 2014). Wenn sich der Anfallsursprung auf ein umschriebenes Hirnareal lokalisieren lässt, kann durch die Resektion (chirurgische Entfernung) oder Diskonnektion (chirurgische Abtrennung) dieses epileptogenen Areals gegebenenfalls eine deutliche Verbesserung der Anfallsituation bis hin zur Anfallsfreiheit erreicht werden (Schulze-Bonhage & Zentner, 2014).

Der Erfolg einer epilepsiechirurgischen Intervention hängt davon ab, wie gut die epileptogene Zone, d.h. die zerebrale Region, von der die Anfälle ihren Ursprung nehmen und die notwendig ist für die Entstehung klinisch relevanter Anfälle, identifiziert und möglichst vollständig entfernt werden kann (Schramm et al., 2008; Noachtar & Borggraefe, 2009). Dank moderner elektrophysiologischer und bildgebender Verfahren wie der hochauflösenden MRT und dem nicht-invasiven sowie invasiven EEG-Monitoring lassen sich heutzutage bereits subtile funktionelle und strukturelle Veränderungen des Cortex nachweisen. Auf dieser Basis können individuell maßgeschneiderte, an die Läsion und die epileptogene Zone angepasste Resektionen geplant und dank moderner mikroneurochirurgischer Techniken punktgenau durchgeführt werden (Clusmann et al., 2002; Raybaud & Widjaja, 2010). Für bestimmte Epilepsieformen, insbesondere Temporallappenepilepsie, verweisen Studienergebnisse auf eine Überlegenheit epilepsiechirurgischer Eingriffe gegenüber medikamentösen Behandlungen bei Patienten, die auf zwei Antiepileptika nicht angesprochen haben (Wiebe et al., 2001; Holst et al., 2013; Englot & Chang, 2014). Daher wurde 2003 die Epilepsiechirurgie von der *American Academy of Neurology* als Methode der Wahl zur Behandlung pharmakoresistenter Temporallappenepilepsie empfohlen (Engel et al., 2003). Temporallappenepilepsien sind die häufigste Form von medikamentös refraktärer Epilepsie und resektive Eingriffe zur Behandlung von Temporallappenepilepsie machen etwa 80 % aller epilepsiechirurgischen Interventionen aus (Noachtar & Boarggraefe, 2009). Auch refraktäre Epilepsien mit epileptogenem Fokus außerhalb des Temporallappens können effektiv durch chirurgische Resektion behandelt werden. Die durchschnittliche Erfolgsquote bei extratemporalen epilepsiechirurgischen Eingriffen ist jedoch geringer als bei temporalen Resektionen wegen der häufigen Nähe des epileptogenen Fokus zu eloquentem Cortex (Hirnregionen deren Entfernung zu sensorischen

Beeinträchtigungen, Sprachstörungen, oder motorischen Einschränkungen führt) und einer oft diffuseren zerebralen Pathologie. Abbildung 11 gibt eine schematische Übersicht zu den wichtigsten epilepsiechirurgischen Verfahren.

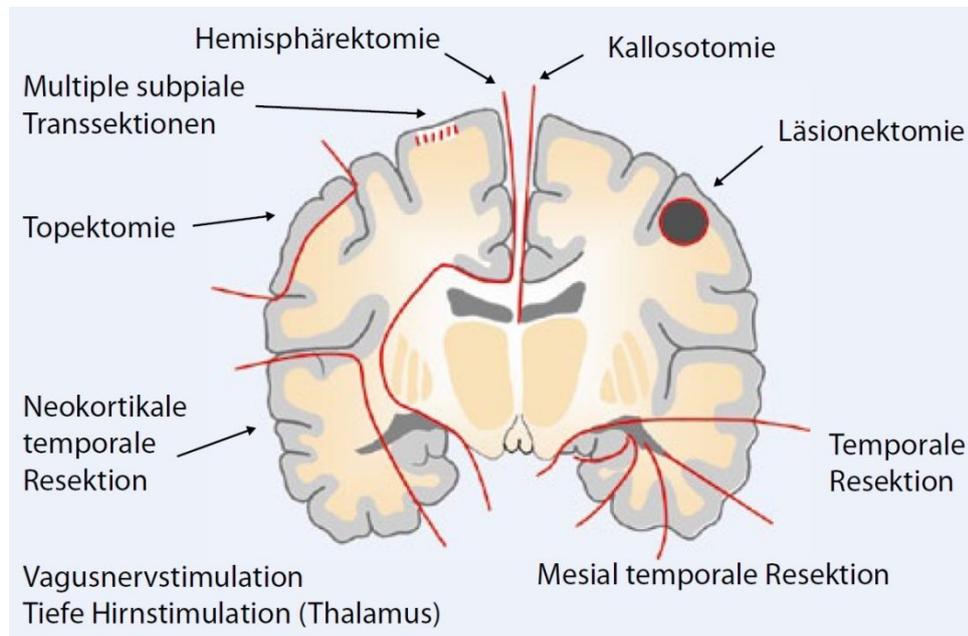


Abbildung 11: Epilepsiechirurgische Verfahren. Unvollständige Übersicht der neurochirurgischen Maßnahmen zur Behandlung von Epilepsie. Noachtar & Rémi, 2013.

Jeder chirurgische Eingriff ist mit Risiken verbunden, aber das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei epilepsiechirurgischen Eingriffen hat sich enorm verbessert und die Erfolgsraten in Bezug auf postoperative Anfallskontrolle sind über die letzten 30 Jahre deutlich angestiegen (Schramm & Clusmann, 2008). Analog zu den Fortschritten in Elektrophysiologie, Bildgebung, Intensivversorgung, Neuroanästhesie und dem besseren Verständnis der einer Epilepsie zugrunde liegenden Mechanismen hat der Einsatz von neurochirurgischen Verfahren in den letzten beiden Dekaden kontinuierlich zugenommen (Cascino, 2004; Go & Snead, 2008; Noachtar & Boargraefe, 2009). Durch den Einsatz eines weiten Spektrums operativer Verfahren sind epilepsiechirurgische Eingriffe bei Kindern und Erwachsenen möglich und die Komplikationen liegen mit einem Morbiditätsrisiko von etwa 6 % und einer Mortalität von deutlich unter 1 % nach neueren Analysen im üblichen Rahmen neurochirurgischer Eingriffe (Schulze-Bonhage & Zentner, 2014). Beim Bestehen einer Pharmakoresistenz sollte daher frühzeitig die Zuweisung an ein Epilepsiezentrum zur Klärung epilepsiechirurgischer Optionen erfolgen.

3.2.3 Neuropsychologie in der Epilepsitherapie

Ein früher Meilenstein in der Geschichte der Epilepsiechirurgie war der Bericht von Scoville und Milner Im Jahr 1957, neu aufgearbeitet im *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience* (Scoville & Milner, 2000), über den Patienten Henry Gustav Molaison (H. M.), der nach bilateralen mesiotemporalen Resektionen zur Behandlung seiner Epilepsie zwar anfallsfrei wurde, aber postoperativ unter extremen anterograden Gedächtnisdefiziten litt. Das Schicksal und die tragische Berühmtheit des Patienten H. M. waren von einschlägiger Bedeutung für die heutige Epilepsiechirurgie, denn der Fall demonstriert eindrucksvoll die Chancen (*i.e.* mögliche Anfallsfreiheit), aber auch die kognitiven Risiken der Epilepsiechirurgie (Helmstaedter, 2004). Zudem verdeutlicht er die Bedeutsamkeit der Berücksichtigung neuropsychologischer Erkenntnisse, die Gehirnstruktur und -funktion in Verbindung zu spezifischen psychischen und neurokognitiven Vorgängen setzen, im Kontext der Behandlung von Epilepsiepatienten und insbesondere bei epilepsiechirurgischen Eingriffen. Heutzutage sind der neurokognitive Status und die psychosoziale Situation des Patienten ein zentrales Thema bei der Planung und Durchführung von Operationen zur Behandlung von Epilepsie und die bilaterale Resektion von Gehirnstrukturen mit essenzieller Bedeutung für bestimmte kognitive Funktionen (*i.e.* der Hippocampus für Gedächtnisprozesse) bei einem Patienten mit gutem kognitiven Funktionsniveau wäre undenkbar.

Neuropsychologische Testungen sind ein integraler Bestandteil der epilepsiechirurgischen Evaluation an Epilepsiezentren (Bourgeois et al., 2007; Noachtar & Boargraefe, 2009). Der kognitiv-behaviorale Status des Patienten wird kontinuierlich durch umfassende, standardisierte prä- und postchirurgische neuropsychologische Testungen auf individueller Basis examiniert, dokumentiert und im Verlauf kontrolliert. Durch den Einsatz standardisierter neuropsychologischer Testverfahren, Fragebögen und klinischer Interviews wird das allgemeine kognitive Funktionsniveau des Patienten (Intelligenz / Entwicklungsstand) einschließlich epilepsieassoziierter Teilleistungsstörungen (z.B. psychomotorisches Tempo, Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Sprache, visuell-räumliche Fähigkeiten, Verhalten, Emotion) erfasst (Lee, 2010; Schulze-Bonhage & Zentner, 2014). Neuropsychologische Daten bei Epilepsiepatienten spiegeln irreversible Beeinträchtigungen wider, die durch die der Epilepsie zugrunde liegenden zerebralen Schädigungen verursacht wurden (Baxendale et al., 1998), vermischt mit dynamischen, prinzipiell reversiblen Beeinträchtigungen durch die antiepileptische Medikation und epileptische Aktivität

während und zwischen den Anfällen (Helmstaedter, 2004). Zur besseren Differenzierung der verschiedenen interagierenden Einflüsse auf die kognitiven Leistungen, sollte die neuropsychologische Testung, wenn möglich, mindestens 2-3 Stunden nach dem letzten Anfall erfolgen und die pharmakologische Behandlung bei der Interpretation der Ergebnisse Berücksichtigung finden (Helmstaedter et al., 1994, 2004). Insbesondere unter Kombinationstherapie mit mehr als einem Antikonvulsivum sowie bei Einnahme von Topiramaten, Zonisamid, Clobazam und Phenobarbital sollten kognitive Nebenwirkungen der Medikation bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Die Ergebnisse der präoperativen neuropsychologischen Testung stellen eine wichtige Basis für die Beratung des Patienten in Bezug auf das Risiko (zusätzlicher) kognitiver Defizite infolge der Operation und die Planung der postoperativen Rehabilitation dar (Noachtar & Boargraefe, 2009). Außerdem kann eine neuropsychologische Testung auch lokalisatorische Informationen erbringen. Die spezifische Verteilung der kognitiven Stärken eines Patienten korrespondiert mit funktionalen und dysfunktionalen zerebralen Systemen und liefert dadurch möglicherweise Hinweise auf die Lokalisation der epileptogenen Zone bzw. von abnormen Cortexregionen (Noachtar und Borggraefe, 2009; Boyer, 2010). Eine bereits präoperativ eingeschränkte Funktionalität der Fokusregion, die Lateralisation der funktionellen Defizite zur nicht-sprachdominanten Hemisphäre, ein junges Alter bei der Operation und eine hohe allgemeine intellektuelle Leistungsfähigkeit werden als günstige Prädiktoren für den postoperativen kognitiven Status angesehen (Schulze-Bonhage & Zentner, 2014). Falls die kognitiven Funktionen, die mit der epileptogenen Zone in Verbindung gebracht werden, im Kontext eines ansonsten unbeeinträchtigten neuropsychologischen Profils beeinträchtigt sind, ist das kognitive Risiko einer Resektion der betroffenen Hirnregion gering, da diese nicht die damit assoziierten Funktionen zu erfüllen scheint (Boyer, 2010). Wenn hingegen kein lokalisierbares Defizit bei insgesamt gutem kognitivem Funktionsniveau zu verzeichnen ist, ist das kognitive Risiko eines epilepsiechirurgischen Eingriffes höher, da die Resektion von funktionalem Hirngewebe zu postoperativen Funktionsdefiziten führen könnte. Ein deutlich reduziertes allgemeines kognitives Funktionsniveau ($IQ < 70$) birgt geringere kognitive Risiken, aber gilt als ungünstiger Prädiktor für den postoperativen kognitiven Status, da ein solches neuropsychologisches Profil auf eine diffuse Hirnschädigung verweist, die häufig mit einer weitverteilten epileptogenen Zone und einem geringen Potential für kognitive Erholung assoziiert ist (Noachtar & Boargraefe, 2009). Nach

erfolgter Operation dienen wiederholte neuropsychologische Evaluationen der Kontrolle des kognitiv-behavioralen Status und der Effektivität der Behandlung über die Anfallkontrolle hinaus. In den Testungen werden kognitive Verbesserungen und Verschlechterungen über die Zeit abgebildet und dokumentiert, was für die akademische und berufliche Planung des Patienten hilfreich ist und auch unabhängig von einer epilepsiechirurgische Behandlung wichtige Informationen für den Patienten liefern kann (Lee, 2010).

Die Neuropsychologie erfüllt in der Behandlung von Epilepsiepatienten also drei wichtige Funktionen: Erstens ermöglicht sie die Untersuchung des (präoperativen) kognitiven Status einschließlich epilepsie- bzw. läsionsassoziierter kognitiver Defizite, zweitens ist sie ein Instrument für die Prognose der kognitiven Entwicklung nach einem epilepsiechirurgischen Eingriff, drittens dient sie der Qualitäts- und Ergebniskontrolle nach einer Operation (Helmstaedter, 2004). Die multimodale Berücksichtigung der Ergebnisse verschiedener klinischer Untersuchungsmethoden, einschließlich der Neuropsychologie, trägt wesentlich dazu bei, Epilepsiechirurgie sicherer zu machen. Konvergenz der Ergebnisse von strukturell bildgebenden Verfahren (MRT), funktionellen (EEG, SPECT, PET) Verfahren und neuropsychologischen Untersuchungen (kognitive Tests, WADA Test) bietet eine gute Basis für die Planung eines epilepsiechirurgischen Eingriffs (Noachtar & Boargraefe, 2009). Widersprüchliche Ergebnisse der verschiedenen Verfahren können möglicherweise durch den Einsatz invasiver Verfahren (z.B. intrakranielle Elektroden) geklärt werden. In manchen Fällen kann dies jedoch auch zur Entscheidung gegen die Operation führen, da die epileptogene Zone nicht adäquat lokalisiert werden kann oder das Risiko einer Entfernung zu groß wäre.

3.3 Hemisphärische Operationen

Dieses Kapitel behandelt hemisphärische Operationen, eine besonders drastische Form der neurochirurgischen Behandlung von Epilepsie. Nach der begrifflichen Definition, folgt die Beschreibung der chirurgischen Technik und deren Weiterentwicklung. Anschließend wird besprochen, unter welchen Voraussetzungen die Indikation für eine hemisphärische Operation gegeben ist und welche Ätiologien typischerweise bei geeigneten Patienten vorliegen. In Überleitung zum empirischen Teil dieser Arbeit werden relevante Studienergebnisse zum postoperativen Status von Patienten nach einer hemisphärischen Operation dargestellt, einschließlich Befunden und Überlegungen zu möglichen Determinanten der postoperativen Ergebnisse.

3.3.1 Begriffsdefinition

Unter dem Begriff ‚*Hemisphärische Operationen*‘ werden in dieser Arbeit Hemisphärektomie- und Hemisphärotomieverfahren zusammengefasst. Der Begriff ‚*Hemisphärektomie*‘ setzt sich zusammen aus ‚*Hemisphäre*‘ und dem Suffix ‚*-ektomie*‘. ‚*Hemisphäre*‘ ist der medizinische Terminus für eine Großhirnhälfte und leitet sich ab vom griechischen Wort ‚*hemisphairion*‘ (ἡμισφαίριον), was Halbkugel bedeutet. Unter ‚*-ektomie*‘, abgeleitet vom griechischen Wort ‚*ektomé*‘ (ἐκτομή), was übersetzt werden kann als Herausschneiden, versteht man die operative und in der Regel vollständige Entfernung eines Organs oder einer klar umrissenen anatomischen Struktur. Der medizinische Suffix ‚*-otomie*‘, basierend auf dem griechischen Wort ‚*tómos*‘ (τόμος), hingegen bedeutet hineinschneiden oder separieren und indiziert den chirurgischen Einschnitt in eine anatomische Struktur ohne diese (komplett) zu entfernen. Die Begriffe ‚*Hemisphärektomie*‘ und ‚*Hemisphärotomie*‘ verweisen somit auf operative Verfahren, in deren Zuge das komplette kortikale Gewebe einer Großhirnhemisphäre chirurgisch entfernt oder funktionell diskonnektiert wird (Basheer et al., 2007; De Ribaupierre & Delalande, 2008; Bahuleyan et al., 2010; Lew, 2014). Die hemisphärischen Operationstechniken haben seit der ersten Vorstellung eine drastische Veränderung erfahren und wurden über die Jahre hinweg zunehmend weniger invasiv und risikoärmer. Im Folgenden wird die Weiterentwicklung der hemisphärischen operativen Techniken von anatomischer Hemisphärektomie über funktionelle Hemisphärektomie bis hin zu modernen Hemisphärotomieverfahren beschrieben.

3.3.2 Von Hemisphärektomie zu Hemisphärotomie

Die ersten anatomischen Hemisphärektomien, also die neurochirurgische Entfernung einer Großhirnhemisphäre, wurden in den späten 1920er Jahren zur Tumorkontrolle durchgeführt (Dandy, 1928). Walter Edward Dandy, US-amerikanischer Neurochirurg und Neurowissenschaftler, setzte das Verfahren zur Behandlung von Gliomen mit diffuser Hirngewebsinfiltration ein. Dandys Operation beinhaltete die Entfernung einer kompletten Großhirnhemisphäre einschließlich der Basalganglien sowie von Teilen der anterioren und medialen zerebralen Arterien (siehe Abbildung 12). Im Jahr 1938 wurde das Verfahren erstmals durch den kanadischen Neurochirurgen Kenneth McKenzie zur Behandlung von Epilepsie angewandt (McKenzie, 1938). Die 16-jährige Patientin, die im Alter von 3 Wochen eine Kopfverletzung mit nachfolgender linksseitiger Hemiplegie (Halbseitenlähmung) und Epilepsie erlitten hatte, war nach dem Eingriff anfallsfrei (De Ribaupierre & Delalande, 2008; Lew, 2014). Dies veranlasste auch andere Neurochirurgen dazu den Ansatz zu erproben.

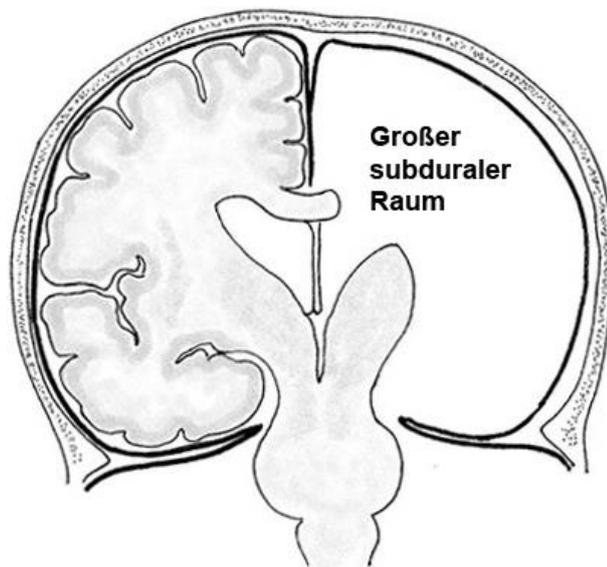


Abbildung 12: Schematische Darstellung der anatomischen Hemisphärektomie. Die Abbildung zeigt die resultierende große subdurale Resektionshöhle. Adaptiert nach Bahuleyan et. al, 2013.

Die erste Serie von anatomischen Hemisphärektomien bei Patienten mit therapierefraktärer Epilepsie wurde von Roland Krynauw, südafrikanischer Neurochirurg, im Jahr 1950 berichtet (Krynauw, 1950). Krynauw berichtete über 12 Kinder mit infantiler Hemiplegie, die zur Behandlung von Epilepsie und / oder

behavioralen Auffälligkeiten einer anatomischen Hemisphärektomie unterzogen wurden. In zehn der Fälle war die Epilepsie die primäre Indikation für die Operation. Die postoperativen Ergebnisse waren exzellent: Bis auf einen Patienten, der unmittelbar nach der Operation aus ungeklärten Ursachen verstarb, wurden alle Patienten, die präoperativ unter epileptischen Anfällen gelitten hatten, anfallsfrei und profitierten zum Teil zusätzlich durch motorische, behaviorale, und kognitive Verbesserungen (Bahuleyan et al., 2014; Lew, 2014).

Aufgrund dieser initialen positiven Resultate wurde die anatomische Hemisphärektomie zu einem anerkannten Verfahren zur Behandlung von refraktären hemisphärischen Epilepsien, das in der folgenden Dekade an vielen Zentren international zum Einsatz kam. Bis zum Jahr 1961 war weltweit bei über 260 Patienten eine anatomische Hemisphärektomie zur Behandlung von infantiler Hemiplegie durchgeführt worden (Daniel & Villemure, 2003). Die Situation änderte sich jedoch Mitte der 1960er Jahre mit dem Auftreten von Berichten über mit dem Eingriff assoziierte verzögerte Langzeitkomplikationen. Etwa ein Drittel der operierten Patienten entwickelten nach einer komplikationslosen Phase von mehreren Jahren intrakranielle Komplikationen (Oppenheimer & Griffith, 1966). Hierdurch verloren anatomische Hemisphärektomien, trotz guter Ergebnisse hinsichtlich des postoperativen Anfallsstatus und Verbesserungen des neurobehavioralen Zustandes, in den Folgejahren zunehmend an Popularität und wurden an den meisten Epilepsiezentren nicht mehr eingesetzt (De Ribaupierre & Delalande, 2008; Bahuleyan et al., 2013; Beier & Rutka, 2013).

Zu den häufigsten verzögerten Langzeitkomplikationen zählten obstruktiver Hydrozephalus, Hämatome in der Resektionshöhle, und oberflächliche zerebrale Hämosiderose, charakterisiert durch diffuse Eisenablagerungen innerhalb der Gehirnhäute, des Ventrikelsystems und des zerebralen Cortex (siehe Abbildung 13), was bei 30-40 % der Patienten 3-20 Jahre nach der Operation zu kontinuierlicher neurologischer Verschlechterung und letztendlich zum Tod führte (Oppenheimer & Griffith, 1966; Rasmussen, 1983; De Ribaupierre & Delalande, 2008; Lew, 2014). Auf der Basis von klinischen und pathologischen Untersuchungen vermutete man, dass multiple rezidivierende Mikroeinblutungen in die große, subdurale Resektionshöhle nach Bagatelltraumen ursächlich für die Entstehung der oberflächlichen zerebralen Hämosiderose waren, in deren Folge sich meist ein Hydrozephalus und die fatalen neurologischen Konsequenzen entwickelten (Oppenheimer & Griffith, 1966; Villemure & Daniel, 2009). Um das mit anatomischen Hemisphärektomien assoziierte Risiko für

postoperative Morbidität und Mortalität zu reduzieren, wurde die chirurgische Technik modifiziert. Über die Jahre wurden verschiedene Verfahren entwickelt und erprobt mit dem Ziel, den am Ende der Operation resultierenden freien subduralen Raum (siehe Abbildung 12) zu reduzieren und so der Entstehung von oberflächlicher zerebraler Häm siderose und anderen Komplikationen entgegenzuwirken.

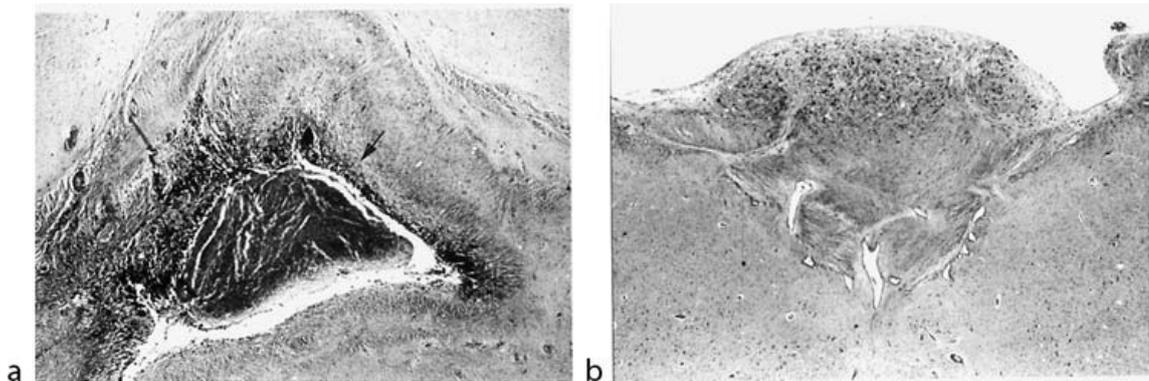


Abbildung 13: Mikrophotographie der oberflächlichen zerebralen Häm siderose nach anatomischer Hemisphärektomie. Man erkennt Gliose und Häm siderinablagerungen. (a) Ausschnitt auf Höhe des Aqueductus cerebri, (b) Ausschnitt auf Höhe des 4. Ventrikels. Aus Villemure & Daniel, 2009.

Einer der ersten Ansätze zur Reduktion des Risikos von Spät komplikationen bestand in der Technik der Hemidekortizierung (,hemidecortication', ,hemicorticotomy'), erstmals beschrieben im Jahr 1968 (Ignelzi & Bucy, 1968; Carson et al., 1996). Das Prinzip dieser Operation besteht darin, zwar den kompletten Cortex der betroffenen Hemisphäre zu entfernen, aber eine dünne Schicht weiße Substanz zu erhalten, sowie die Öffnung der Ventrikel zu vermeiden (Villemure & Daniel, 2009; Hartmann et al., 2010). Auch Chris Adams, britischer Neurochirurg, schlug eine Modifikation der anatomischen Hemisphärektomie vor (Adams, 1983). Bei Adams Verfahren wird im Anschluss an die Exzision die Dura Mater (äußere, harte Hirnhaut) entlang der Falx cerebri und des Bodens der Fossa cranii media gefaltet und fixiert. Auf diese Weise entsteht nur ein kleiner, mit Cerebrospinalflüssigkeit gefüllter Resektionsraum, der durch die Dura Mater begrenzt wird, während der große extradurale Raum vom ventrikulären System isoliert ist (siehe Abbildung 14). Warwick J. Peacock, US-amerikanischer pädiatrischer Neurochirurg, versuchte dem Problem der Spät komplikationen zu begegnen, indem er in den ersten sieben Tage nach der Operation mittels einer äußeren Drainage und anschließend mittels eines subduro-peritonealen Shunts die Cerebrospinalflüssigkeit in der Resektionshöhle von residualen Blutpartikeln bereinigte und somit prophylaktisch

der Entstehung eines Hydrozephalus und oberflächlicher zerebraler Hämorrhagie entgegenwirkte (Chungani et al., 1998). Keiner der Patienten aus den Serien von Adams und Peacock entwickelte oberflächliche zerebrale Hämorrhagie (Bahuleyan et al., 2014).

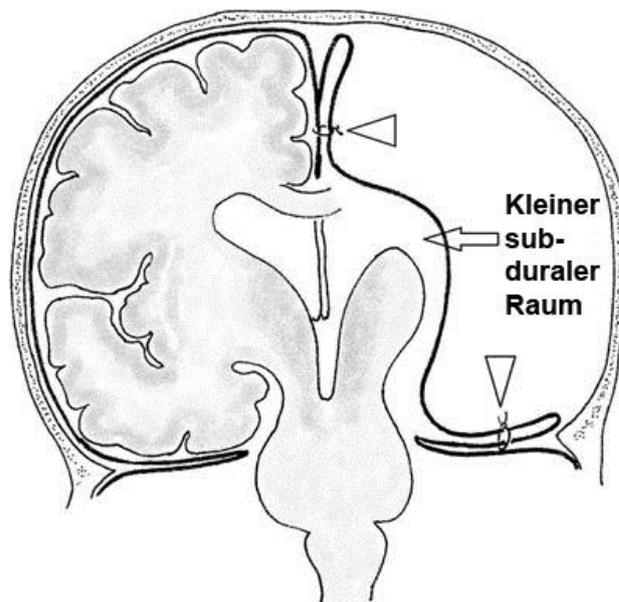


Abbildung 14: Schematische Darstellung von Adams Modifikation der anatomischen Hemisphärektomie. Die Abbildung zeigt die Faltung der Dura mater entlang der Falx cerebri und des Tentorium cerebelli (Pfeilspitzen), mit resultierendem kleinem subduralen Raum (Pfeil). Adaptiert nach Bahuleyan et al., 2014.

Ein anderer Ansatz zur Reduktion des Volumens des postoperativ resultierenden subduralen Raumes und assoziierter Komplikationen bestand darin, das Ausmaß der zerebralen Resektion zu reduzieren, indem nicht die komplette Großhirnhemisphäre chirurgisch entfernt wurde. Theodore Brown Rasmussen, kanadischer Neurologe, Neurochirurg und Neuropathologe, entwickelte eine Technik der subtotalen Hemisphärektomie, bei der zwischen 1/4 und 1/3 des Gewebes der abnormalen Hemisphäre - die Bereiche von denen am wenigsten epileptische Aktivität ausging - erhalten blieb (Rasmussen, 1983). Diese Technik führte zu einer erheblichen Reduktion der Spätfolgen. Bei einem Nachverfolgungszeitraum (Follow-up) von 4 Jahren entwickelte keiner von 40 anhand dieser Technik operierten Patienten oberflächliche zerebrale Hämorrhagie, im Vergleich zu 9/27 Patienten (30 %), bei denen eine anatomische Hemisphärektomie durchgeführt worden war. Die postoperative Anfallsituation stellte sich jedoch bei Rasmussens subtotaler Hemisphärektomie,

ebenso wie bei anderen subtotalen Varianten, schlechter dar als nach anatomischen Hemisphärektomien (68 % vs. 85 % anfallsfrei), weshalb er die Technik weiter modifizierte zu einer anatomisch subtotalen, aber funktionell kompletten Hemisphärektomie (Rasmussen, 1983; Daniel & Villemure, 2003).

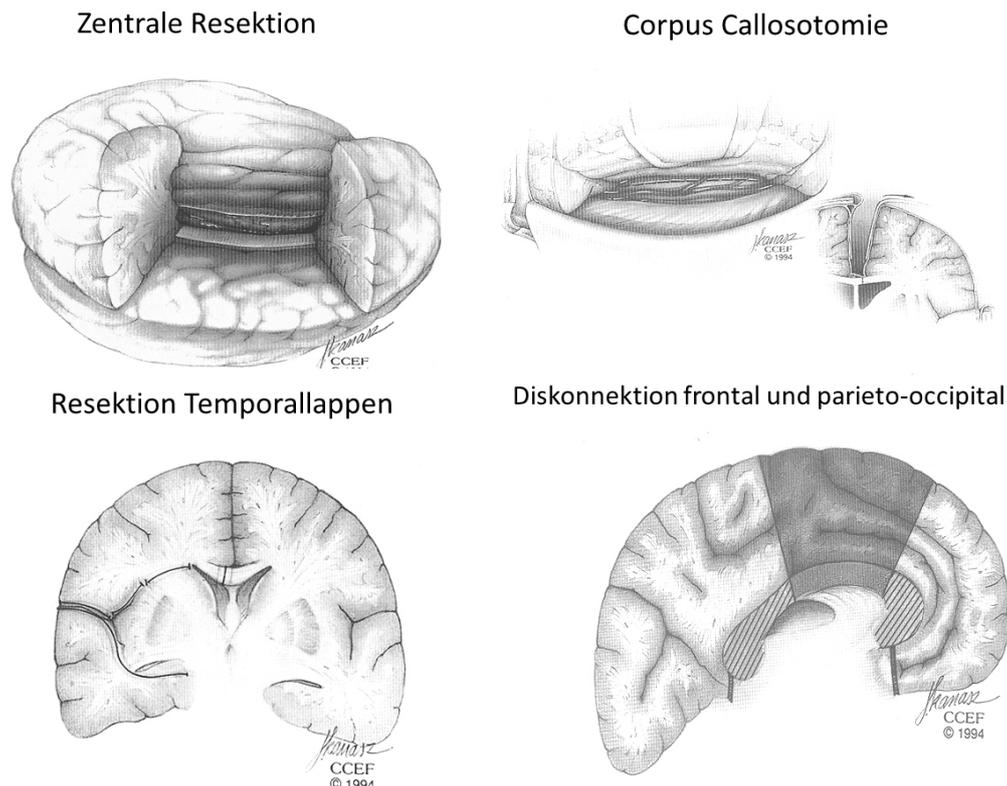


Abbildung 15: Funktionelle Hemisphärektomie nach Rasmussen. Joseph Kanasz, medizinischer Zeichner, The Cleveland Clinic Foundation.

Abbildung 15 zeigt eine schematische Darstellung von Rasmussens Technik der funktionellen Hemisphärektomie. Bei dieser Operationstechnik bleiben der Frontallappen und der Occipitallappen einschließlich zuführender Blutgefäße erhalten, werden aber von der kontralateralen Hemisphäre sowie vom Hirnstamm durch die Durchtrennung der entsprechenden Fasertrakte der weißen Substanz diskonnektiert. Neben zentralen und temporalen Resektionen werden Diskonnektionen frontal und parieto-occipital durchgeführt, sowie eine Corpus Callosotomie, die neurochirurgische Durchtrennung des Corpus Callosum, der größten zerebralen Kommissur. Bei einer funktionellen Hemisphärektomie werden 2/3 bis 3/4 der abnormen Hemisphäre belassen, was zu einem deutlich geringeren Volumen der resultierenden subduralen Resektionshöhle führt und somit zu einer deutlichen Reduktion von

Langzeitkomplikationen bei guter postoperativer Anfallskontrolle (Tinuper et al., 1988; Villemure & Rasmussen, 1990, Villemure & Mascott, 1995).

Da es durch die Entwicklung von technologischen Modifikationen gelungen war der Entstehung von oberflächlicher zerebraler Hämosiderose entgegenzuwirken, erlangten Hemisphärektomien neue Popularität und wurden wieder als anerkannte neurochirurgische Therapieoption zur Behandlung von speziellen Fällen von Epilepsie eingesetzt (Lew, 2014). Die Erkenntnis, dass Teile der betroffenen Hemisphäre durch den Einsatz von Diskonnektionen in situ belassen werden können, führte in den folgenden Jahren zu weiteren fundamentalen Weiterentwicklungen der neurochirurgischen Technik. Über die Jahre hinweg gelang es durch den zunehmenden Einsatz von funktionellen Diskonnektionen anstelle von großflächigen anatomischen Resektionen immer größere Teile der läsierten Hemisphäre zu erhalten. Die aktuellste Weiterentwicklung auf dem Gebiet der hemisphärischen Operationen stellt das Konzept der Hemisphärotomie dar (Marras et al., 2010; Bahuleyan et al., 2013; De Ribaupierre & Delalande, 2008). Bei einer Hemisphärotomie ist das Verhältnis von Diskonnektion zu Resektion maximal. Der Ansatz kann im Wesentlichen als eine radikale hemisphärische Traktotomie betrachtet werden (Daniel & Villemure, 2003), bei der die betroffene Hemisphäre durch die chirurgische Durchtrennung aller Fasertrakte, die sie mit kontralateralen und subkortikalen Strukturen verbinden, isoliert wird und nur eine minimale Resektion von Hirngewebe erfolgt. Neurone in der betroffenen Hemisphäre können zwar weiterhin epileptische Potentiale generieren, aber die Ausbreitung der epileptogenen Aktivität auf andere Teile des Gehirns ist aufgrund der Diskonnektion unterbrochen (Villemure & Daniel, 2009). Die diskonnektive Isolierung der betroffenen Hemisphäre ist somit funktionell äquivalent zur neurochirurgischen Entfernung der gesamten Hemisphäre, wobei das Hirngewebe größtenteils anatomisch erhalten bleibt.

Hemisphärotomieverfahren wurden in den 1990er Jahren von verschiedenen Neurochirurgen eingeführt, unter anderem von Olivier Delalande am Klinikum der Rothschild Stiftung in Paris (Delalande et al., 1992; 2007) und von Jean-Guy Villemure am Neurologischen Krankenhaus Montreal (Mascott et al., 1992; Villemure & Mascott, 1995; Villemure & Daniel, 2006). Auch am Universitätsklinikum Bonn wurden durch Johannes Schramm primär diskonnektive Operationstechniken entwickelt und etabliert (Schramm et al., 1992; 1995; 2001; 2012; Binder & Schramm, 2006). Allen Techniken gemeinsam ist die Durchführung einer Corpus Callosotomie, die Durchtrennung der kortikospinalen Trakte und die basifrontale Diskonnektion (Bahuleyan et al., 2012). Die

unterschiedlichen Verfahren unterscheiden sich im Ausmaß der Resektion und darin, dass jeder Ansatz seine eigene Lösung bereithält, um die funktionellen Diskonnektionen durchzuführen, die zur kompletten Isolierung der Hemisphäre notwendig sind (Lew, 2014). Es variiert vor allem der Zugang, durch den die Fasertrakte der weißen Substanz erreicht und durchtrennt werden (Bahuleyan et al., 2012). Abbildung 16 zeigt schematisch die Zugangswege und Diskonnektionen im Rahmen verschiedener Hemisphärotomietechniken. Im Wesentlichen kann zwischen einem lateralen Ansatz (chirurgische Route in und um die Sylvische Fissur herum) und einem vertikalen Ansatz (Zugang zum Seitenventrikel und Corpus Callosum von der Hirnoberfläche aus) unterschieden werden (Marras et al., 2010; Beier et al., 2013).

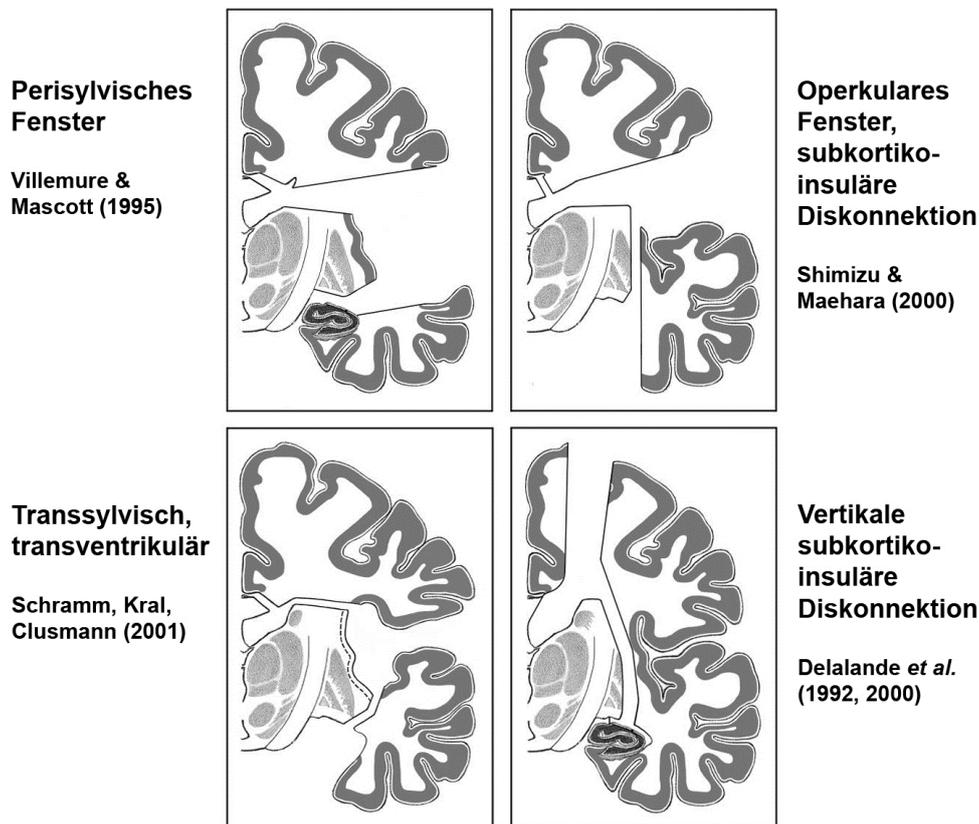


Abbildung 16: Schematische Zeichnung der Diskonnektionen für vier Hemisphärotomietechniken auf koronare hemisphärische Schnitte. Adaptiert nach Schramm, 2006.

Bei Villemures periinsulärer Hemisphärotomie werden transventrikuläre Diskonnektionen auf axialer Ebene durchgeführt, wobei das Ventrikelsystem lateral durch ein suprainsuläres und infrainsuläres Fenster erreicht wird (Villemure & Mascott, 1995). Bei Delalandes parasagittaler Hemisphärotomie werden die Durchtrennungen

der Fasertrakte durch einen vertikalen Zugang auf parasagittaler Ebene vorgenommen (Delalande et al., 1992; 2007). Bei Schramms Techniken werden transventrikuläre Diskonnektionen über einen lateralen Zugang durchgeführt, entweder transkortikal durch Inzision entlang der Abgrenzungen des Seitenventrikels (Schramm et al., 1995) oder transsylvisch mit minimaler Exposition durch ein Schlüsselloch auf Höhe der Sylvischen Furche (Schramm et al., 2001; Binder & Schramm, 2006). Shon William Cook, Neurochirurg am Klinikum der Universität von Kalifornien in Los Angeles (UCLA), beschrieb eine Modifikation der lateralen Hemisphärotomie, bei der im Zusammenhang mit einer zentralen opercularen Resektion die Arteria Cerebri Media geopfert wird (Cook et al., 2004). Auch die Modifikation der periinsulären Hemisphärotomie durch Hiroyuki Shimizu und Taketoshi Maehara vom Neurologischen Krankenhaus Tokio ermöglicht den Zugang zu den entsprechenden Fasertrakten durch ein operculares Fenster (Shimizu & Maehara, 2000).

Die modernen Hemisphärotomieverfahren können mit zusätzlichen Resektionen von kleinen Teilen der Hemisphäre kombiniert werden, z.B. des anterioren Hippocampus, des insulären Cortex oder des frontalen Operculums. (Schramm & Clusmann, 2008). Hierbei unterscheidet sich zwischen den verschiedenen Techniken vor allem das Vorgehen in Bezug auf die mesiotemporale Region (Bahuleyan et al., 2012). Bei Villemures Technik wird die Amygdala zusammen mit wenigen Millimetern des anterioren Hippocampus chirurgisch entfernt. Bei Delalands Technik bleiben die mesiotemporalen Strukturen erhalten, aber werden auf Höhe der Columna fornicis und des Trigonum collaterale von der übrigen Hemisphäre diskonnektiert. Bei Schramms Technik wird eine selektive Amygdala-Hippokampektomie (Resektion der Amygdala mit anschließender En-Block-Entnahme von Hippocampus und Gyrus parahippocampalis) durchgeführt, einschließlich der Entfernung des Uncus (Schramm et al., 2001; Binder & Schramm, 2006). Hemisphärotomietechniken verringern nicht nur erheblich die Häufigkeit des Auftretens von Langzeitkomplikationen wie oberflächlicher zerebraler Hämosiderose und Hydrozephalus, sondern sie verkürzen auch deutlich die Operationsdauer, reduzieren den perioperativen Blutverlust, das Risiko für perioperative Komplikationen und die postoperativ notwendige Dauer der intensivmedizinischen Überwachung (Villemure & Mascott, 1995; Cook et al., 2004; Schramm & Clusmann, 2008; Schramm et al., 2012). Hierdurch sind moderne Hemisphärotomietechniken auch insbesondere bei Kleinkindern und Säuglingen besser geeignet und sicherer einzusetzen als die mit umfassenden Resektionen verbundenen älteren Hemisphärektomieverfahren (Schramm & Clusmann, 2008).

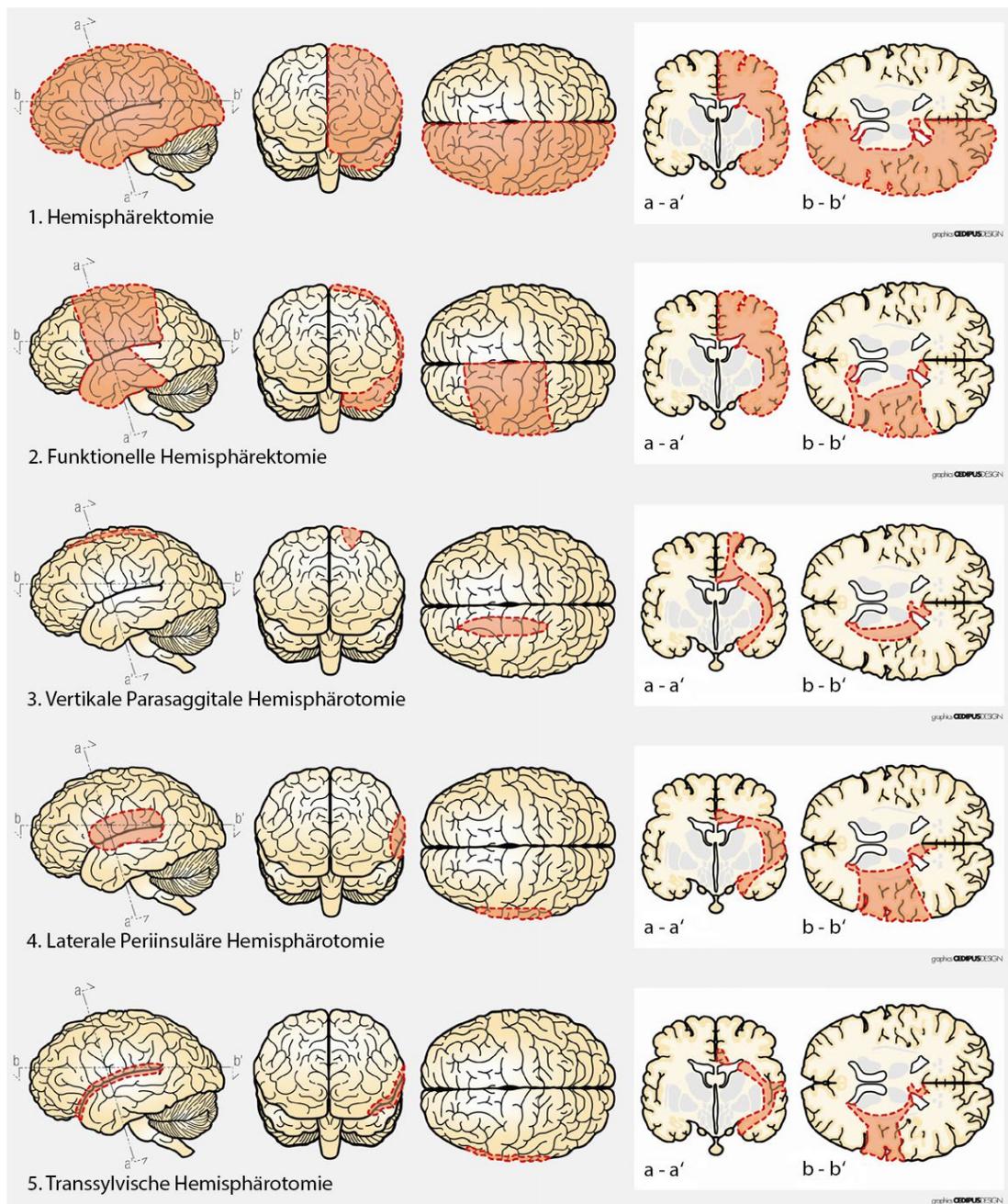


Abbildung 17: Schematische Übersicht hemisphärischer chirurgischer Techniken basierend auf Resektion und/oder Diskonnektion. Kortikale Resektionen sind dargestellt durch gestrichelte Linien. Die Abbildung zeigt für jede Technik laterale, frontale und axiale Ansichten, sowie koronare (a-a) und axiale (b-b) Schnitte. Adaptiert nach Marras et al., 2010.

Abbildung 17 zeigt die verschiedenen Hemisphärektomie- und Hemisphärotomie-techniken in einer schematischen Übersicht im Vergleich. Die hemisphärischen chirurgischen Techniken werden auch heute noch weiterentwickelt. Biji Bahuleyan, pädiatrischer Neurochirurg aus Cleveland, demonstrierte beispielsweise in einer

Machbarkeitsstudie an fünf post-mortem Gehirnpräparaten, dass eine transventrikuläre Hemisphärotomie prinzipiell auch rein endoskopisch durchführbar ist (Bahuleyan et al., 2010). Im 21. Jahrhundert sind Hemisphärotomien zum Standardverfahren zur chirurgischen Behandlung von schwerwiegenden Epilepsien mit unilateralem hemisphärischem Ursprung geworden und dominieren an den meisten Epilepsiezentren gegenüber den mehr resektiven Hemisphärektomietechniken (Lew, 2014). Anatomische Hemisphärektomien werden nur noch an wenigen Epilepsiezentren zur Behandlung von sehr speziellen Einzelfällen eingesetzt (Di Rocco & Iannelli, 2000; Shimizu & Maehara, 2000). Jede hemisphärische chirurgische Technik ist mit spezifischen Vor- und Nachteilen verbunden. Die Auswahl der chirurgischen Prozedur sollte zugeschnitten auf den jeweiligen Patienten erfolgen, durch Abwägung der individuellen Risiken und Chancen der verschiedenen Operationsarten unter Berücksichtigung der individuellen Pathologie und Prognose für jeden Einzelfall (Marras et al., 2010; Ramey et al., 2014).

3.3.3 Indikation zu einer hemisphärischen Operation

Bei der Wahl einer geeigneten epilepsiechirurgischen Intervention für den individuellen Patienten spielen verschiedene patientenspezifische Faktoren eine Rolle, darunter die Lage der epileptogenen Zone, die Nähe zu eloquenten Hirnarealen, und die der Epilepsie zugrunde liegende Ätiologie (Ramey et al., 2014). Hemisphärische Operationen spielen eine wichtige Rolle für die Behandlung von refraktären Epilepsien einhergehend mit globalen, unilateralen Gehirnläsionen (Ellenbogen & Cline, 2006; Griffith et al., 2007; Schramm & Clusmann, 2008; De Ribaupierre & Delalande, 2008; Wiebe & Berg, 2013; Lew, 2014). Kandidaten für diese Art von Operation leiden unter häufigen und schwerwiegenden Anfällen, die meist seit einem sehr jungen Alter bestehen, durch Antikonvulsiva nicht zu kontrollieren sind und ihren Ursprung in großflächigen oder multiplen diffusen strukturellen Anomalitäten haben, die auf eine der beiden Großhirnhemisphären begrenzt sind. Viele der Patienten zeigen bereits präoperativ ausgeprägte sensorische, motorische und kognitive Defizite bedingt durch die hemisphärische Dysfunktion und sie zählen oft zu den am schwersten betroffenen Patienten, die an epilepsiechirurgische Zentren überwiesen werden (Lindsay et al., 1987; Bourgeois et al., 2007; Griffith et al., 2007).

Die Entscheidung ob bei einem Patienten eine hemisphärische Operation durchgeführt wird, sollte basierend auf einer kritischen Evaluation der

Pharmakoresistenz, der Art der Anfälle, der Ätiologie, sowie einer genauen neurologischen Untersuchung unter Einbezug elektrophysiologischer und bildgebender Verfahren getroffen werden (Villemure & Daniel, 2009). Im Rahmen der prächirurgischen Untersuchungen sollten insbesondere folgende Fragen berücksichtigt werden (Cataltepe, 2010): Ist durch die Weiterführung oder einen weiteren Wechsel der medikamentösen Behandlung keine durchschlagende Besserung der Anfallsituation zu erwarten? Rechtfertigt der klinische Status des Patienten einen so gravierenden chirurgischen Eingriff? Verweisen die elektrophysiologischen Ergebnisse eindeutig auf einen unilateralen hemisphärischen Ursprung der Anfälle? Zeigen strukturelle und funktionelle Bildgebungsverfahren unilaterale hemisphärische Schäden? Ist die andere Hemisphäre strukturell, funktionell und elektroenzephalographisch gesund? Verstehen der Patient und seine Familie den Umfang und die Risiken des Eingriffes sowie potentielle Resultate? Besteht familiäre Unterstützung für den Patienten im Anschluss an den Eingriff? Falls alle diese Fragen bejaht werden können und davon auszugehen ist, dass eine Resektion von geringerem Umfang unter Schonung funktionalen Gewebes nicht ebenfalls zu adäquater Anfallkontrolle führen würde, ist der Patient ein geeigneter Kandidat für eine hemisphärische Operation (Noachtar & Boargraefe, 2009; Cataltepe, 2010; Lew, 2014). An manchen internationalen Epilepsiezentren sind zwischen 20 % und 40 % aller epilepsiechirurgischen Interventionen Hemisphärektomien bzw. Hemisphärotomien (Mathern, 2010). Im Folgenden werden die Voraussetzungen für eine hemisphärische Operation genauer spezifiziert.

3.3.3.1 Auf eine Hemisphäre begrenzte strukturelle Anomalitäten

Generell ist das Vorhandensein weitreichender unilateraler Gehirnläsionen und / oder zerebraler Malformationen Voraussetzung für die Indikation zu einer hemisphärischen Operation (Schramm, 2010; Ramey et al., 2014). In der prächirurgischen Evaluation für eine hemisphärische Operation spielt daher die strukturelle Bildgebung mittels MRT eine wichtige Rolle. Einerseits liefern MRT-Aufnahmen Informationen über den Umfang und die Art der hemisphärischen Anomalitäten. Andererseits ermöglichen sie den Ausschluss von kontralateralen strukturellen Anomalitäten, deren Vorhandensein mit ungünstigeren postoperativen Ergebnissen, sowohl hinsichtlich der Anfallkontrolle als auch hinsichtlich kognitiver Funktionen, im Zusammenhang steht (Boshuisen et al., 2010; Mathern et al., 2010; Bulteau et al., 2013; Jayalashmi et al., 2014). Eine Reihe

verschiedener neurologischer Erkrankungen gehen typischerweise mit auf eine Großhirnhemisphäre begrenzten Anomalitäten einher. Die häufigsten darunter sind pädiatrische Infarkte bzw. Porencephalie, Rasmussen-Enzephalitis, Sturge-Weber-Syndrom, Hemimegalenzephalie, kortikale Dysplasien, und andere intrauterine Hirnentwicklungsstörungen (Daniel & Villemure, 2003). Bei den meisten dieser Ätiologien liegen Pathologie und Epilepsie bereits im frühen Kindesalter oder vorgeburtlich vor, weshalb die Möglichkeit einer hemisphärischen Operation meist bereits bei pädiatrischen Patienten in Erwägung gezogen wird (Wiebe & Berg, 2013; Lew, 2014). Die häufigsten Ätiologien bei Kandidaten für eine hemisphärische Operation werden in Kapitel 3.3.4 besprochen.

3.3.3.2 Therapierefraktäre Anfälle lateralisiert zur abnormalen Hemisphäre

Neben strukturellen Anomalitäten, die den Großteil einer Hemisphäre umfassen, ist Pharmakoresistenz eine unbedingte Voraussetzung für eine hemisphärische Operation (Daniel & Villemure, 2003; Schramm, 2006). Ein Patient, für den eine hemisphärische Operation in Betracht gezogen wird, wurde er in der Regel im Vorfeld mit verschiedenen Antikonvulsiva einzeln oder in Kombination behandelt, ohne dass die Anfälle effektiv kontrolliert werden konnten. Langwierige Versuche mit verschiedenen Antikonvulsiva zum Nachweis der Pharmakoresistenz sind jedoch im Falle von hemisphärischen Epilepsien nicht immer zwingend erforderlich, da bestimmte typische Ätiologien, darunter Rasmussen-Enzephalitis, Sturge-Weber-Syndrom und kortikale Dysplasien (siehe Kapitel 3.3.4), nahezu immer mit therapierefraktären epileptischen Anfällen einhergehen (Daniel & Villemure, 2003; Cataltepe, 2010; Cataltepe & Jallo, 2010). Die Anfallsfrequenz eines für eine hemisphärische Operation in Frage kommenden Patienten ist meist sehr hoch und variiert in der Regel zwischen einigen wenigen täglichen Anfällen bis hin zu über 100 Anfällen pro Tag (Villemure & Daniel, 2009). Die Anfälle sind typischerweise nicht nur pharmakoresistent, sondern schränken den Patienten auch erheblich ein, stehen einer normalen Lebensführung im Wege, und haben Auswirkungen auf die soziale und psychische Entwicklung. Solche schweren Formen von Epilepsie, die durch einen frühen Erkrankungsbeginn, eine hohe Anfallsfrequenz, Pharmakoresistenz, Entwicklungsverzögerung bzw. rückläufige Entwicklung und gravierende Auswirkungen auf die Lebensqualität des betroffenen Patienten und seine / ihre Familie charakterisiert sind, werden häufig als ‚*katastrophale Epilepsie*‘ oder - zur Vermeidung des emotionalen Untertons - als

‚epileptische Enzephalopathie‘ bezeichnet (Holthausen et al., 2013; van Schooneveld & Braun, 2013). Man geht davon aus, dass die epileptische Aktivität an sich, zusätzlich zu den zerebralen Läsionen, mitverantwortlich für die bei diesen Kindern vorliegenden Entwicklungsdefizite ist.

Für die Indikation zu einer hemisphärischen Operation sollte außerdem sichergestellt werden, dass die epileptischen Anfälle zur abnormen Hemisphäre lateralisiert sind (Jayalashmi et al., 2014). Hemisphärische Operationen sind insbesondere dann eine sehr effektive Behandlungsoptionen, wenn die Epilepsie mit epileptiformer Aktivität in allen vier Lobi des Großhirns innerhalb einer der beiden Hemisphären einhergeht (Thomas et al., 2012). Kandidaten für eine hemisphärische Operation werden umfangreichen präoperativen Untersuchungen unterzogen, um sicherzustellen, dass die Anfälle tatsächlich aus nur einer der beiden zerebralen Hemisphären herrühren (Lew, 2014). Das EEG verweist auf eine diffuse hemisphärische Pathologie beim Auftreten charakteristischer langsamer, niedrigamplitudiger Wellen und multifokaler, unabhängiger epileptischer Spikes über großen Teilen der betroffenen Hemisphäre (Villemure & Daniel, 2009). Bei fokalen Läsionen können diese elektrophysiologischen Veränderungen - je nach Lokalisation der Läsionen - über bestimmten Gehirnregionen ausgeprägter auftreten.

In der klinischen Praxis, kommt es nicht selten (etwa 50 % der Fälle) vor, dass auch von der ‚guten‘ Hemisphäre ausgehende epileptische Auffälligkeiten im EEG registriert werden (Villemure & Daniel, 2009). Beispielsweise zeigen sich bei Rasmussen-Enzephalitis Patienten (siehe Kapitel 3.3.4) unabhängige interiktale epileptiforme Anomalitäten sechs Monate nach Anfallsbeginn bei etwa 25 % der Patienten, drei bis fünf Jahre nach Anfallsbeginn bei 62 % der Patienten (Varadkar et al., 2014). Die Existenz von kontralateralen elektrophysiologischen Anomalitäten sollte Anlass dazu geben über die Integrität (Unversehrtheit) der kontralateralen Hemisphäre nachzudenken, aber stellt nicht unbedingt eine Kontraindikation für eine hemisphärische Operation dar (Duchowny, 2004; Villemure & Daniel, 2009; Boshuisen et al., 2010). Sie könnten mit pathologieassoziierten Läsionen auch in diesem Teil des Gehirns im Zusammenhang stehen, aber verweisen nicht notwendigerweise auf eine bilaterale Erkrankung (Morell, 1989; Longaretti et al., 2012). Nach der hemisphärischen Operation verschwinden sie oft oder bleiben asymptomatisch (Villemure & Daniel, 2009). In manchen Studien wurde das Vorhandensein kontralateraler, epileptiformer Aktivität mit einer ungünstigeren Prognose in Bezug auf die postoperative Anfallssituation in Zusammenhang gebracht (Smith et al., 1991;

Carmant et al., 1995; Limbrick et al., 2009). In anderen Studien wurde kein Einfluss auf die postoperativen Ergebnisse berichtet (Gonzalez-Martinez et al., 2005; Boshuisen et al., 2010; Greiner et al., 2011; Bulteau et al., 2013).

3.3.3.3 Neurologische Defizite bedingt durch die zugrunde liegende Erkrankung

Ein weiteres Kriterium für die Indikation zu einer hemisphärischen Operation ist das Vorbestehen von neurologischen Defiziten, die durch die zugrunde liegende Erkrankung verursacht sind (Jayalashmi et al., 2014). Die Ergebnisse der neurologischen Untersuchung sind von elementarer Bedeutung für die Entscheidung ob eine hemisphärische Operation durchgeführt werden soll oder nicht (Villemure & Daniel, 2009). Der ideale Kandidat für eine Hemisphärektomie oder Hemisphärotomie ist ein Patient mit vorbestehender kontralateraler Hemiplegie und Hemianopsie (halbseitiger Gesichtsfeldausfall) infolge angeborener oder erworbener unilateraler Gehirnläsionen (Cataltepe, 2010). Aufgrund der Tatsache, dass die meisten Faserverbindungen des visuellen und motorischen Systems kontralateral verlaufen, resultieren bei einer rechtshemisphärischen Schädigung funktionell relevanter Areale linksseitige visuelle und motorische Einschränkungen, und wenn die Schädigung die linke Hemisphäre betrifft, rechtsseitige visuelle und motorische Defizite. Die Diskonnektion bzw. Resektion einer kompletten Großhirnhemisphäre, inklusive des Motorcortex und des für die visuelle Wahrnehmung relevanten occipitalen Cortex, hat in jedem Fall eine kontralaterale Hemianopsie und Hemiplegie zur Folge (De Ribaupierre & Delalande, 2008; Schramm et al., 2012).

Wie bereits erwähnt, liegt bei den meisten Kandidaten für eine hemisphärische Operation die strukturelle Hirnschädigung seit einem sehr jungen Alter vor. Daher ist meist bereits präoperativ ein statisches, nicht fortschreitendes neurologisches Defizit, charakterisiert durch Hemiplegie und Hemianopsie, vorhanden (Villemure & Daniel, 2009). In solchen Fällen wird durch eine hemisphärische Operation in der Regel keine dauerhafte zusätzliche neurologische Beeinträchtigung entstehen. Bei manchen Erkrankungen, die häufig und erfolgreich durch eine hemisphärische Operation behandelt werden (z.B. Rasmussen-Enzephalitis; siehe Kapitel 3.3.4), entwickeln sich die hemisphärischen Schäden und damit einhergehende neurologische Symptome jedoch erst im Laufe der Zeit bei zunehmend schwererem Verlauf. Patienten mit präoperativ gutem neurologischen Status, die nur ein geringes kontralaterales motorisches und / oder visuelles Defizit zeigen, müssen mit einer postoperativen

funktionellen Verschlechterung rechnen. Insbesondere wenn präoperativ noch keine Hemiparese (unvollständige oder schwach ausgeprägte Halbseitenlähmung) vorliegt, ist es essentiell, durch ausführliche Gespräche mit dem Patienten und seiner Familie den Nutzen einer möglichen Anfallskontrolle und assoziierter psychosozialer Verbesserungen gegenüber den entstehenden neuen neurologischen Defiziten abzuwägen (De Ribaupierre & Delalande, 2008; Villemure & Daniel, 2009). Hierbei sollte berücksichtigt werden, ob sich die durch die Operation zu erwartenden motorischen und visuellen Beeinträchtigungen im Verlauf des mit der jeweiligen Ätiologie assoziierten natürlichen pathologischen Prozesses ohnehin ergeben würden.

3.3.4 Typische Ätiologien bei hemisphärischen Operationen

Kandidaten für eine hemisphärische Operation können basierend auf der Ätiologie, die der spezifischen epileptogenen Pathologie zugrunde liegt, drei Hauptkategorien zugeordnet werden: entwicklungsbedingt, erworben und progredient (Ramey et al., 2013).

3.3.4.1 Entwicklungsbedingte Ätiologien

Zu den entwicklungsbedingten Ätiologien zählen Fehlbildungen der kortikalen Entwicklung, die kongenital, also bereits bei Geburt vorhanden sind. Die kortikale Entwicklung kann in jedem Entwicklungsstadium negativ beeinflusst werden, was in kortikalen Anomalitäten resultiert, deren Umfang von kleinen, umschriebenen Heterotopien bis hin zu Malformationen, die eine komplette zerebrale Hemisphäre betreffen, variiert (Barkovich et al., 2005). Unter der Bezeichnung ‚Kortikale Dysplasien‘ (CD) sind verschiedene Anomalitäten der Gehirnentwicklung zusammengefasst, die anhand von Histopathologie, Bildgebung, Genetik und anderen klinischen sowie elektrophysiologischen Merkmalen kategorisiert werden können (Lew, 2014). Kortikale Dysplasien sind die häufigste Ätiologie bei Epilepsie im Kindesalter (40 - 60 %; Schulze-Bonhage & Zentner, 2014). Sie entwickeln sich in der Regel pränatal basierend auf genetisch determinierten Fehlregulationen basaler Hirnentwicklungsprozesse wie der neuronalen Proliferation, Migration und kortikalen Organisation und gehen häufig mit Entwicklungsverzögerungen, neurologischen Defiziten und pharmakoresistenter Epilepsie einher (Barkovich et al., 2001).

Eine besonders häufig zur Indikation für eine hemisphärische Operation führende kortikale Fehlbildung infolge von Hirnentwicklungsstörungen ist die Hemimegalenzephalie (HME) (siehe Abbildung 18). Diese neuronale Migrationsstörung ist durch eine abnormale unilaterale Vergrößerung von großen Teilen oder einer kompletten zerebralen Hemisphäre charakterisiert, was meist mit fokalen oder diffusen mikroskopischen kortikalen Anomalitäten der betroffenen Hemisphäre verbunden ist, z.B. Riesen-Neurone, flache Gyri, reduzierte Anzahl Sulci, vergrößerte Ventrikel, nur drei oder vier neokortikale Schichten, abnormale weiße Substanz, schlechte Differenzierung zwischen grauer und weißer Substanz (Dobyns & Kuzniecky, 1997; Hwang et al., 2001; Cataltepe 2010; Bulteau et al., 2013). Patienten mit Hemimegalenzephalie leiden üblicherweise unter pharmakoresistenten partiellen Anfällen mit sekundärer Generalisierung, die meist schon wenige Tage nach der Geburt beginnen und in deren Folge es zu kognitiver Entwicklungsverzögerung und der Ausbildung einer Hemiparese kommt (Ellenbogen & Cline, 2006; Bulteau et al., 2013).

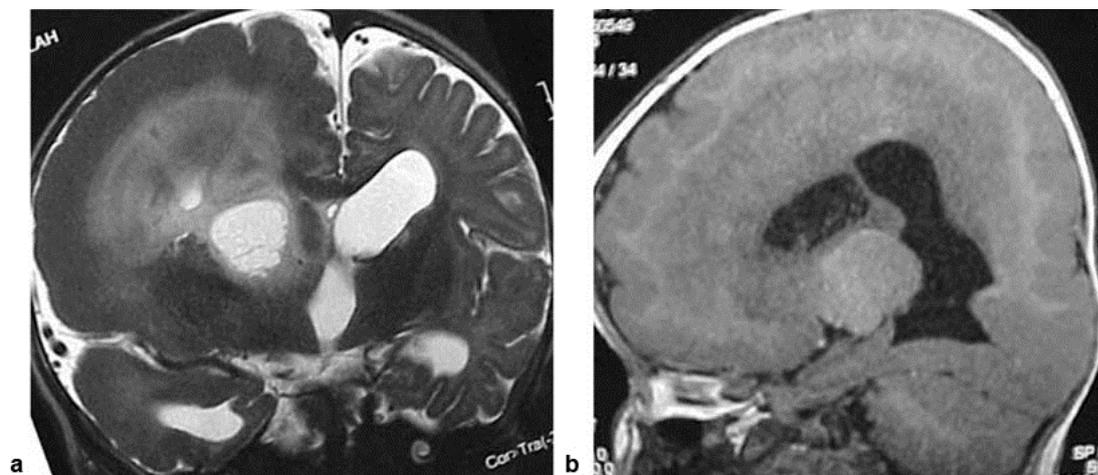


Abbildung 18: Hemimegalenzephalie. (a) Koronare T2 MRT Aufnahme, die vergrößerte Ventrikel, Signalabnormalitäten und abnorme Gyrierung zeigt. (b) Sagittale T1 MRT Aufnahme, die Irregularitäten der Ventrikelwand und abnormale Gyrierung zeigt. Villemure & Daniel, 2009.

Hemimegalenzephalie geht mit einer hohen Mortalitätsrate innerhalb der ersten Lebensmonate bedingt durch die häufigen und schwerwiegenden Anfälle einher (Cataltepe; 2010). Durch eine hemisphärische Operation lassen sich die Anfälle meist effektiv kontrollieren (Lew, 2014), wobei laterale Hemisphärotomien bei Patienten mit kongenitalen zerebralen Malformationen schwieriger durchzuführen sind als vertikale Hemisphärotomien aufgrund der veränderten Anatomie des Hirngewebes und des

Ventrikelsystems (Bultea et al., 2013). Da die hemisphärischen Malformationen bei Hemimegalenzephalie und anderen hemisphärischen kortikalen Dysplasien bereits kongenital vorhanden sind, sind betroffene Patienten meist schon im Säuglingsalter Kandidaten für eine hemisphärische Operation. Das Ziel der Operation ist neben Anfallskontrolle auch die Vermeidung negativer Effekte auf Kognition und Lebensqualität, die sich voraussichtlich im Krankheitsverlauf sekundär zur ausbleibenden normalen Entwicklung von zerebraler Konnektivität innerhalb der ersten Lebensjahre ergeben (Ramey et al., 2013). Auch bei anderen kongenitalen kortikalen Malformationen, die mehrere Lobi betreffen, kann eine hemisphärische Operation induziert sein (z.B. multilobare oder diffuse kortikale Dysplasien, Polymikrogyrie). Da diese Erkrankungen typischerweise nicht auf eine Großhirnhemisphäre begrenzt sind, ist es hierbei essenziell präoperativ sicherzustellen, dass die kontralaterale Hemisphäre funktionell weitgehend intakt ist (Hartmann et al., 2010).

3.3.4.2 Erworbene Ätiologien

Die wichtigste erworbene Ätiologie mit Indikation zu einer hemisphärischen Operation sind große, hemisphärische, vaskuläre Infarkte, die zu Porenzephalie und Hemiatrophie führen können (Ramey et al., 2013). Eine Reihe verschiedener prä- und perinataler Ereignisse kann die Entstehung zerebrovaskulärer kortikaler Läsionen begünstigen, darunter angeborene Herzerkrankungen, Störungen der Blutgerinnung (z.B. Koagulopathien), Infektionen und metabolische Anomalitäten (Hartmann et al., 2010). Ein Infarkt kann ischämisch (Minderdurchblutung aufgrund von Gefäßverschlüssen) oder hämorrhagisch (intrazerebrale Blutung) entstehen und hat das Absterben von Hirngewebe in der betroffenen Region zur Konsequenz. Die klinische Symptomatik ist stark von der Lokalisation des betroffenen Gehirnareales und dem Ausmaßes der Schädigung abhängig. Unilaterale hemisphärische Läsionen mit assoziierter kontralateraler klinischer Symptomatik resultieren häufig bei einem Infarkt der Arteria cerebri media (siehe Abbildung 19; Villemure & Daniel, 2009; Cataltepe, 2010). Bei mehr als 50 % aller Patienten, die eine hemisphärische Operation erhalten, ist ein vaskuläres Ereignis ursächlich für die epileptischen Anfälle und die Indikation zur epilepsiechirurgischen Behandlung (Villemure & Daniel, 2009). In den meisten Fällen hat der Infarkt bereits pränatal oder perinatal stattgefunden.

Perinatale vaskuläre Ereignisse können große, zystische Hirnmissbildungen verursachen, sogenannte porenzephal Zysten (Cataltepe, 2010). Betroffene Patienten haben meist unilateral vergrößerte Ventrikel und zeigen eine schwerwiegende zerebrale Atrophie aufgrund des großflächigen Gewebeuntergangs und der Porenzephalie. Pharmakoresistente Epilepsie und Hemiplegie sind häufig. Einer prospektiven Studie an 46 Neugeborenen mit perinatalen, arteriellen, ischämischen Infarkten (Schlaganfall) zufolge, erlitten 24 % mindestens einen Anfall und 31 % entwickelten Epilepsie, bei einem mittleren Follow-up von 31 Monaten nach dem vaskulären Ereignis (Wusthoff et al., 2011). Wenn sich die epileptischen Anfälle als medikamentös therapieresistent herausstellen, sind Patienten mit vaskulären Infarkten ideale Kandidaten für eine hemisphärische Operation, da sie typischerweise bereits eine Hemiparese und Hemianopsie haben und daher voraussichtlich keine zusätzlichen funktionellen Beeinträchtigungen infolge der Operation davontragen werden (Lew, 2014). Zudem haben Patienten mit hemisphärischer Epilepsie sekundär zu einem perinatalen Infarkt mit höherer Wahrscheinlichkeit als bei anderen Ätiologien (z.B. kortikale Dysplasien) eine komplett normale kontralaterale Hemisphäre, was die Chance auf postoperative Anfallsfreiheit erhöht (Lew, 2014).

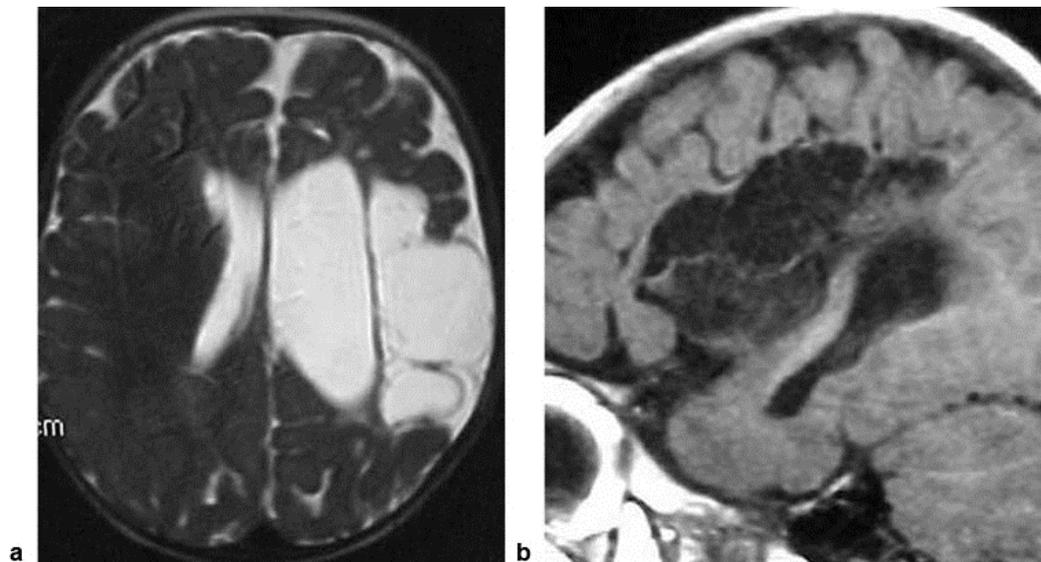


Abbildung 19: Mediainfarkt (infantile Hemiplegie). Axiale T2 (a) und sagittale T1 (b) MRT Abbildung, die Signalabnormalitäten im vaskulären Gebiet der Arteria cerebri media sowie vergrößerte ipsilaterale Ventrikel zeigen. Villemure & Daniel, 2009.

3.3.4.3 Progrediente Ätiologien

Einige Ätiologien, die zur Indikation einer hemisphärischen Operation führen können, sind progredient (progressiv, fortschreitend), d.h. sie zeigen einen zunehmend schweren Verlauf. Eine solche Erkrankung ist das Rasmussen-Syndrom, eine typischerweise im Kindesalter auftretende chronische Enzephalitis, die in der Regel nur eine Großhirnhemisphäre betrifft (Varadkar et al., 2014). Die Erkrankung wurde erstmals von Theodore Brown Rasmussen im Jahr 1958 beschrieben und nach ihm benannt (Rasmussen et al., 1958). Rasmussen-Enzephalitis manifestiert sich in therapierefraktären epileptischen Anfällen und kontinuierlich fortschreitender Atrophie der betroffenen Großhirnhemisphäre (Cataltepe, 2010). Im Verlauf der Erkrankung kommt es fast immer zur Entwicklung einer kontralateralen Hemiplegie und zunehmenden kognitiven Defiziten (Daniel & Villemure, 2003, Varadkar et al., 2014). Mit einer Inzidenz von 2,4 Fällen auf 10 Millionen Patienten im Alter von 18 Jahren oder jünger pro Jahr in Deutschland, ist die Erkrankung selten (Bien et al., 2013). Das mittlere Alter bei Erkrankungsbeginn liegt bei 6 Jahren (Bien et al., 2002). Bei manchen Patienten geht eine bis zu mehreren Jahren andauernde prodromale Phase mit milder Hemiparese und seltenen Anfällen der akuten Phase der Erkrankung voraus (Varadkar et al., 2014).

Die akute Phase ist charakterisiert durch häufige Anfälle, die von der betroffenen zerebralen Hemisphäre ausgehen. Bereits wenige Monate nach Beginn der akuten Phase zeigen sich bei den meisten Patienten im MRT unilateral vergrößerte Ventrikel sowie hyperintense kortikale und / oder subkortikale Signalanomalitäten mit heterogener Verteilung, häufig bevorzugt in der perisylvischen Region (Varadkar et al., 2014). Im weiteren Erkrankungsverlauf kommt es zum Auftreten verschiedener fokaler Anfallssemiologien, die darauf verweisen, dass die Entzündung auf neue, zuvor nicht betroffene Bereiche der Hemisphäre übergegriffen hat (Oguni et al., 1991). Analog zeigt sich im MRT eine Zunahme der unilateralen diffusen Atrophie und Signalanomalitäten (siehe Abbildung 20). Unbehandelte Kinder entwickeln innerhalb von einem Jahr nach Krankheitsbeginn Hemiparese, Hemianopsie und kognitive Beeinträchtigungen, und falls die sprachdominante Hemisphäre betroffen ist, auch Dysphasie (Varadkar et al., 2014). Letztendlich geht die Erkrankung über in eine relativ stabile residuale Phase mit unveränderten neurologischen, motorischen und kognitiven Defiziten bei rezidivierender, schwer behandelbarer Epilepsie (Bien et al., 2004).

Etwa 50 % der Patienten mit Rasmussen-Enzephalitis haben im Vorfeld der Erkrankung eine virale Infektion erlitten, aber ein eindeutiger Bezug zu einer viralen Ätiologie konnte bisher nicht nachgewiesen werden (Daniel & Villemure, 2003). Vielmehr gibt es inzwischen vermehrt Hinweise auf einen immunopathologischen Prozess als Basis der Erkrankung, weshalb verschiedene immunsuppressive und immunomodulatorische Behandlungsansätze (z.B. intravenöse Immunglobuline, Kortikosteroide, Plasmapherese) erprobt werden (Bien et al., 2004; 2013; Varadkar et al., 2014). Da die primäre Ursache der Erkrankung jedoch weiterhin unklar ist, bleibt die Behandlung unspezifisch und die Erfolge wenig zufriedenstellend. Eine langfristige Immuntherapie scheint zwar bei manchen Patienten protektiv in Bezug auf die zu erwartenden funktionellen Beeinträchtigungen und strukturellen Schädigungen zu wirken, hat aber meist keinen Einfluss auf die Anfallsaktivität (Bien & Schramm, 2009; Bien et al., 2013). Die Patienten leiden weiterhin unter schwerwiegender pharmakoresistenter Epilepsie und es ist unklar, ob solche Behandlungen die Langzeitergebnisse verbessern, insbesondere das spätere kognitive Leistungsniveau (Varadkar et al., 2014). Als effektivste Therapie bei Rasmussen-Enzephalitis gilt weiterhin die chirurgische Diskonnektion der betroffenen Hemisphäre (Hartman et al., 2010; Granata et al., 2014; Varadkar et al., 2014).

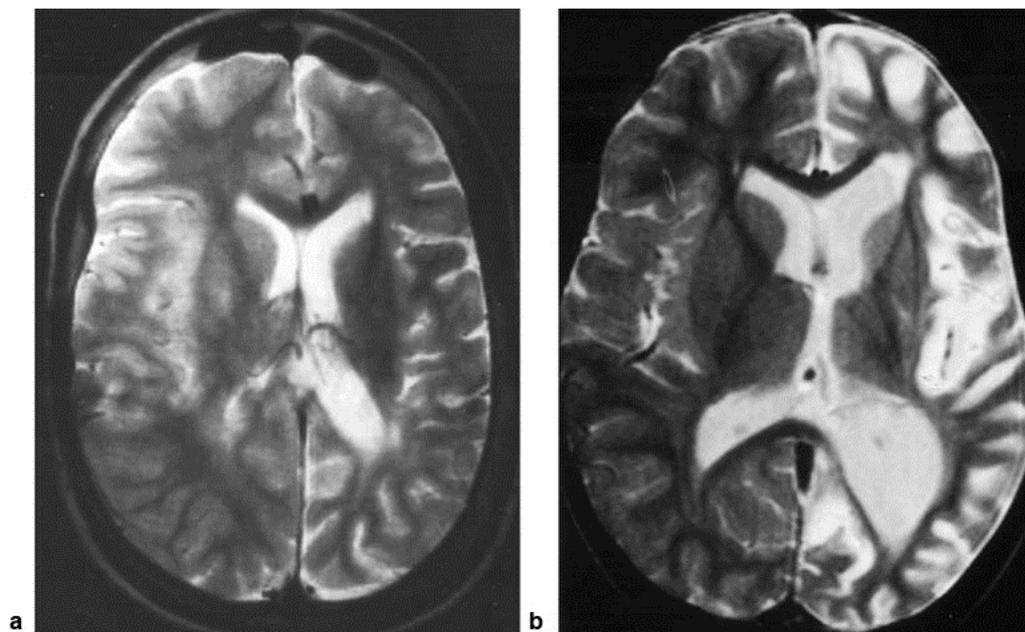


Abbildung 20: Rasmussen-Enzephalitis. Axiale T2 MRT Abbildungen. (a) Rechts fronto-temporo-insuläre Abnormalitäten bei einem Patienten im frühen Erkrankungsstadium. (b) Linkshemisphärische Signalabnormalitäten und diffuse Atrophie bei einem Patienten im späteren Erkrankungsstadium. Villemure & Daniel, 2009.

Eine weitere progredient verlaufende Erkrankung, die häufig zur Indikation einer hemisphärischen Operation führt ist das Sturge-Weber-Syndrom. Diese seltene Erkrankung, die zur Gruppe der neurokutanen Phakomatosen zählt, ist durch kongenitale kapillar-venöse Malformationen gekennzeichnet, die das Gehirn (leptomeningeales Angiom), die Haut (fazialer Nävus) und das Auge betreffen (Cross, 2002; Comi, 2011). Die Krankheit wurde erstmals im Jahr 1879 von William Allan Sturge, britischer Neurologe und Archäologe, beschrieben, der den Zusammenhang zwischen einem fazialen Nävus (umschriebene, gutartige Fehlbildung der Gesichtshaut) und einer zerebralen Symptomatik einhergehend mit kontralateralen epileptischen Anfällen berichtete. Einige Jahre später, im Jahr 1922, beschrieb Frederick Parkes Weber, britischer Dermatologe, mit der Krankheit assoziierte girlandenförmige, gyrale Kalzifizierungen auf Röntgenaufnahmen des Schädels, die heute als richtungsweisend für die Diagnose des Sturge-Weber-Syndroms gelten (Reith et al., 2012). Der faziale Nävus ist meist tiefrot (portweinrot) und wird daher auch als Nävus Flammeus (Feuermal, Portweinfleck) bezeichnet. Obwohl der Nävus nicht selten auch bilateral auftritt, liegt eine zerebrale Beteiligung meist nur unilateral vor (Bebin & Gomez, 1988; Reith et al., 2012). Die leptomeningealen vaskulären Anomalien beim Sturge-Weber-Syndrom können zu graduellen ischämischen Veränderungen führen, darunter die charakteristischen intrakraniellen Kalzifizierungen, Atrophie und Gliose (Lew, 2014; siehe Abbildung 21).

Patienten mit Sturge-Weber-Syndrom zeigen typischerweise eine progrediente Hemiparese, epileptische Anfälle, mentale Retardierung und verschiedene optische Probleme (z.B. Glaukome), die durch die Effekte der Erkrankung auf den Nervus optthalmicus und die Aderhaut des Auges bedingt sind (Daniel & Villemure, 2003; Ellenbogen & Cline, 2006). Die neurologischen Defizite entwickeln sich langsam über die Zeit oder als Folge schlaganfallähnlicher, ischämischer Episoden einhergehend mit Anfällen und / oder Migräne. Die kognitiven Defizite variieren von leichten Aufmerksamkeits- oder Lernproblemen bis hin zu deutlicher Entwicklungsverzögerung und Intelligenzminderung (Comi, 2011). Etwa 75 - 90 % der Sturge-Weber-Syndrom Patienten entwickeln Epilepsie (Lo et al., 2012, Reith et al., 2013). Wenn die Anfälle vor dem 2. Lebensjahr beginnen, sind die kognitiven Beeinträchtigungen viel ausgeprägter (Sujanski & Conradi, 1995). Als eine mögliche Ursache für die Erkrankung wird eine somatische Mutation vermutet (Reith et al., 2012).

Aufgrund der Tatsache, dass meist nur eine Großhirnhemisphäre von der Erkrankung betroffen ist, können ausgewählte Patienten erfolgreich durch eine

hemisphärische Operation behandelt werden, insbesondere wenn bereits präoperativ kontralaterale motorische Beeinträchtigungen durch vorangegangene ischämische Insulte bestehen (Lew, 2014). Es besteht Konsens darüber, dass die intellektuelle und neurologische Entwicklung von Patienten mit Sturge-Weber-Syndrom wesentlich vom wiederholten Auftreten von Anfällen abhängt und dass eine hohe Anfallsfrequenz und Dauer die neurologische Symptomatik verschlechtern (Raybaud & Widjaja, 2010; Reith et al., 2014). Bei fehlgeschlagener medikamentöser Behandlung sollte daher, falls eine bilaterale zerebrale Beteiligung ausgeschlossen werden kann, über eine hemisphärische Operation nachgedacht werden (Raybaud & Widjaja, 2010). Eine retrospektive Analyse von 32 Hemisphärektomien zur Behandlung des Sturge-Weber-Syndroms weltweit kam zu dem Ergebnis, dass durch die Hemisphärektomie die klinischen Ergebnisse nicht verschlechtert wurden (Kossoff et al., 2002). Manche Studien berichten sogar von deutlich besseren intellektuellen Funktionen bei Sturge-Weber-Syndrom Patienten nach einer Hemisphärektomie im Vergleich zu rein medikamentös behandelten Patienten (Rochkind et al. 1990).

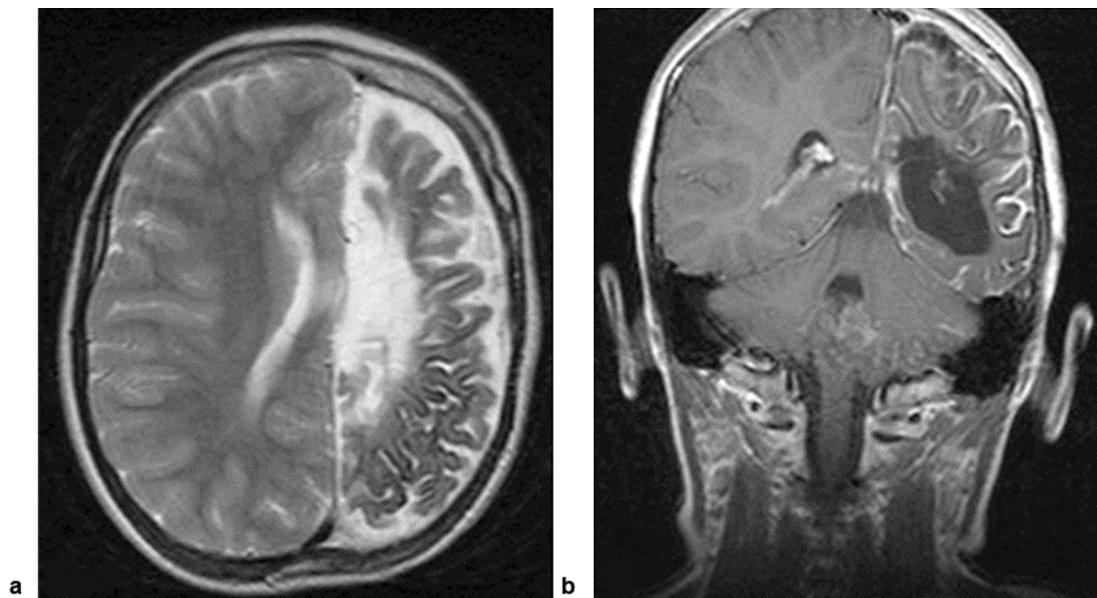


Abbildung 21: Sturge-Weber-Syndrom. (a) Axiale T2 MRT Aufnahmen, die die ausgeprägte Atrophie der linken Hemisphäre sowie ausgeprägte kortikale und subkortikale Kalzifizierungen zeigt, (b) koronare T1 Aufnahme nach Kontrastmittelgabe, die erweiterte Venen und eine Blut-Hirn-Schranken Störung im Versorgungsgebiet des Nervus ophthalmicus zeigt. Adaptiert nach Reith et al., 2013.

Ebenfalls progredient und manchmal zur Indikation einer hemisphärischen Operation führend ist das Hemikonvulsion-Hemiplegie-Epilepsie-Syndrom. Dieses Syndrom zeigt

sich meist innerhalb der ersten beiden Lebensjahre und äußert sich in unilateralen, prolongierten, hemikonvulsiven Anfällen, die das Gesicht, die Arme und die Beine betreffen und häufig im Rahmen einer fiebrigen Erkrankung auftreten (Cataltepe, 2010). Die nachfolgende zweite Phase ist durch die Entwicklung einer Hemiplegie gekennzeichnet, und die dritte Phase durch partielle epileptische Anfälle. Innerhalb von zwei bis drei Jahren besteht eine chronische Epilepsie. Zusätzlich zu den hemikonvulsiven Anfällen und der Hemiplegie entwickelt sich im Verlauf der Erkrankung sukzessiv eine fortschreitende zerebrale Hemiatrophie (Comair, 2001; Arzimanoglou, 2004). Das Hemikonvulsion-Hemiplegie-Epilepsie-Syndrom kann verschiedene Ursachen haben, darunter Meningitis, Trauma, subdurale Effusion und hemisphärische Läsionen. Die genauen Mechanismen der Entstehung und Entwicklung der Erkrankung sind jedoch noch schlecht verstanden und in vielen Fällen kann keine klare Ursache ermittelt werden. (Cataltepe, 2010).

3.3.5 Postoperative Ergebnisse

Hemisphärektomien und ihre Varianten bzw. Weiterentwicklungen sind etablierte Verfahren zur Behandlung von hemisphärischer Epilepsie. Eine beträchtliche Anzahl von Studien zu den postoperativen Ergebnissen nach einer hemisphärischen Operation wurde über die Jahre publiziert (Wilson 1970; Verity et al., 1982; Lindsay et al., 1987; Davies et al., 1993; Stark et al., 1995; Caplan et al., 1996; Carson et al., 1996; Peacock et al., 1996; Vining et al., 1997, Ogunmekan et al., 1989; Battaglia et al., 1999, 2006; Döring et al., 1999; Arzimanoglou et al., 2000; Kossoff et al., 2002, 2003; Maehara et al., 2002; Devlin et al., 2003; Cook et al., 2004; Jonas et al., 2004; Pulsifer et al., 2004; van Empelen et al., 2004; González-Martínez et al., 2005; Korkman et al., 2005; Shimizu, 2005; Van Oijen et al., 2006; Villemure & Daniel, 2006; Basheer et al., 2007; Bourgeois et al., 2007; Delalande et al., 2007; Griffith et al., 2007; Loddenkemper et al., 2007; McClelland & Maxwell, 2007; Terra-Bustamante et al., 2007; De Ribaupierre & Delalande, 2008; Flack et al., 2008; Lettori et al., 2008; Liégeois et al., 2008; Cuckiert et al., 2009; Limbrick et al., 2009; Scavarda et al., 2009; Steinhoff et al., 2009; Boshuisen et al., 2010; Hallbook et al., 2010; Kwan et al., 2010a; Marras et al., 2010; Mathern et al., 2010; Thomas et al., 2010, 2012; Caraballo et al., 2011; Greiner et al., 2011; Van Schooneveld et al., 2011; Ciliberto et al., 2012; Schramm et al., 2012, 2012a; Alcalá-Cerra et al., 2013; Bulteau et al., 2013; Dorfer et al., 2013; Honda et al., 2013; Liang et al., 2013; Moosa et al., 2013, 2013a; Ramantani et al., 2013; Villarejo-Ortega et al., 2013;

Granata et al., 2014; Lee et al., 2014; Lew et al., 2014; Griessenauer et al., 2015; Grosmaître et al., 2015). Die verschiedenen Studien liefern medizinische Ergebnisse, wie die postoperative Anfallssituation, Komplikationen, Morbidität und das Absetzen der antiepileptischen Medikation, seltener auch kognitive und / oder behaviorale Ergebnisse und gelegentlich psychosoziale Resultate.

Da hemisphärische Operationen im Vergleich zu anderen epilepsiechirurgischen Eingriffen relativ selten durchgeführt werden, sind die klinischen Kohorten meist klein und die Stichprobengröße ist bei der überwiegenden Mehrzahl der publizierten Studien gering. Meist handelt es sich um retrospektive Berichte aus einzelnen Institutionen. Die größte bis heute publizierte Serie schließt insgesamt nur 186 Patienten ein (Moosa et al., 2013a). Nur 14 weitere publizierte Serien schließen mehr als 40 Patienten ein (Wilson, 1970; Kossoff et al., 2003; Cook et al., 2004; Shimizu, 2005; Villemure & Daniel, 2006; Delalande et al., 2007; Limbrick et al., 2009; Boshuisen et al., 2010; Kwan et al., 2010; Greiner et al., 2010; Caraballo et al., 2011; Schramm et al., 2012a; Ramantani et al., 2013; Lew et al., 2014), und nur 6 davon mehr als 50 Patienten, darunter unsere Serie am Universitätsklinikum Bonn (Kossoff et al., 2003; Cook et al., 2004; Delalande et al., 2007; Greiner et al., 2011; Schramm et al., 2012a; Ramantani et al., 2013). Die wenigen Publikationen mit größerer Stichprobengröße berücksichtigen meist nur medizinische Faktoren, gegebenenfalls ergänzt durch globale kognitive Maße wie Intelligenzquotienten (IQ), Entwicklungsquotienten (DQ) oder andere Einschätzungen des Entwicklungsstandes (z.B. mean developmental index, MDI). Zudem wird in manchen Studien über Patienten mit hemisphärischen Operationen gemeinsam mit Patienten, die anderen epilepsiechirurgischen Eingriffen unterzogen wurden, berichtet und die Ergebnisse sind nicht immer klar trennbar (z.B. Ogunmekan et al., 1989; Arzimanoglou et al., 2000; Korkmann et al., 2005; Van Oijen et al., 2006; Bourgeois et al., 2007; Loddenkemper et al., 2007). Im Folgenden werden die Ergebnisse nach einer hemisphärischen Operation entsprechend der zur Verfügung stehenden Literatur zusammenfassend dargestellt.

3.3.5.1 Medizinische Ergebnisse

Historisch gesehen war die Hauptursache für Morbidität und Mortalität im Zusammenhang mit hemisphärischen Operationen oberflächliche zerebrale Hämorrhagie. Seit der Etablierung moderner Hemisphärotomieverfahren mit minimaler Resektion und maximaler Diskonnektion sind die peri- und postoperativen

Risiken deutlich zurückgegangen (Villemure & Mascott, 1995; Cook et al., 2004; Schramm & Clusmann, 2008; Schramm et al., 2012; Bahuleyan et al., 2014). Nichtsdestotrotz birgt jede Operation das Risiko von Komplikationen. Zu den möglichen Komplikationen bei einer hemisphärischen Operation zählen postoperative Infarkte, Hydrozephalus, Sinusthrombose, aseptische Meningitis, Infektionen, und Anämie durch perioperativen Blutverlust (Cataltepe, 2010; Beier & Rutka, 2013; Lew, 2014). Todesfälle im Zusammenhang mit hemisphärischen Operationen sind heutzutage selten und treten meist im Kontext von perioperativen Hämorrhagien auf (Montes et al., 2006). Während in der Vergangenheit die Mortalitätsraten zwischen 2 und 5 % variierten, liegen sie in modernen Hemisphärotomieserien meist unter 1 % (Cook et al., 2004; Lew, 2014). Postoperative neurologische Defizite wie Aphasien und Verschlechterungen von Hemiparese und sensorischen Defiziten sind möglich (McClelland & Maxwell, 2007; Noachtar & Boargraefe 2009). Signifikante und dauerhafte Verschlechterungen der Gangfähigkeit wurden für die meisten Serien nicht berichtet (Beier & Rutka, 2013). Patienten, die vor der Operation in der Lage waren zu laufen, können dies in der Regel auch nach der Operation, unabhängig davon ob die Pathologie kongenital oder erworben ist (Holthausen et al., 1997, Holthausen & Strobl, 1999; Maehara et al., 2002, Delalande et al., 2007). Typischerweise ergeben sich ein Verlust feinmotorischer Funktionen der kontralateralen Hand und eine reduzierte feinmotorische Kontrolle des kontralateralen Fußes (Carson et al., 1996; Lew, 2014). Manche Patienten kompensieren die motorischen Defizite so gut, dass sie sogar in der Lage sind, Klavier zu spielen oder Sportarten wie Golf, Tischtennis oder Tanzen auszuüben (Kossoff et al., 2003).

Hemisphärische Operationen gehören zu den erfolgreichsten epilepsiechirurgischen Verfahren hinsichtlich des Erreichens von postoperativer Anfallskontrolle (Lew, 2014). Zwischen 43 % und 90 % der operierten Patienten sind im Anschluss an eine hemisphärische Operation anfallsfrei, wobei primär diskonnektive Verfahren und funktionelle Hemisphärektomien ähnlich effektiv sind wie anatomische Hemisphärektomien (Cook et al., 2004; De Ribaupierre & Delalande, 2008; Spencer & Huh, 2008; Griessenauer et al., 2015). Die meisten Patienten, bei denen keine vollständige Anfallskontrolle erzielt werden konnte, profitieren zumindest von einer reduzierten Anfallsfrequenz und / oder -intensität im Vergleich zur präoperativen Situation (Lew, 2014). Die Anzahl anfallsfreier Patienten ist bei längeren postoperativen Intervallen geringer (Delalande et al., 2007). Beispielsweise wurde in einer groß angelegten Studie (Jonas et al., 2004; N=115) ein Jahr postoperativ

Anfallsfreiheit für 76 % der Patienten und fünf Jahre nach der Operation nur noch für 58 % der Patienten dokumentiert. Auch in einer weiteren Studie (van Oijen et al., 2006) wird ein leichter Rückgang des Anteils anfallsfreier Patienten im postoperativen Verlauf berichtet: 5 Jahre nach der Operation waren von den Patienten, die ein Jahr postoperativ anfallsfrei waren, noch 89 % anfallsfrei, 10 Jahre nach der Operation nur noch 73 %. Andere Studien verweisen hingegen auf über die Zeit stabile postoperative Anfallsergebnisse mit seltenen späten Therapiemisserfolgen (Limbrick et al., 2009). Bei postoperativ persistierenden Anfällen mit dem gleichen oder einem anderen klinischen Muster wie vor der Operation ist zu vermuten, dass entweder auch in der kontralateralen Hemisphäre unabhängige epileptogene Areale bestehen oder die Isolierung der Hemisphäre - sei es durch Resektion oder Diskonnektion - inkomplett erfolgt ist (Duchowny, 2004; Villemure & Daniel, 2009; Noachtar & Boarggraefe 2009; Cataltepe, 2010; Lew, 2014).

3.3.5.2 Kognitiv-behaviorale Ergebnisse

Das präoperative kognitive Funktionsniveau von Kandidaten für eine hemisphärische Operation ist meist deutlich unterdurchschnittlich (Wilson, 1970; Verity et al., 1981; Lindsay et al., 1987; Stark et al., 1995; Battaglia et al., 1999; Maehara et al., 2002; Villemure & Daniel, 2006; Bourgeois et al., 2007; Delalande et al., 2007; Van Schooneveld et al., 2011; Ramantani et al., 2013; Lee et al., 2014). Bei 74 - 88 % der Patienten zeigt sich präoperativ eine ausgeprägte mentale Retardierung (Van Schooneveld & Braun, 2013). Nicht selten kommt es im Zeitraum vor der Operation zu progredienten intellektuellen Verschlechterungen (Lindsay et al., 1987; Devlin et al., 2003; Villemure & Daniel, 2006; Van Schooneveld et al., 2011) und in vielen Fällen werden neben kognitiven Beeinträchtigungen auch Verhaltensauffälligkeiten beschrieben (Krynauw, 1950; Wilson, 1970; Verity et al., 1981; Lindsay et al., 1987, Stark et al., 1995; Devlin et al., 2003; Battaglia et al., 2006; Moosa et al., 2013).

Im Anschluss an eine hemisphärische Operation scheint sich die kognitive Leistungsfähigkeit kaum zu verändern. Die meisten Studien berichten postoperativ keine oder nur geringe Veränderungen in Intelligenz- und Entwicklungsmaßen für die Mehrzahl der Patienten (Wilson, 1970; Verity et al., 1981; Bayard & Lassonde, 2001; Maehara et al., 2002; Devlin et al., 2003; Pulsifer et al., 2004, Korkman et al., 2005; Battaglia et al., 2006; Van Oijen et al., 2006; Lettori et al., 2008; Cuckiert et al., 2009; Scavarda et al., 2009; Van Schooneveld et al., 2011; Ramantani et al., 2013; Lee et al.,

2014; Lee et al., 2014; Lew et al., 2014). Auf individueller Ebene scheinen zwar mitunter signifikante Verbesserungen oder Verschlechterungen möglich zu sein, aber auf Gruppenebene erscheint das kognitive Leistungsniveau weitgehend stabil (Lew, 2014). Eine Metaanalyse zu den kognitiven Langzeitergebnissen nach einer hemisphärischen Operation, die 11 Studien zwischen 1988 und 2010 einschloss (N = 236), ergab eine kognitive Verbesserung für 29 % der Patienten, eine kognitive Verschlechterung für 10 % der Patienten und ein unverändertes kognitives Funktionsniveau für 61 % der Patienten (Van Schooneveld & Braun, 2013). In den berücksichtigten Studien wurden unterschiedliche Maße zur Ermittlung des kognitiven Status eingesetzt, darunter mittels verschiedener Tests bestimmte IQ, DQ und MDI Werte, sowie vorabdefinierte kategoriale Einschätzungen des kognitiven Leistungsniveaus. Kognitive Verbesserung wurde als ein Anstieg des IQ / DQ / MDI um mindestens 5-15 Punkte (je nach Studie) oder die Eingruppierung in eine bessere kognitive Kategorie definiert. In manchen Studien werden nach hemisphärischen Operationen auch postoperative Besserungen von Verhaltensauffälligkeiten (Wilson, 1970; Verity et al., 1982; Devlin et al., 2003; Battaglia et al., 2006) und verbesserte Sprachfunktionen (Caplan et al., 1996; Cuckiert et al., 2009; Thomas et al., 2010; Grosmaître et al., 2014) berichtet.

3.3.5.3 Psychosoziale Ergebnisse

Epilepsie hat gravierende psychische und soziale Konsequenzen (Baker, 2002; Cascino, 2004; Kuzniecky & Devinsky, 2007; Go & Snead, 2008). Wiederholte epileptische Anfälle führen nicht selten zu familiären Schwierigkeiten, Einschränkungen bei sozialen und Freizeitaktivitäten, Stigmatisierung und sozialer Ausgrenzung (Jacoby et al., 1996; McCagh et al., 2006; de Boer et al., 2008). Menschen mit Epilepsie haben zudem ein höheres Risiko für Ängste, Depressionen und ein reduziertes Selbstwertgefühl (Collings, 1990; Baker, 2002; McCagh et al., 2006). Die Beurteilung der Ergebnisse nach einem epilepsiechirurgischen Eingriff sollte daher auch psychosoziale Aspekte einschließen. Bisher haben jedoch nur wenige Studien psychosoziale und sozioökonomische Faktoren als Ergebnismaße nach einer hemisphärischen Operation berücksichtigt und die Stichprobengrößen sind meist gering.

In einer älteren Studie an Patienten, die einer klassischen anatomischen Hemisphärektomie unterzogen wurden (Wilson, 1970), wird für 10 von 50 Patienten (20 %) postoperativ eine Verbesserung des sozioökonomischen Status berichtet,

beispielsweise der Wechsel der Unterbringung von einer spezialisierten Institution zur Familie, oder der Übergang von Arbeitslosigkeit zu Erwerbstätigkeit. Für drei Patienten (6 %) ergab sich eine ungünstige psychosoziale Entwicklung. Die Mehrheit der Patienten (60 %) erfuhr keine relevanten Veränderungen der psychosozialen Situation. Neuere Studien verweisen auf eine reduzierte funktionelle Unabhängigkeit und Einschränkungen bei der Ausführung von Tätigkeiten des alltäglichen Lebens (z.B. Essen, Ankleiden, Körperpflege) bei Patienten mit hemisphärischen Operationen (Basheer et al., 2007; Griffith et al., 2007). Nur wenige Patienten können in altersentsprechenden Klassen auf Regelschulen ohne spezielle Betreuung unterrichtet werden (Bourgeois et al., 2007, 0 %; Moosa et al., 2013, 6 %), einen Beruf ausüben (McClelland & Maxwell, 2007, 33 %; Moosa et al., 2013, 21 %), und ein unabhängiges Leben führen (McClelland & Maxwell, 2007, 33 %). In mehreren Studien wurden postoperative Verbesserung von adaptiven und / oder sozialen Fähigkeiten nach einer hemisphärischen Operation bei einem Teil der Patienten dokumentiert, aber der Stichprobenumfang war in all diesen Studien gering, die verwendeten Maße variierten, und der Anteil verbesserter Patienten wurde meist nicht spezifiziert (Van Empelen et al., 2004, N=12; Thomas et al., 2010, N=16; Ciliberto et al., 2012, N=7; Villarejo-Ortega et al., 2013, N=17). In einer Studie zu den Ergebnissen nach Hemidekortizierung wurden 44 % (21/48) der Patienten als unabhängig, 37,5 % (18/48) als semi-unabhängig und 19 % (9/48) als abhängig klassifiziert (Carson et al., 1996).

Trotz oft weiterhin bestehenden funktionellen Einschränkungen und begrenzten sozioökonomischen Perspektiven, berichtet die überwiegende Mehrzahl der Patienten bzw. Familien einen subjektiven Zugewinn an Lebensqualität nach einer hemisphärischen Operation (Wilson et al., 1970; Carson et al., 1996; Kossoff et al., 2003; Steinhoff et al., 2009; Ciliberto et al., 2012; Schramm et al., 2012a). Zudem scheint die postoperative gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten nach einer hemisphärischen Operation, trotz deutlich gravierenderer Beeinträchtigungen der funktionellen Unabhängigkeit, nicht schlechter zu sein als von Epilepsie Patienten, die weniger radikalen epilepsiechirurgischen Eingriffen unterzogen wurden oder nicht-chirurgisch behandelt wurden (Griffith et al., 2007; N=26).

3.3.6 Determinanten der postoperativen Ergebnisse

Für verschiedene klinische Faktoren wird eine prädiktive Relevanz in Bezug auf die postoperative Anfallssituation und / oder den postoperativen kognitiven bzw.

funktionellen Staus nach epilepsiechirurgischen Eingriffen vermutet, darunter das Alter bei Beginn der Epilepsie, das Alter zum Zeitpunkt der Operation, die Dauer der Epilepsie, die Lateralität der Operation, kontralaterale MRT und / oder EEG Befunde, die präoperativen intellektuellen Kapazitäten, die Ätiologie und der postoperative Anfallsstatus (Helmstaedter et al., 2004; Adhami & Harini, 2010; Smith et al., 2010; Van Schooneveld & Braun, 2013; Lew, 2014). Abbildung 22 gibt einen graphischen Überblick über den typischen Verlauf der neurologischen Entwicklung bei Kandidaten für eine hemisphärische Operation und mögliche klinische Prädiktoren der postoperativen Ergebnisse.

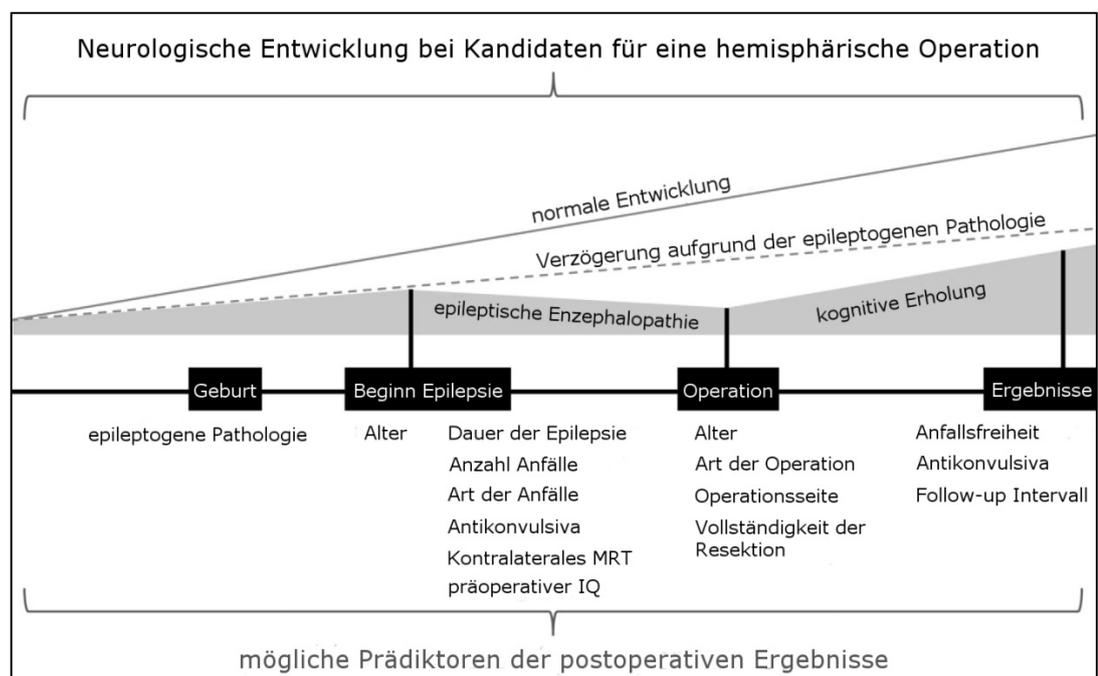


Abbildung 22: Neurologische Entwicklung bei Kandidaten für eine hemisphärische Operation und mögliche Prädiktoren der postoperativen Ergebnisse. Adaptiert nach van Schooneveld & Braun (2013).

Die Untersuchung des Einflusses von klinischen Faktoren auf die postoperativen Ergebnisse nach einer hemisphärischen Operation wird aus statistischer Sicht durch die relative Seltenheit dieser Art der Operation erschwert. Daher konnten nur in wenigen Studien Zusammenhänge zwischen klinischen Faktoren und den postoperativen Ergebnissen mit nachweislicher statistischer Signifikanz gefunden werden und die Befunde sind zum Teil inkonsistent (Lew, 2014). Im Folgenden werden theoretische Überlegungen und empirische Befunde zu den am häufigsten im

Zusammenhang mit epilepsiechirurgischen Eingriffen thematisierten klinischen Einflussfaktoren beschrieben.

3.3.6.1 Alter zum Zeitpunkt der Operation

Die zeitliche Planung ist ein wichtiger Aspekt jeder hemisphärischen Operation. Da hemisphärische Epilepsien meist bereits im frühen Kindesalter beginnen, stellt sich für die behandelnden Ärzte die Frage, ob es besser ist, in möglichst jungem Alter zu operieren oder noch abzuwarten und weitere nicht-chirurgische Behandlungsoptionen zu forcieren. Den optimalen Zeitpunkt für die Operation beim individuellen Patienten zu finden - also den optimalen Stand der neurokognitiven Entwicklung, zu dem ein neurochirurgischer Eingriff den größten Gewinn und die geringsten Risiken mit sich bringt - gehört zu den schwierigsten und dringlichsten klinischen Fragestellungen in der pädiatrischen Epilepsiechirurgie. Hierbei müssen die potentiellen positiven Effekte einer ausgedehnten irreversiblen Läsion auf die Anfallssituation abgewogen werden gegen potentielle negative Effekte auf die kognitiv-behaviorale Entwicklung.

Erkenntnisse zu den Mechanismen neuronaler Regeneration lassen vermuten, dass Patienten von einem möglichst frühen epilepsiechirurgischen Eingriff profitieren könnten aufgrund der höheren Plastizität und kompensativen Kapazitäten des sich in der Entwicklung befindenden Gehirns (Vargha-Khadem & Polkey, 1992; Arts et al., 1999; Holloway et al., 2000; Stiles, 2000; Stafstrom et al., 2000; Depositario-Cabacar et al., 2008; Cataltepe & Jallo, 2010). Im frühen Kindesalter besteht ein viel höheres Potential für funktionelle Erholung und Reorganisation neurologischer Funktionen nach einer Gehirnschädigung oder auch einer Gehirnoperation. Das unausgereifte Hirngewebe ist noch weniger funktionell spezialisiert und kann unter bestimmten Bedingungen Funktionen übernehmen, die normalerweise nicht durch dieses Hirnareal vermittelt werden (Duchowny, 2004). Besonders deutlich zeigt sich das plastische Potential des jungen Gehirns in der häufig berichteten schnellen Erholung von Sprachfunktionen nach zerebraler Schädigung bei kleinen Kindern (Bates et al., 2001; Liégeois et al., 2008). Das größte Potential für eine signifikante funktionelle Erholung nach einer Hirnschädigung besteht vermutlich im Alter von 3 - 7 Jahren, der Phase der höchsten synaptischen und dendritischen Dichte, in der die Plastizität des Gehirns maximal ist (Adelson, 2001; Cataltepe & Jallo, 2010).

Die für das frühe Kindesalter charakteristische hohe funktionelle Plastizität hat jedoch auch ihre Schattenseite. Frühe Stadien der Gehirnentwicklung zeichnen sich nicht nur durch eine größere Flexibilität und ein erhöhtes adaptives Potential, sondern auch durch eine erhöhte Vulnerabilität aus (Giza & Prins, 2006; Bourgeois, 2006; Anderson et al., 2011). Das sich in der Entwicklung befindende Gehirn ist besonders anfällig gegenüber interferierenden Einflüssen wie beispielsweise wiederholten epileptischen Anfällen und nachteiligen Effekten der antiepileptischen Medikation, was zu Entwicklungsverzögerungen und permanenten Veränderungen in den sich entwickelnden neuronalen Verknüpfungen führen kann (Noachtar & Boargraefe 2009; Cataltepe & Jallo, 2010). Vor diesem Hintergrund könnte sich ein früher epilepsiechirurgischer Eingriff auch dadurch auf die neurokognitive Entwicklung positiv auswirken, dass durch das frühere Ausbleiben von Anfällen und die frühere Möglichkeit der Reduktion bzw. des Absetzens von Antikonvulsiva das sich entwickelnde Gehirn über einen kürzeren Zeitraum epilepsieassoziierten interferierenden Einflüssen ausgesetzt ist. Gleichzeitig sollte man sich jedoch vor Augen führen, dass ein epilepsiechirurgischer Eingriff, also eine neurochirurgisch induzierte zerebrale Schädigung, ebenfalls einen potentiellen Störeinfluss darstellt, der sich nachteilig auf die Gehirnentwicklung und kognitive Entwicklung auswirken kann. Bedingt durch die hohe Vulnerabilität des noch nicht ausgereiften Gehirns kann es auch zu besonders schlechter Erholung und Langzeitergebnissen nach zerebraler Schädigung oder einer Gehirnoperation kommen (Giza & Prins, 2006; Anderson et al., 2011). Insbesondere wenn das vom Eingriff betroffene Gehirngewebe noch residuale Funktionen erfüllt, die zur neurokognitiven Entwicklung und zur Anpassung von Verhalten beitragen, könnte eine frühe Operation die Kapazitäten des Patienten vermindern und dadurch zu schlechteren Entwicklungsergebnissen führen. Zudem ist zu bedenken, dass es bei vielen Epilepsien des Kindesalters zu Spontanremission im Erwachsenenalter kommt und neurochirurgische Eingriffe bei Säuglingen und Kleinkindern mit einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko einhergehen (Daniel & Villemure, 2003; Cataltepe & Jallo, 2010).

Die Resektion bzw. Diskonnektion einer kompletten Großhirnhemisphäre im Rahmen einer Hemisphärektomie bzw. Hemisphärotomie stellt einen besonders drastischen chirurgischen Eingriff dar (Wiebe & Berg, 2013), mit dem Risiko von entsprechend gravierenden interferierenden Effekten in Bezug auf die neurokognitive Entwicklung. Andererseits leiden Kandidaten für eine hemisphärische Operation in der Regel unter besonders schwerwiegenden und hochfrequenten epileptischen Anfällen

bei hochdosierter antiepileptischer Polypharmakotherapie, was ebenfalls gravierende negative Auswirkungen in Bezug auf die neurokognitive und auch psychosoziale Entwicklung haben kann (De Ribaupierre & Delalande, 2008; Noachtar & Boargraefe, 2009). Ständige epileptische Entladungen in der weitgehend dysfunktionalen Hemisphäre könnten mit den Funktionen der anderen, weitgehend ‚normalen‘ Hemisphäre interferieren, sodass vorhandene Kapazitäten nicht ausgeschöpft werden können (Vining et al., 1997). Eine Spontanremission ist bei den typischerweise zu einer hemisphärischen Operation führenden Pathologien in der Regel kaum zu erwarten. Im Idealfall könnte ein früher epilepsiechirurgischer Eingriff den potentiellen Schaden während früher, kritischer Entwicklungsperioden minimieren und durch die Ausnutzung der erhöhten Plastizität die funktionelle Erholung maximieren (Peacock et al., 1996).

Auf der Basis solcher plastizitätsbezogenen Überlegungen wurde vielfach für hemisphärische Operationen eine möglichst frühe Durchführung befürwortet (Vining et al., 1997; Arzimanoglou et al., 2000; Devlin et al., 2003; Duchowny, 2004; Jonas et al., 2004; Gonzalez-Mertinez et al., 2005; Villemure & Daniel, 2006; Basheer et al., 2007; Bourgeois et al., 2007; Delalande et al., 2007; Lettori et al., 2008; Scavarda et al., 2009; Holthausen et al., 2013; Granata et al., 2014). Empirische Belege für die Überlegenheit früher hemisphärischer Operationen sind jedoch rar und die Befundlage ist uneindeutig. Tatsächlich verweisen einzelne Studien auf Vorteile eines möglichst jungen Alters zum Zeitpunkt der Operation in Bezug auf die postoperative kognitive Entwicklung (Ogunmekan et al., 1989; Bourgeois et al., 2007; Loddenkemper et al., 2007; Lettori *et al.*, 2008; Cuckiert et al., 2009) und adaptive Funktionen (Basheer et al., 2007). In anderen Studien wiederum fanden sich keine Zusammenhänge zwischen dem Operationsalter und postoperativen Funktionsmaßen (Carson et al., 1996; Korkman et al., 2005; Alcalá-Cerra et al., 2013) oder sogar bessere kognitive (Boshuisen et al., 2010; Moosa et al., 2013; Ramantani et al., 2013) und medizinische Resultate (Kossoff et al., 2002; Ramantani et al., 2013) in Assoziation mit einem höheren Alter zum Zeitpunkt der Operation.

3.3.6.2 Andere zeitliche Einflussfaktoren

Die präoperative Dauer der Epilepsie steht in engem Zusammenhang zum Alter bei Durchführung der Operation, aber wird auch separat als Prädiktor für die postoperativen Ergebnisse nach epilepsiechirurgischen Eingriffen diskutiert. Eine

kürzere Dauer der Epilepsie wurde sowohl mit guten als auch mit schlechten Ergebnissen nach einer hemisphärischen Operation in Verbindung gebracht (Van Schooneveld & Braun, 2013). Einige Studien verweisen auf eine höhere Wahrscheinlichkeit für postoperative Anfallsfreiheit (Villemure & Daniel et al., 2006; Schramm et al., 2012a), bessere kognitive oder funktionelle Ergebnisse (Jonas et al., 2004; Basheer et al., 2007; Delalande et al., 2007; Ramantani et al., 2013; Granata et al., 2014; Honda et al., 2014), eine größere Chance auf kognitive Verbesserungen (Thomas et al., 2012) und verbesserte Sprachfähigkeiten (Caplan et al., 1996) bei geringerer präoperativer Dauer der Epilepsie. In einer anderen Serie war eine kürzere Dauer der Epilepsie prädiktiv für einen schlechten postoperativen kognitiven Status (Boshuisen et al., 2010). In wiederum anderen Studien wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dauer der Epilepsie und postoperativen medizinischen (Moosa et al., 2013a; Ramantani et al., 2013) oder funktionellen Ergebnissen (Carson et al., 1996) gefunden.

Verschiedene Studien berichten Zusammenhänge zwischen dem Alter bei Beginn der Epilepsie und einem reduzierten kognitiven Funktionsniveau bei Epilepsiepatienten (van Schooneveld und Braun, 2013). Ein junges Alter bei Beginn der Epilepsie, eine hohe Anfallsfrequenz, ausgeprägte Anomalitäten im EEG, Polypharmakotherapie und generalisierte Anfälle gelten im Allgemeinen als Risikofaktoren für neuropsychologische Defizite bei Kindern (Lee, 2010). Je jünger das Alter bei Beginn der Epilepsie, desto ausgeprägter erscheinen meist die kognitiven Beeinträchtigungen (Vasconcellos et al., 2001; Freitag & Tuxhorn, 2005; Nolan et al., 2003). Auch bei Kandidaten für eine hemisphärische Operation wurden negative Korrelationen zwischen dem Alter bei Beginn der Epilepsie und den präoperativen kognitiven Kapazitäten (IQ, DQ, MDI) gefunden (Boshuisen et al., 2010; Ramantani et al., 2013). Eine Studie verweist auf einen Zusammenhang zwischen einem höheren Alter bei Beginn der Epilepsie und postoperativen kognitiven Verbesserungen (Thomas et al., 2010), eine andere auf einen Zusammenhang mit postoperativ verbesserten Sprachfähigkeiten bei Patienten mit Rasmussen-Enzephalitis, die jedoch nicht mit Verbesserungen des allgemeinen intellektuellen Leistungsniveaus (IQ) einhergingen (Caplan et al., 1996). In wiederum einer anderen Studie fand man eine Korrelation zwischen einem früheren Epilepsiebeginn und schlechten Lesefähigkeiten, aber keinen Zusammenhang mit mündlichen Sprachfertigkeiten (Moosa et al., 2013). Ein höheres Alter bei Beginn der Epilepsie könnte auch die Chance auf postoperative Anfallsfreiheit verbessern (Thomas et al., 2010).

3.3.6.3 Ätiologie

Mehrere Studien verweisen auf einen Zusammenhang zwischen der postoperativen Anfallsituation und der spezifischen Pathologie, die der Epilepsie zugrunde liegt (Vining et al., 1997; Döring et al., 1999; Devlin et al., 2003; Kossoff et al., 2003; Shimizu, 2005; Villemure & Daniel, 2006; Basheer et al., 2007; Lettori et al., 2008; Marras et al., 2010; Thomas et al., 2010, 2012; Schramm et al., 2012a; Bulteau et al., 2013; Villarejo-Ortega et al., 2013; Griessenauer et al., 2015). Die besten postoperativen Anfallsergebnisse wurden für erworbene vaskuläre Ätiologien, Sturge-Weber-Syndrom und Rasmussen-Enzephalitis berichtet, während kongenitale, entwicklungsbedingte Ätiologien meist mit weniger günstigen Ergebnissen in Verbindung gebracht wurden (Döring et al., 1999; Devlin et al., 2003; Kossoff et al., 2003; Shimizu, 2005; Villemure & Daniel, 2006; Basheer et al., 2007; Lettori et al., 2008; Marras et al., 2010; Noachtar & Boarggraefe, 2009; Thomas et al., 2012; Schramm et al., 2012; Beier & Rutka, 2013; Bulteau et al., 2013; Villarejo-Ortega et al., 2013; Griessenauer et al., 2015). Der Anteil postoperativ anfallsfreier Patienten liegt in größeren, seit 1995 publizierten Serien für Rasmussen-Enzephalitis, Sturge-Weber-Syndrom und vaskuläre Ätiologien bei 73 - 93 %, für Hemimegalenzephalie und multilobare kortikale Dysplasien nur bei 63 - 80 % (De Ribaupierre & Delalande, 2008).

Die Ätiologie war in manchen Studien auch prädiktiv für postoperative kognitive Fähigkeiten, ebenfalls mit besseren Resultaten für Patienten mit erworbenen oder progredienten Ätiologien als für Patienten mit kongenitalen kortikalen Malformationen (Carson et al., 1996; Pulsifer et al., 2004; Lettori et al., 2008; Ramantani et al., 2013). In zwei Studien wurde eine bessere Chance für postoperative kognitive Verbesserungen für Patienten mit erworbenen Ätiologien dokumentiert (Thomas et al., 2010; Ramantani et al., 2013), eine andere Studie hingegen verweist auf mehr Entwicklungsfortschritte (VABS) im Anschluss an die Operation für Patienten mit kortikalen Dysplasien bzw. Hemimegalenzephalie (Jonas et al., 2004). In wiederum anderen Studien wurden keine Zusammenhänge zwischen der Ätiologie und postoperativer Anfallskontrolle, dem postoperativen kognitiven Status und postoperativen kognitiven Verbesserungen gefunden (Cook et al., 2004; Gonzalez-Martinez et al., 2005; Limbrick et al., 2009; Boshuisen et al., 2010; Lew, 2014).

3.3.6.4 Lateralität der Operation

Hypothesen zum Einfluss der Operationsseite auf die postoperativen Ergebnisse basieren auf Erkenntnissen zur Hemisphärenspezialisierung und beziehen sich insbesondere auf sprachliche Fähigkeiten. Seit längerer Zeit ist bekannt, dass die beiden Großhirnhemisphären nicht identisch sind. Sie zeigen vielfältige makroskopische, anatomische Asymmetrien und unterscheiden sich auch in funktioneller Hinsicht (Gazzaniga, 2000; Toga & Thompson, 2003). Bei 90 - 95 % der Menschen ist die linke Hemisphäre in Bezug auf Sprachfunktionen dominant, d.h. Spracherwerb und Sprachverarbeitung sind bei der überwiegenden Mehrzahl der Menschen primär eine Funktion der linken Hemisphäre (Damasio & Geschwind, 1984; Bates et al., 1992; Springer et al., 1999; Knecht et al., 2000). Patienten mit langjähriger Epilepsie oder anderen Formen von früher Hirnschädigung haben weitaus häufiger als die Gesamtbevölkerung eine atypische bilaterale oder rechtshemisphärische Sprachdominanz (Goldmann & Golby, 2005). Dies verweist darauf, dass bei frühen linkshemisphärischen Läsionen Sprachfunktionen von der rechten Hemisphäre übernommen werden können, also ein ‚Shift‘ von Sprachfunktionen von der linken zur rechten Hemisphäre erfolgt (Dijkstar & Ferrier, 2012). Ob die rechte Hemisphäre gleichermaßen in der Lage ist, sprachliche Fähigkeiten zu realisieren und dieses Potential normalerweise nur deshalb nicht zum Tragen kommt, weil es in frühen Phasen der Gehirnentwicklung unterdrückt wird (*Äquipotentialitäts-Hypothese*) oder aber die ‚linguistischen Fähigkeiten‘ der rechten Hemisphäre begrenzt sind, sodass auch bei früher Schädigung der linken Hemisphäre kein äquivalenter Spracherwerb möglich ist (*Präpotenz-Hypothese*), wird seit vielen Jahren kontrovers diskutiert (Curtiss & de Bode, 1999; Vanlancker-Sidtis, 2004; Cummine et al., 2009).

Die empirischen Befunde zum Einfluss der Operationsseite auf die kognitiven Fähigkeiten nach einer hemisphärischen Operation sind inkonsistent. Patienten, die an der linken Hemisphäre operiert wurden, zeigten im Vergleich zu Patienten mit rechtshemisphärischer Operation in manchen Studien ein weniger elaboriertes Sprachniveau (Cuckiert et al., 2009), hatten wahrscheinlicher Defizite bei höheren Sprachfähigkeiten (syntaktische Verarbeitung, schnelles auditorisches Verständnis; Stark et al., 1995), und erreichten geringere Werte im Bereich Sprache in der VABS (Delalande et al., 2007). Mehrere andere Studien fanden jedoch keinen Zusammenhang zwischen der Operationsseite und postoperativen kognitiven Fähigkeiten (Wilson, 1970, Kossoff et al., 2002; Battaglia et al., 2006; Boshuisen et al., 2010, Thomas et al., 2010; Ramantani et al., 2013). Unabhängig von der betroffenen Seite bleiben bei frühen

hemisphärischen Läsionen und nach hemisphärischen Operationen verbale Fähigkeiten meist weitgehend erhalten, während sich häufig Defizite bei visuell-räumlichen Leistungen zeigen (Vargha-Kahdem & Mishkin, 1997; Basheer et al., 2007; Lettori et al., 2008). Dieses Phänomen kann durch ‚*Crowding*‘ (Verdrängung) bzw. den Erhalt von Funktionen nach hierarchischem Prinzip erklärt werden (Teuber, 1974; Ogden, 1988, 1989; Cummine et al., 2009). Um wichtige verbale Funktionen auch bei begrenzten Kapazitäten zu erhalten, gehen weniger wichtige, typischerweise rechtshemisphärische Funktionen verloren bzw. werden verdrängt. Sprachliche Verbesserungen können nach rechts- und linksseitigen hemisphärischen Operationen auftreten und schlagen sich im postoperativen Verbal-IQ nieder (Cuckiert et al., 2009). Grosmaître et al. (2014) berichten in einer Fallstudie über eine Patientin nach linksseitiger Hemisphärotomie im Alter von sieben Jahren mit sehr hohem Verbal-IQ (155) bei gleichzeitig reduzierten visuell-räumlichen Kompetenzen und im postoperativen Verlauf zunehmender visuell-verbaler Diskrepanz. Vanlancker-Sidtis (2004) findet subtile Defizite bei der Produktion von phonematisch komplexen Wörtern und dem Verständnis prosodischer und syntaktischer linguistischer Kontraste bei einem Patienten mit überdurchschnittlicher Intelligenz und verbaler Kompetenz nach linksseitiger Hemisphärektomie im Alter von fünf Jahren.

3.3.6.5 Präoperatives Leistungsniveau

Einige Studien verweisen auf einen Zusammenhang zwischen den präoperativen kognitiven Fähigkeiten und den kognitiven Kompetenzen nach einer hemisphärischen Operation. Je höher das präoperative kognitive Funktionsniveau (DQ, IQ, MDI), desto besser waren in der Regel auch die postoperativen kognitiven Leistungen (Maehara et al., 2002; Jonas et al., 2004; Loddenkemper et al., 2007; Boshuisen et al., 2010; Ramantani et al., 2010). Nach der Studie von Loddenkemper et al. (2007) besteht für Patienten mit einem besseren präoperativen Entwicklungsstand (DQ > 50) ein höheres Risiko für postoperative kognitive Verschlechterungen als für Patienten mit niedrigem kognitiven Ausgangsniveau (DQ < 50). In dieser Studie wurden jedoch neben Patienten mit hemisphärischen Operationen auch Patienten berücksichtigt, die eine fokale Resektion erhalten hatten und die Ergebnisse werden nicht getrennt berichtet. Korkman et al. (2005) dokumentierten keinen Einfluss des prächirurgischen IQ auf die postoperativen Ergebnisse.

3.3.6.6 Kontralaterale MRT / EEG Befunde

Kontralaterale Auffälligkeiten im MRT oder EEG können ebenfalls für die postoperativen Ergebnisse nach einer hemisphärischen Operation prädiktiv sein. Wie bereits erwähnt steht das Vorhandensein von kontralateralen strukturellen Anomalitäten meist im Zusammenhang mit ungünstigeren postoperativen Ergebnissen, sowohl hinsichtlich der Anfallskontrolle als auch hinsichtlich kognitiver Funktionen (Boshuisen et al., 2010; Mathern et al., 2010; Bulteau et al., 2013; Jayalashmi et al., 2014). Befunde zum Einfluss kontralateraler elektrophysiologischer Auffälligkeiten sind weniger eindeutig. In manchen Studien wurde das Vorhandensein kontralateraler epileptiformer Aktivität mit einer ungünstigeren Prognose in Bezug auf die postoperative Anfallssituation in Zusammenhang gebracht (Smith et al., 1991; Carmant et al., 1995; Limbrick et al., 2009), in anderen Studien wurde kein Einfluss auf die postoperativen Ergebnisse dokumentiert (Gonzalez-Martinez et al., 2005; Boshuisen et al., 2010; Greiner et al., 2011; Bulteau et al., 2013; Ramantani et al., 2013).

3.3.6.7 Postoperativer Anfallsstatus

Nicht nur präoperative sondern auch postoperative Faktoren können einen Einfluss auf die Langzeitergebnisse nach einer hemisphärischen Operation haben. Insbesondere die Rolle des postoperativen Anfallsstatus für die kognitiven Ergebnisse wird im Hinblick auf epilepsiechirurgische Interventionen diskutiert (Van Schooneveld & Braun, 2013). Postoperative Anfallsfreiheit war in mehreren Studien mit einer besseren kognitiven Entwicklung nach einer hemisphärischen Operation assoziiert (Maehara et al., 2002; Duchowny et al., 2004; Jonas et al., 2004; Bourgeois et al., 2007; Ramantani et al., 2013). Das Wiederauftreten von Anfällen stand im Zusammenhang mit schlechteren postoperativen sprachlichen und motorischen Fähigkeiten (Moosa et al., 2013) und - bei individuellen Patienten - mit postoperativen Verschlechterungen im IQ (Korkman et al., 2002). Andere Untersuchungen ergaben hingegen keinen Einfluss des postoperativen Anfallsstatus auf die postoperativen kognitiven Ergebnisse (Loddenkemper et al., 2007; Boshuisen et al., 2010) oder kognitive Veränderungen (Kossoff et al., 2002; Pulsifer et al., 2004; Boshuisen et al., 2010) nach einer hemisphärischen Operation.

3.4 Schlussfolgerungen und offene Fragen

Unser Wissen über Epilepsie hat im Verlauf des 19. und 20. Jahrhunderts erheblich zugenommen (siehe Kapitel 3.1). Damit einhergehend verbesserten sich auch zunehmend die Möglichkeiten zur Behandlung von Menschen mit Epilepsie (siehe Kapitel 3.2). Heute stehen eine Vielzahl verschiedener Antikonvulsiva mit unterschiedlichen Indikationen für die Behandlung von Epilepsiepatienten zur Verfügung und epilepsiechirurgische Maßnahmen sind etablierte Behandlungsoptionen für Patienten mit pharmakoresistenten Epilepsien. Für die Behandlung von schwer verlaufenden, refraktären Epilepsien, die mit globalen, unilateralen Gehirnläsionen einhergehen, spielen hemisphärische Operationen eine wichtige Rolle (siehe Kapitel 3.3).

In einer Vielzahl von Studien werden die medizinischen Ergebnisse nach einer hemisphärischen Operation evaluiert, sodass Patienten und ihre Angehörigen heute fundiert über mögliche Komplikationen und die Chancen auf postoperative Anfallsfreiheit bzw. eine Reduktion der Anfallsfrequenz aufgeklärt werden können (siehe Kapitel 3.3.5). Wenn Familien mit der Option einer hemisphärischen Operation konfrontiert werden, fragen sie jedoch nicht nur „*Wird er / sie anfallsfrei werden?*“, sondern auch „*Werden sich seine / ihre Sprachfähigkeiten durch die Operation verbessern?*“, „*Wird er / sie lesen und schreiben können?*“, „*Werden sich seine / ihre Verhaltensauffälligkeiten bessern?*“, „*Wird er / sie eine Regelschule besuchen können?*“, „*Wird er / sie später einen Beruf ausüben können?*“, „*Wird er / sie ein selbstständiges Leben führen können?*“.

Die Beratung und Aufklärung über Chancen und Risiken der Operation in Bezug auf kognitiv-behaviorale und psychosoziale Aspekte ist nach wie vor schwierig (Moosa et al., 2013). In einigen Publikationen wurden zwar zumindest globale kognitive Maße wie Intelligenz- und Entwicklungsquotienten berichtet, aber alltagsrelevante funktionelle, psychosoziale und sozioökonomische Aspekte wurden nur in sehr wenigen Studien berücksichtigt und die Stichprobengrößen sind in der überwiegenden Mehrzahl dieser Studien klein. Zudem konnte, bedingt durch die meist kleinen Kohorten, bisher kein klinisches Prädiktionsmodell zur Vorhersage der postoperativen Langzeitergebnisse etabliert werden. Insbesondere die Frage der optimalen zeitlichen Planung einer hemisphärischen Operation in Bezug auf die neurokognitive Entwicklung - eine der dringlichsten klinischen Fragestellungen - ist weiterhin unbeantwortet (siehe Kapitel 3.3.6). Vor dem Hintergrund von Erkenntnissen zur Entwicklung des

Nervensystems und der Perspektive einer früheren Anfallskontrolle und Einstellung bzw. Reduzierung der antiepileptischen Pharmakotherapie, erscheint es intuitiv sinnvoll, möglichst früh zu operieren. Empirische Belege für die Vorteile einer frühen hemisphärischen Operation sind jedoch rar und die Bedeutung von Neuroplastizität für die postoperative Erholung von Patienten nach einem solchen Eingriff wurde noch nicht abschließend geklärt (Duchowny, 2004).

Umfassende Analysen der Langzeitergebnisse nach einer hemisphärischen Operation in großen Patientenkollektiven unter Berücksichtigung von medizinischen, kognitiv-behavioralen und psychosozialen Aspekten sind notwendig, um den postoperativen Status, langfristige Perspektiven und positive sowie negative Auswirkungen auf das Leben der Patienten und ihrer Familien ganzheitlich beurteilen zu können. Hierbei sollte insbesondere die Rolle des Alters zum Zeitpunkt der Operation und anderer prä- und postoperativer klinischer Faktoren empirisch evaluiert werden, um in Zukunft besser einschätzen zu können, welche Patienten am wahrscheinlichsten von der Operation profitieren, sowohl hinsichtlich postoperativer Anfallskontrolle als auch im Hinblick auf die postoperative kognitive und psychosoziale Situation. Dies könnte die Beratung von Patienten und ihren Familien verbessern und zudem zur Optimierung der Selektionskriterien für eine hemisphärische Operation beitragen.

4 Materialien und Methoden

4.1 Forschungsfragen und Hypothesen

Die Bonner Klinik für Epileptologie, Universitätsklinikum Bonn, zählt mit einigen weiteren Einrichtungen in Deutschland zu den Epilepsiezentren mit der höchsten Versorgungsstufe, in denen die heute anerkannten diagnostischen und therapeutischen Verfahren in vollem Umfang zur Verfügung stehen. Bereits im Jahr 1988 wurden in unserem Klinikum die ersten Hemisphärektomien durchgeführt. Die Bonner Serie ist im internationalen Vergleich eine der weltweit größten Serien von Patienten mit hemisphärischen Operationen zur Behandlung von medikamentös refraktärer Epilepsie, die an einer einzigen Institution durchgeführt wurden. Dies versetzt uns in die Lage postoperative Veränderungen und Langzeitergebnisse in einem großen zusammenhängenden Patientenkollektiv evaluieren zu können, sowie den Zusammenhang zwischen klinischen Variablen und der postoperativen Entwicklung nach einem vergleichsweise langen postoperativen Intervall retrospektiv analysieren zu können.

Ziel der im Rahmen dieser Arbeit berichteten Studie war die umfassende, mehrdimensionale Untersuchung der postoperativen Langzeitergebnisse, einschließlich medizinischer, kognitiv-behavioraler und psychosozialer Resultate, bei möglichst vollständiger Evaluation des Patientenkollektivs. Die prädiktive Relevanz von verschiedenen klinischen Variablen wurde analysiert, mit Schwerpunkt auf der Frage, welche Rolle das Operationsalter für die postoperativen Langzeitergebnisse spielt. Folgende konkreten Forschungsfragen wurden im Rahmen der empirischen Studie adressiert:

- Wie ist der medizinische, kognitive und psychosoziale Status von Patienten viele Jahre nach der hemisphärischen Operation?
- Wurden kognitiv-behaviorale Veränderungen im Vergleich zum präoperativen Status beobachtet?
- Welchen Einfluss hat das Alter zum Zeitpunkt der Operation auf die postoperativen Langzeitergebnisse und prä-post Veränderungen?

- Welche anderen klinischen Faktoren stehen im Zusammenhang mit den postoperativen Langzeitergebnissen?

Da die Ergebnisse verschiedener Studien in Bezug auf den Einfluss des Alters zum Zeitpunkt der Operation uneinheitlich sind (siehe Kapitel 3.3.6), wurde die Hypothese ungerichtet formuliert:

- H_1 : Langzeitergebnisse frühe Operation \neq Langzeitergebnisse späte Operation
- H_0 : Langzeitergebnisse frühe Operation = Langzeitergebnisse späte Operation

Diese Hypothese wurde sowohl in Bezug auf die medizinischen als auch die kognitiven und psychosozialen Langzeitergebnisse in unserer Serie untersucht. Neben dem Alter zum Zeitpunkt der Operation, wurden auch das Alter bei Beginn der Epilepsie, die präoperative Dauer der Epilepsie, die Lateralität der Operation, die präoperativen intellektuellen Kapazitäten, die der epileptogenen Läsion zugrunde liegende Ätiologie und der postoperative Anfallsstatus als mögliche Determinanten der postoperativen Langzeitergebnisse nach einer hemisphärischen Operation in der Literatur thematisiert (siehe Kapitel 3.3.6). Analog zur Hypothese zum Einfluss des Alters zum Zeitpunkt der Operation, wurde daher auch für diese Faktoren ein Zusammenhang mit den in unserer Studie erhobenen Langzeitergebnissen angenommen und auf der Basis ungerichteter Hypothesen evaluiert.

4.2 Methoden

4.2.1 Probanden

Zwischen 1988 und 2007 wurden am Universitätsklinikum Bonn 110 Patienten einer hemisphärischen Operation unterzogen. Alle Patienten wurden wegen therapierefraktärer Epilepsie im Zusammenhang mit schwerwiegender hemisphärischer Pathologie neurochirurgisch behandelt. Pharmakoresistenz wurde nach dem Einsatz von mehreren geeigneten Antikonvulsiva bei ausbleibender Anfallskontrolle diagnostiziert.

Entsprechend des standardmäßigen Vorgehens in unserem Klinikum unterliefen alle Patienten sorgfältige und umfangreiche klinische, neurologische (kontinuierliches Video-EEG-Monitoring), radiologische (hochauflösende Kernspintomographie, Computertomographie) und neuropsychologische Untersuchungen, um sicherzustellen, dass die Anfälle aus einer Hemisphäre herrühren und dass bei einer Resektion von geringerem Umfang unter Schonung funktionalen Gewebes keine erfolgreiche Anfallskontrolle zu erwarten wäre. In manchen Fällen wurden zur Absicherung der Diagnose und Behandlungsempfehlung zusätzlich invasive elektrophysiologische Untersuchungen mittels intrakranieller Tiefenelektroden und Untersuchungen mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) durchgeführt. Sofern es das Alter der Patienten, der kognitive Status und die Anfallssituation erlaubten, wurde zur Feststellung der präoperativen Sprachdominanz der Intracarotid Amobarbital Test (IAT / WADA-Test; Wada, & Rasmussen, 1960) durchgeführt. Bei weniger lange zurückliegenden Fällen wurde die präoperative Diagnostik ergänzt durch die Untersuchung der Sprachlateralisierung mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT; Weber et al., 2006). Patienten mit Verdacht auf Rasmussen-Enzephalitis, die die nicht invasiven Diagnosekriterien noch nicht erfüllten, wurden zur Absicherung der Diagnose einer Hirnbiopsie unterzogen.

Für eine hemisphärische Operation in Frage kommende Fälle wurden multidisziplinär unter Involvement von Neurochirurgen, Epileptologen, Neuroradiologen und Neuropsychologen diskutiert. Der Verzicht auf eine hemisphärische Operation hätte in allen Fällen die langfristige Fortführung einer antiepileptischen Polypharmakotherapie bei epilepsieassoziiertem erhöhtem Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko zur Folge gehabt.

4.2.2 Einschlusskriterien

Für die Studienteilnahme wurden alle Patienten berücksichtigt, die im Zeitraum von 1988 bis 2007 einer hemisphärischen Operation am Universitätsklinikum Bonn unterzogen wurden und die Einschlusskriterien erfüllten. Nicht eingeschlossen wurden Patienten mit Wohnsitz außerhalb von Deutschland, bei denen nicht von ausreichenden Kenntnissen der deutschen Sprache auszugehen war. Ferner wurden zur besseren Beurteilbarkeit der kognitiven und psychosozialen postoperativen Entwicklung nur Patienten in die Untersuchung eingeschlossen, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung mindestens 6 Jahre alt waren. Da die Zielsetzung der Studie in der Evaluation der postoperativen Langzeitergebnisse bestand, wurden zudem nur Patienten berücksichtigt, deren Operation mindestens ein Jahr zurücklag. 86 der 110 Patienten erfüllten diese Einschlusskriterien, wobei für fünf Patienten keine aktuelle Adresse ermittelt werden konnte. Die Familien aller verbleibenden 81 Patienten wurden postalisch kontaktiert und um die Teilnahme an der Studie gebeten.

4.2.3 Gruppierung anhand des Operationsalters

Die Schlüsselfrage der optimalen zeitlichen Planung einer hemisphärischen Operation in Bezug auf das Alter bzw. den zerebralen Entwicklungsstand lässt sich aus offensichtlichen praktischen und ethischen Gründen nicht durch prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien beantworten. Der Zeitpunkt der Durchführung einer hemisphärischen Operation hängt in der klinischen Praxis von einer Vielzahl von Faktoren ab, darunter medizinische Aspekte wie der Zeitpunkt zu dem epileptische Anfälle erstmals auftreten, der Schweregrad und die Häufigkeit der Anfälle sowie damit verbundene Einschränkungen und medizinische Risiken, und das präoperative kognitive Funktionsniveau. Aber auch psychosoziale Faktoren, wie die subjektiv empfundene Belastung durch die Anfälle, der Zugang zu Informationen über hemisphärische Operationen, der Zeitpunkt zudem der Patient an einem epilepsiechirurgischen Zentrum vorstellig wird, und die Einstellungen und Meinungen des Patienten selbst sowie der Erziehungsberechtigten und anderer Bezugspersonen bezüglich eines solchen Eingriffs. Die randomisierte Zuweisung von Patienten zu einem frühen oder späten Operationstermin wäre daher praktisch nicht realisierbar. Zudem wäre es ethisch nicht vertretbar einem Teil der Patienten mögliche Vorteile eines frühen epilepsiechirurgischen Eingriffes zu verwehren, auch wenn diese nicht empirisch gesichert sind.

Um die Rolle des Operationsalters in unserem Patientenkollektiv retrospektiv untersuchen zu können, wurde die Stichprobe in drei Gruppen unterteilt in Abhängigkeit vom Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation. Die Gruppierung wurde basierend auf Erkenntnissen und Überlegungen zur Entwicklung des Nervensystems durchgeführt (Vargha-Khadem & Polkey, 1992; Arts et al., 1999; Holloway et al., 2000; Stiles, 2000; Stafstrom et al., 2000; Adelson, 2001; Hertz-Pannier et al., 2002; Depositario-Cabacar et al., 2008; Cataltepe & Jallo, 2010). Die erste Gruppe (*„Früh“*) besteht aus Patienten, die bereits vor Vollendung des siebten Lebensjahres operiert wurden, also zu einem Zeitpunkt, zu dem sich das Gehirn noch in der Entwicklung befand und auch die Sprachentwicklung noch nicht abgeschlossen war. Dieser Zeitraum ist typischerweise durch die hohe altersabhängige Neuroplastizität, aber auch hohe Vulnerabilität des sich entwickelnden Gehirns charakterisiert. Die zweite Gruppe (*„Mittel“*), setzt sich aus Patienten zusammen, die im Alter zwischen sieben und 16 Jahren operiert wurden. In diesem Alter befindet sich das Gehirn zwar weiterhin in der Entwicklung, aber die Sprachentwicklung sollte zum Zeitpunkt der Operation abgeschlossen gewesen sein. Die altersabhängige Neuroplastizität und auch die damit einhergehende Vulnerabilität sollten in diesem Zeitraum geringer sein als in früheren neuronalen Entwicklungsstadien. Zur dritten Gruppe (*„Spät“*) zählen Patienten, die erst im Alter von 17 Jahren oder älter dem hemisphärischen Eingriff unterzogen wurden, also zu einem Zeitpunkt zu dem die Gehirnentwicklung als weitgehend abgeschlossen betrachtet werden kann und ein deutlich geringeres Potential für Neuroplastizität und zerebrale Umstrukturierung als in frühen Phasen der Hirnentwicklung besteht.

4.3 Materialien

4.3.1 Strukturierter Fragebogen

Kandidaten für eine hemisphärische Operation sind zum Zeitpunkt der Erstmanifestation der Anfälle und auch zum Zeitpunkt der Operation meist jünger als Kandidaten für andere epilepsiechirurgische Eingriffe (Griffith et al., 2007). Dies ist erwartungsgemäß aufgrund der typischerweise seit sehr jungem Alter bestehenden ausgeprägten Hirnläsionen bzw. Malformationen, der katastrophalen Art der Anfälle und des frühen Versagens der antiepileptischen Medikation bei diesen Patienten. Die Ermittlung des kognitiven Funktionsniveaus bei pädiatrischen Patienten erfordert den Einsatz von für die jeweilige Altersgruppe angemessenen standardisierten neuropsychologischen Verfahren (Battaglia et al., 2006) und ist umso schwieriger und weniger valide, je jünger die Kinder sind.

Standardisierte und etablierte kognitive Tests, wie beispielsweise der *Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder* (HAWIK; Wechsler, 1949; Tewes et al., 1999; Petermann & Petermann, 2010), sind erst ab einem Alter von sechs Jahren durchführbar und normiert. Für die Untersuchung von Kleinkindern stehen zwar verschiedene pädiatrische Entwicklungstests wie die *Bayley Scales of Infant Development* (BSID; Bayley, 2006) zur Verfügung. Diese sind jedoch nur bei umfangreicher Vorerfahrung des Testleiters valide durchführbar und interpretierbar. Alternativ kann ein Entwicklungsquotient (DQ) anhand von strukturierten, standardisierten Interviews mit den Eltern / Erziehungsberechtigten ermittelt werden, beispielsweise mittels der *Vineland Adaptive Behavior Scales* (VABS; Sparrow et al., 1984, 2005). Der Einsatzbereich von Entwicklungstests endet meist bei einem Alter von drei Jahren, sodass bei älteren Kindern und bei Verlaufsuntersuchungen nach einem längeren Zeitraum auf andere Untersuchungsmethoden zurückgegriffen werden muss, wodurch ein intra- und interindividueller Vergleich nur mit Einschränkungen möglich ist (Battaglia et al., 2006). Bei Kandidaten für eine hemisphärische Operation wird die Ermittlung des neuropsychologischen Status zusätzlich durch das meist niedrige kognitive Funktionsniveau der Patienten erschwerend (Smith et al., 2010). Deutliche Entwicklungsverzögerungen, häufige Anfälle und hoch dosierte antiepileptische Pharamakotherapie sorgen für weitere Limitationen hinsichtlich der Art und Anzahl durchführbarer Tests und der Interpretierbarkeit der Ergebnisse, sodass vielfach keine reliable und valide standardisierte neuropsychologische Testung bei Kandidaten für eine hemisphärische Operation möglich ist (Carson et al., 1996;

Duchowny, 2004; Basheer et al., 2007; Griffith et al., 2007; Granata et al., 2014). Zudem verfügen viele Tests nicht über Standardwerte die im unteren Leistungsbereich genau genug differenzieren, um das Funktionsniveau der Patienten adäquat widerzuspiegeln (Smith et al., 2010; Van Schooneveld et al., 2011). Die vielfach großen Distanzen des Wohnortes der Patienten zum chirurgischen Zentrum beschränken zusätzlich deren Verfügbarkeit für standardisierte, postoperative neuropsychologische Follow-up Untersuchungen.

Um den Ausschluss von Patienten aufgrund fehlender Werte und den zwar in vielen Studien durchgeführten, aber nicht unproblematischen Vergleich über eine Vielzahl verschiedener kognitiver Tests hinweg zu vermeiden, wurden der präoperative kognitive Status und die postoperativen Langzeitergebnisse der Patienten im Rahmen unserer Studie mittels eines eigens für diesen Zweck entwickelten strukturierten Fragebogens erhoben¹. Die Erhebung mittels Fragebogen ermöglichte es die postoperative Entwicklung anhand von möglichst alltagsnahen, für den individuellen Patienten und sein / ihr Umfeld relevanten Maßen, umfassend, multidimensional und detailliert zu erfassen. Hierbei wurde Wert darauf gelegt, nicht nur den Anfallsstatus und globale kognitive Ergebnisse zu dokumentieren, sondern auch individuelle adaptive, psychosoziale und sozioökonomische Aspekte zu berücksichtigen, welche in den meisten der bisherigen Studien keine Berücksichtigung fanden, aber sicherlich für die subjektive Lebenszufriedenheit und Bewertung des Behandlungserfolges von hoher Relevanz sind. Der Fragebogen wurde seitens der Eltern bzw. Erziehungsberechtigten der Patienten ausgefüllt und war somit universell einsetzbar, unabhängig von kognitiven und medizinischen Voraussetzungen auf Seiten der Patienten. Anhand von 57 Items erfasste der Fragebogen die Einschätzung des prä- und postoperativen Status sowie beobachteter Veränderungen auf drei zuvor festgelegten Dimensionen: medizinische Ergebnisse, kognitiv-behaviorale Ergebnisse und psychosoziale Ergebnisse.

Die Beurteilung der medizinischen Ergebnisse umfasste Fragen zum Anfallsstatus, zur Medikation und zu motorischen, visuellen und auditorischen Einschränkungen. Der aktuelle Anfallsstatus wurde ermittelt auf einer vierstufigen Skala (siehe Abbildung 23).

¹ konzipiert von Dr. Ulrike Gleißner und Prof. Dr. Christoph Helmstaedter

Ist Ihr Kind aktuell:	
<input type="checkbox"/>	Komplett anfallsfrei
<input type="checkbox"/>	Nicht anfallsfrei, aber verglichen mit der präoperativen Situation deutlich gebessert
<input type="checkbox"/>	Nicht anfallsfrei, aber verglichen mit der präoperativen Situation leicht gebessert
<input type="checkbox"/>	Keine Änderung verglichen mit der präoperativen Situation
Bitte geben Sie an, welche Medikamente Ihr Kind nimmt (mit Dosierung):	
Medikament 1: _____	Dosierung _____
Medikament 2: _____	Dosierung _____
Medikament 3: _____	Dosierung _____

Abbildung 23: Angaben zu Anfallsstatus und Medikation. Vierstufige Skala zur Beurteilung der postoperativen Anfallssituation und Fragetext zur aktuellen Medikation.

Die Beurteilung der kognitiv-behavioralen Entwicklung erfolgte anhand von Fragen zur allgemeinen intellektuellen Leistungsfähigkeit, sowie zu kognitiven und behavioralen Veränderungen. Das aktuelle und präoperative Intelligenzniveau wurden mittels einer fünfstufigen Skala eingeschätzt (siehe Abbildung 24). Zusätzlich sollten aus einer Liste von neun kognitiven Domänen - darunter Aufmerksamkeit, Arbeitstempo, Gedächtnis, expressive und rezeptive Sprachkompetenzen, visuell-räumliche Fähigkeiten - diejenigen Domänen identifizieren werden, in denen im postoperativen Verlauf eine Verbesserung oder Verschlechterung zu beobachten war. Veränderungen im Verhalten wurden anhand von dichotomen Items (ja / nein) erfasst und im Falle von Verbesserungen oder Verschlechterungen wurde darum gebeten, diese zu beschreiben.

Seine Intelligenz zum Zeitpunkt der Operation schätze ich ein als	
<input type="checkbox"/>	Überdurchschnittlich
<input type="checkbox"/>	Durchschnittlich
<input type="checkbox"/>	Leicht unterdurchschnittlich
<input type="checkbox"/>	Deutlich unterdurchschnittlich
<input type="checkbox"/>	Extrem unterdurchschnittlich

Wie schätzen Sie aktuell die Intelligenz Ihres Kindes ein:	
<input type="checkbox"/>	Überdurchschnittlich
<input type="checkbox"/>	Durchschnittlich
<input type="checkbox"/>	Leicht unterdurchschnittlich
<input type="checkbox"/>	Deutlich unterdurchschnittlich
<input type="checkbox"/>	Extrem unterdurchschnittlich

Abbildung 24: Intelligenzeinschätzung. Fünfstufige Skala zur Einschätzung des präoperativen und aktuellen Intelligenzniveaus der Patienten durch die Eltern.

Die Beurteilung der psychosozialen (einschließlich sozioökonomischen) Entwicklung umfasste unter anderem Fragen zur schulischen Laufbahn (Schulform, Abschluss, Schulleistungen), zur beruflichen Situation (Ausbildung, Beruf, Einkommen), zum Grad der funktionellen Unabhängigkeit (Assistenzbedarf, Eigenständigkeit bei Alltagsaktivitäten, Wohnsituation) und zum Beziehungsstatus (ledig / in einer Partnerschaft / verheiratet) der Patienten (siehe Abbildung 25). Außerdem wurden Informationen zu Schwangerschaft und Geburt, zur frühkindlichen Entwicklung (Entwicklungsverzögerungen, Verhaltensauffälligkeiten, Kindergarten), zu erfolgten Fördermaßnahmen (Anzahl, Art), zu erfolgter psychiatrischer bzw. psychotherapeutischer Behandlung und der Bildungsabschluss der Eltern erfragt.

Der Fragebogen wurde postalisch zugestellt. Im beiliegenden Anschreiben wurde explizit darauf hingewiesen, dass auch bei Unzufriedenheit bezüglich der postoperativen Situation die Teilnahme an der Studie ausdrücklich gewünscht ist. Für das Ausfüllen und Rücksenden des Fragebogens wurde eine geringfügige Aufwandsentschädigung gewährt, wahlweise ein T-Shirt mit dem Logo der Epileptologie, eine Tasse mit dem Logo der Epileptologie, oder ein Geldbetrag in Höhe von 20€. Alle teilnehmenden Patienten bzw. Eltern unterzeichneten eine schriftliche Einverständniserklärung zur Nutzung der im Fragebogen angegebenen Informationen im Rahmen der Studie. Der vollständige Fragebogen sowie das Anschreiben sind im Anhang dieser Arbeit zu finden.

<p>Auf welche Schule ging Ihr Kind nach der Grundschule?</p> <p><input type="checkbox"/> Gymnasium <input type="checkbox"/> Realschule <input type="checkbox"/> Hauptschule <input type="checkbox"/> Sprachheilschule <input type="checkbox"/> Waldorfschule <input type="checkbox"/> Lernbehindertenschule <input type="checkbox"/> Schule für Körperbehinderte <input type="checkbox"/> Schule für Geistig Behinderte <input type="checkbox"/> Sonstiges (bitte beschreiben):</p> <hr/>
<p>Welchen Schulabschluss hat Ihr Kind:</p> <p><input type="checkbox"/> Keinen <input type="checkbox"/> Sonderschulabschluss <input type="checkbox"/> Hauptschulabschluss (Berufsschulreife) <input type="checkbox"/> Qualifizierender Hauptschulabschluss <input type="checkbox"/> Realschulabschluss (mittlere Reife, Fachoberschulreife, Sekundarabschluss) <input type="checkbox"/> Abitur <input type="checkbox"/> Studium <input type="checkbox"/> Sonstiges</p> <hr/>
<p>Hat Ihr Kind eine Berufsausbildung gemacht?</p> <p><input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein Wenn ja, bitte näher beschreiben:</p> <hr/>
<p>Ist Ihr Kind aktuell berufstätig?</p> <p><input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein Wenn ja, in welchem Beruf?</p> <hr/>
<p>Sein Bruttoeinkommen liegt:</p> <p><input type="checkbox"/> Unter 400 Euro <input type="checkbox"/> Zwischen 401 und 800 Euro <input type="checkbox"/> Zwischen 801 und 1200 Euro <input type="checkbox"/> Zwischen 1201 und 1600 Euro <input type="checkbox"/> Zwischen 1601 und 2000 Euro <input type="checkbox"/> Zwischen 2001 und 2400 Euro <input type="checkbox"/> Über 2400 Euro</p> <hr/>
<p>Wie wohnt Ihr Kind aktuell?</p> <p><input type="checkbox"/> Im eigenen Haushalt <input type="checkbox"/> Bei den Eltern <input type="checkbox"/> In einer (nicht betreuten)Wohngemeinschaft In einer Betreuungseinrichtung (Heim, betreutes Wohnen, etc.):</p> <hr/>
<p>Ist Ihr Kind</p> <p><input type="checkbox"/> In einer Partnerschaft <input type="checkbox"/> Verheiratet <input type="checkbox"/> Ledig</p>

Abbildung 25: Angaben zur psychosozialen Entwicklung. Ausschnitt aus den Fragen zur psychosozialen Entwicklung nach hemisphärischer Operation.

4.3.2 Klinische Patientendaten

Zusätzlich zu den mittels des Fragebogens erhobenen Daten wurden mit dem Einverständnis der Patienten demographische Informationen aus den Krankenakten der Patienten hinzugenommen und im Rahmen der Analysen berücksichtigt.

4.3 Statistische Analyse

Aufgrund des für die Mehrzahl der erhobenen Daten nicht gegebenen Intervallskalenniveaus, der ungleichen Verteilung mancher Variablen und des insbesondere bei Subgruppenanalysen geringen Stichprobenumfangs, wurde die statistische Analyse unter Verwendung von non-parametrischen Verfahren durchgeführt. Gruppenunterschiede wurden, je nach Datenniveau, mittels des Pearson Chi-Square (χ^2) Test oder des Kruskal-Wallis-Test analysiert. Um die Anzahl der Zellen mit einer erwarteten Anzahl von weniger als fünf zu reduzieren, wurden Variablen, die auf einer mehr als dreistufigen Skala erhoben wurden, für die Chi-Square Analyse auf eine zwei- oder dreistufige Skalierung reduziert. Falls sich dennoch für mehr als 30 % der Zellen in einer Analyse eine erwartete Anzahl von weniger als fünf ergab, wurde die Signifikanz der Ergebnisse zusätzlich anhand des Exakten Tests nach Fisher überprüft, der diesbezüglich robuster ist. Prä-post Veränderungen des von den Eltern eingeschätzten Intelligenzniveaus wurden analysiert anhand des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests.

Um klinische Prädiktoren der postoperativen Langzeitergebnisse zu ermitteln, wurden prä- und postchirurgische Variablen mittels Korrelationsanalysen und schrittweiser binärer logistischer Regression analysiert. Bivariate Korrelationen wurden mittels des Spearman Rho Korrelationskoeffizienten berechnet. Vier logistische Regressionsanalysen wurden durchgeführt, separat für die aktuelle Anfallssituation (anfallsfrei ja /nein), das von den Eltern eingeschätzte aktuelle intellektuelle Leistungsniveau (durchschnittlich / unterdurchschnittlich), prä-post Verbesserungen im intellektuellen Leistungsniveau (kognitiver Nutzen), und prä-post Verschlechterungen im intellektuellen Leistungsniveau (kognitives Risiko). Als mögliche prädiktive Faktoren gingen in alle Regressionsanalysen das Alter bei Operation, die Seite der Operation, und das präoperative Intelligenzniveau ein. Das Alter bei Beginn der Epilepsie, die präoperative Dauer der Epilepsie, die Ätiologie (vaskulär / entwicklungsbedingt / progredient) und die aktuelle Anfallssituation (anfallsfrei / nicht anfallsfrei) wurden ebenfalls berücksichtigt, sofern bivariate Korrelationsanalysen auf eine mögliche prädiktive Relevanz dieser Faktoren verwiesen. Als Index für die Anpassungsgüte des jeweiligen Modells wird das Pseudo-R² nach Nagelkerke verwendet.

Alle Analysen wurden mit SPSS (Version 18.0.0) bei einem Signifikanzniveau von 0,05 (zweiseitig) durchgeführt.

5 Ergebnisse

Von 61 der 81 kontaktierten Patienten / Familien wurde der Fragebogen ausgefüllt und eingesandt. Dies entspricht einer Rücklaufquote von 75,31 %. In den folgenden Abschnitten werden die deskriptiven Charakteristika der Stichprobe, sowie medizinische, kognitiv-behaviorale und psychosoziale Langzeitergebnisse entsprechend der Angaben im Fragebogen und der Informationen aus den medizinischen Akten der Patienten berichtet.

5.1 Deskriptive Charakteristika der Stichprobe

Die deskriptiven Charakteristika der Patienten sind in Tabelle 3 dargestellt. Detaillierte Resultate der statistischen Analysen, inklusive der paarweisen Vergleiche zwischen den Operationsalter-Gruppen, sind in Tabelle 7 im Anhang zu finden.

Der Mittelwert des postoperativen Follow-up Intervalls liegt bei 9,4 Jahren (Median [MD] 7,6; Standardabweichung [SD] 5,4; Wertebereich [Range] 1,1 - 19,4). Bei 10 Patienten (16 %) war eine funktionelle Hemisphärektomie nach Rasmussen durchgeführt worden (Rasmussen, 1983), 6 Patienten (10 %) wurden anhand der perisylvischen, transkortikalen Technik operiert (Schramm et al., 1995), bei 41 Patienten (67 %) wurde die transsylvische Technik angewandt (Schramm et al., 2001), und 4 Patienten (7 %) erhielten eine modifizierte hemisphärische Operation verbunden mit inkompletter Diskonnektion. 27 Patienten (44 %) wurden an der rechten Hemisphäre operiert, 34 (56 %) an der linken. Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten wurde der insuläre Cortex resiziert, systematisch bei allen Patienten, die seit 1993 operiert worden waren. Das Alter bei Beginn der Epilepsie lag im Mittelwert bei 2,8 Jahren (MD 1,0; SD 3,7; Range 0 - 22), die Dauer der Epilepsie bei 12,0 Jahren (MD 7,9; SD 10,8; Range 0,2 - 45,1), das Alter zum Zeitpunkt der Operation bei 14,6 Jahren (MD 10,6; SD 12,0; Range 0,4 - 54,1), und das aktuelle Alter bei 24,0 Jahren (MD 21,8; SD 12,2; Range 6,0 - 56,8).

Die Ätiologie wurde auf der Basis der klinischen Patientendaten unter Berücksichtigung von histopathologischen und bioptischen Resultaten und in Rücksprache mit den behandelnden Epileptologen und Neurochirurgen klassifiziert. Für 10 Patienten war die Ätiologie ‚*entwicklungsbedingt*‘ (Hemimegalenzephalie: N = 6, kortikale Dysplasie: N = 1, andere kongenitale Malformationen: N = 3), für 36 Patienten

‚erworben‘ (vaskuläre Infarkte / Porencephalie), und für 12 Patienten ‚progredient‘ (Enzephalitis: N = 8, Sturge-Weber-Syndrom: N = 3, Hemikonvulsions-Hemiplegie-Epilepsie Syndrom: N = 1). Im Falle von 2 Patienten konnte die Ätiologie nicht zuverlässig bestimmt werden und bei einem Patienten lagen multiple Ätiologien vor. Diese drei Patienten wurden als ‚unklar‘ klassifiziert und bei Analysen in Bezug auf die Ätiologie nicht berücksichtigt.

Bei fast 2/3 der Patienten (N = 41, 70 %) lag bereits im Alter von unter vier Jahren eine motorische Retardierung vor, bei 35 Patienten (59 %) eine Verzögerung der Sprachentwicklung und bei 15 Patienten (28 %) Verhaltensauffälligkeiten. 23 Patienten (43 %) wurden bereits im Kindergartenalter als entwicklungsverzögert diagnostiziert. Die überwiegende Mehrheit der Patienten (56/61, 92 %) erhielt während der frühen Kindheit spezielle Förderung (Heilpädagogische Förderung: N = 26, Sozialpädagogische Förderung: N = 7, Logopädie: N = 30, Ergotherapie: N = 32, Krankengymnastik: N = 52, Psychomotorik: N = 7, Sonstiges: N = 6), mehr als die Hälfte der Patienten (36/53, 68 %) auch während der Grundschulzeit (Heilpädagogische Förderung: N = 1, Sozialpädagogische Förderung: N = 1, Logopädie: N = 24, Ergotherapie: N = 24, Krankengymnastik: N = 4, Psychomotorik: N = 2, Sonstiges: N = 11).

Die Gruppierung anhand des Alters zum Zeitpunkt der Operation resultierte in folgenden Gruppen (siehe Tabelle 2): 19 Patienten wurden im Alter von unter sieben Jahren der hemisphärischen Operation unterzogen („Früh“; F), 22 Patienten wurden zwischen sieben und 16 Jahren operiert („Mittel“; M) und bei 20 Patienten wurde die Operation erst mit 17 Jahren oder älter durchgeführt („Spät“; S).

Tabelle 2: Aufteilung der Patienten auf drei Gruppen in Abhängigkeit vom Alter zum Zeitpunkt der Operation. Die Gruppierung erfolgte basierend auf Erkenntnissen und Überlegungen zur Entwicklung des Nervensystems (siehe Kapitel 4.2.3).

	Alter bei Operation (J.)	Hirnreifung	N	Geschlecht (m/w)
Früh Vorschule	< 7	Sprachentwicklung	19	8/11
Mittel Schule	7 - 16	Sprachentwicklung abgeschlossen	22	11/11
Spät Adoleszenz / Erwachsen	> 16	Hirnreifung „abgeschlossen“	20	10/10

Die Patienten der drei Operationsalter-Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant hinsichtlich des Geschlechts ($p = 0,849$), der Operationstechnik ($p = 0,892$), der Lateralität der Operation ($p = 0,914$) und der Dauer des postoperativen Follow-up Intervalls ($p = 0,408$). Patienten mit früher hemisphärischer Operation litten jedoch über einen kürzeren Zeitraum vor der Operation unter epileptischen Anfällen ($p < 0,001$; F - S: $p < 0,001$; F - M: $p < 0,001$; M - S: $p < 0,001$) und waren jünger, sowohl bei Beginn der Epilepsie ($p = 0,002$; F - S: $p = 0,001$; F - M: $p = 0,009$) als auch zum Zeitpunkt der Untersuchung ($p < 0,001$; F - S: $p < 0,001$; F - M: $p = 0,005$; M - S: $p < 0,001$). Zur Gruppe der früh operierten Patienten gehört ein geringerer Anteil Patienten mit erworbenen vaskulären Ätiologien ($p = 0,050$; F - S: $p = 0,033$; F - M: $p = 0,041$) und, als nicht signifikanter Trend, ein höherer Anteil Patienten mit entwicklungsbedingten Ätiologien ($p = 0,093$; F - S: $p = 0,092$; F - M: $p = 0,066$). Außerdem war bei Patienten mit früher hemisphärischer Operation häufiger die sprachliche ($p < 0,001$; F - S: $p < 0,001$; F - M: $p = 0,003$) und motorische ($p = 0,069$; F - S: $p = 0,027$; F - M: $p = 0,044$) Entwicklung innerhalb der ersten drei Lebensjahre verzögert und sie partizipierten an mehr Fördermaßnahmen, sowohl während der frühen Kindheit ($p < 0,001$; F - S: $p < 0,001$; F - M: $p = 0,003$; M - S: $p = 0,005$) als auch während der Grundschulzeit ($p = 0,034$; F - S: $p = 0,017$). Bei Patienten mit später hemisphärischer Operation wurde seltener als bei Patienten mit früher und mittelfrüher Operation eine Entwicklungsverzögerung im Kindergartenalter festgestellt ($p = 0,020$; F - S: $p = 0,008$; M - S: $p = 0,016$).

Tabelle 3: Deskriptive Charakteristika der Patienten. ^a Pearson Chi-Square; ^b Kruskal-Wallis; ^d nicht berücksichtigt im Rahmen der Analyse; M Mittelwert; SD Standardabweichung; N Anzahl; J Jahre.

	Gesamt	Alter bei Operation			P
		Früh	Mittel	Spät	
Geschlecht (m/w) (N=61)	29 / 32	8 / 11	11 / 11	10 / 10	0,849 ^a
Aktuelles Alter (J) M/SD (N=61)	24,0 / 12,2	13,8 / 5,8	19,9 / 5,8	38,1 / 8,3	<0,001 ^b
Alter bei Operation (J) M/SD (N=61)	14,6 / 12,0	3,2 / 2,3	11,1 / 3,0	29,2 / 8,3	
Alter bei Beginn der Epilepsie (J) M/SD (N=59)	2,8 / 3,7	0,8 / 1,0	2,6 / 2,5	4,9 / 5,2	0,002 ^b
Dauer der Epilepsie (J) M/SD (N=59)	12,0 / 10,8	2,3 / 2,2	8,8 / 3,4	24,3 / 8,7	<0,001 ^b
Follow-up Intervall (J) M/SD (N=61)	9,4 / 5,4	10,6 / 5,3	8,8 / 5,4	8,9 / 5,5	0,408 ^b
Operationsseite (rechts/links) (N=61)	27 / 34	9 / 10	9 / 13	9 / 11	0,914 ^a
Chirurgische Technik (N=61)					0,892 ^a
Rasmussen	10 (16%)	4 (21%)	3 (14%)	3 (15%)	
transsylvisch	41 (67%)	11 (58%)	15 (68%)	15 (75%)	
transkortikal	6 (10%)	2 (10,5%)	3 (14%)	1 (5%)	
modifiziert	4 (7%)	2 (10,5%)	1 (5%)	1 (5%)	
Ätiologie (N=61)					0,142 ^a
erworben	36 (59%)	7 (37%)	15 (68%)	14 (70%)	
progredient	12 (20%)	5 (26%)	4 (18%)	3 (15%)	
entwicklungsbedingt	10 (16%)	6 (32%)	2 (9%)	2 (10%)	
unklar ^d	3 (5%)	1 (5%)	1 (5%)	1 (5%)	
Motorische Retardierung ≤ 3 J (N=59)	41 (70%)	17 (90%)	13 (62%)	11 (58%)	0,069 ^a
Sprachliche Retardierung ≤ 3 J (N=59)	35 (59%)	18 (95%)	11 (52%)	6 (32%)	<0,001 ^a
Verhaltensauffälligkeiten ≤ 3 J (N=53)	15 (28%)	4 (31%)	6 (29%)	5 (26%)	0,962 ^a
Entwicklungsverzögerung im Kindergarten (N=49)	23 (43%)	10 (59%)	11 (52%)	2 (13%)	0,020 ^a
Fördermaßnahmen frühe Kindheit M/SD (N=59)	2,7 / 1,7	4,0 / 1,3	2,6 / 1,2	1,5 / 1,4	<0,001 ^b
Fördermaßnahmen Grundschule M/SD (N=52)	1,4 / 1,2	1,9 / 1,2	1,3 / 0,9	0,8 / 1,2	0,034 ^b

5.2 Langzeitergebnisse nach hemisphärischer Operation

5.2.1 Medizinische Ergebnisse

Die medizinischen Ergebnisse sind in Tabelle 4 dargestellt. Detaillierte Resultate der statistischen Analysen für die Gesamtstichprobe und paarweise Vergleiche zwischen den Operationsalter-Gruppen sind in Tabelle 8 im Anhang zu finden.

Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren 45/61 (74 %) Patienten anfallsfrei. Für alle nicht anfallsfreien Patienten wurde eine Verbesserung der Anfallssituation gegenüber dem präoperativen Status berichtet. Mehr als die Hälfte der anfallsfreien Patienten (37/61; 61 %) nahm keine antiepileptische Medikation mehr ein. Zehn Patienten (16 %) nahmen noch ein Antikonvulsivum ein und 14 Patienten (23 %) erhielten weiterhin eine antiepileptische Polypharmakotherapie mit zwei (9/61, 15 %) oder mehr (5/61, 8 %) Präparaten. Im Durchschnitt wurden noch 0,7 Antikonvulsiva eingenommen. Für alle bis auf einen Patienten (98 %) wurde aktuell eine motorische Behinderung seitens der Familie wahrgenommen, für 42 (70%) eine visuelle Einschränkung und für 2 (3 %) eine auditorische Einschränkung.

Tabelle 4: Medizinische Langzeitergebnisse nach hemisphärischer Operation.
^a Pearson Chi-Square; ^b Kruskal-Wallis; ^c zweistufige Skalierung: Aktueller Anfallsstatus (anfallsfrei / nicht anfallsfrei); M Mittelwert, SD Standardabweichung, N Anzahl, AED Antiepileptische Medikation.

	Gesamt	Alter bei Operation			P
		Früh	Mittel	Spät	
Aktueller Anfallsstatus (N=61) ^c					0.111 ^{a, c}
anfallsfrei	45 (74%)	17 (89.5%)	16 (73%)	12 (60%)	
deutliche Reduktion	11 (18%)	2 (10.5%)	3 (14%)	6 (30%)	
moderate Reduktion	5 (8%)	0 (0%)	3 (14%)	2 (10%)	
unverändert/verschlechtert	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
AED vollständig abgesetzt (N=61)	37 (61%)	14 (74%)	15 (68%)	8 (40%)	0.066 ^a
Anzahl AED M/SD (N=61)	0,7 / 1,1	0,4 / 0,8	0,6 / 1,0	1,2 / 1,2	0,058 ^b
Motorische Behinderung (N=61)	60 (98%)	19 (100%)	22 (100%)	19 (95%)	0.353 ^a
Visuelle Einschränkung (N=60)	42 (70%)	15 (79%)	16 (76%)	11 (55%)	0,197 ^a
Auditorische Einschränkung (N=61)	2 (3%)	1 (5%)	0 (0%)	1 (5%)	0,558 ^a

Der Anteil anfallsfreier Patienten war signifikant höher für Patienten mit früher als mit später hemisphärischer Operation (p = 0,111; F - S: p = 0,035; 90 % vs. 60 %; siehe

Abbildung 26). Zudem nahmen weniger der früh operierten Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung noch Antikonvulsiva ein ($p = 0,066$; F - S: $p = 0,034$) und die durchschnittliche Anzahl der noch eingenommenen Präparate war geringer für diese Gruppe ($p = 0,058$; F - S: $p = 0,028$). Die Häufigkeit von wahrgenommenen motorischen ($p = 0,353$), visuellen ($p = 0,197$) und auditorischen ($p = 0,558$) Beeinträchtigungen unterschied sich nicht signifikant zwischen Patienten mit früher, mittelfrüher und später Operation.

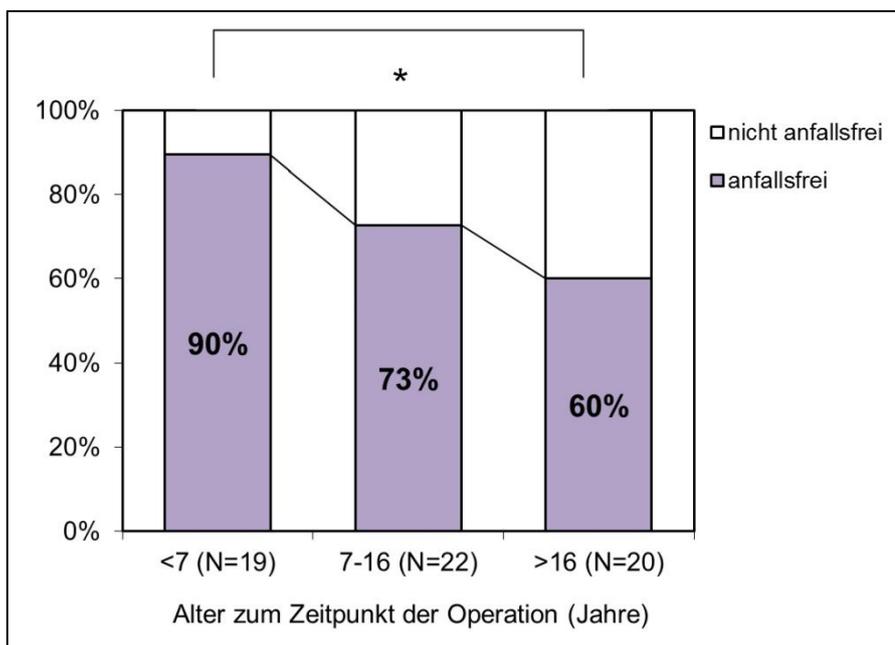


Abbildung 26: Anfallsergebnisse in Relation zum Alter zum Zeitpunkt der Operation. Der prozentuale Anteil anfallsfreier Patienten war bei einem durchschnittlichen postoperativen Intervall von 9,4 (SD 5,4) Jahren höher für Patienten mit früher (< 7 Jahre) als mit später (> 16 Jahre) hemisphärischer Operation.

5.2.2 Kognitiv-behaviorale Ergebnisse

Die kognitiv-behavioralen Ergebnisse sind in Tabelle 5 dargestellt. Detaillierte Resultate der statistischen Analysen für die Gesamtstichprobe und paarweise Vergleiche zwischen den Operationsalter-Gruppen sind in Tabelle 9 im Anhang zu finden. Das präoperative Intelligenzniveau wurde für 79 % (45/57) der Patienten als unterdurchschnittlich eingeschätzt (retrospektiv), für 16 Patienten (28 %) als leicht unterdurchschnittlich, für 18 Patienten (32 %) als deutlich unterdurchschnittlich und für 11 Patienten (19 %) als extrem unterdurchschnittlich. 11 Patienten (19 %) wurden als durchschnittlich intelligent bewertet, ein Patient als überdurchschnittlich.

Tabelle 5: Kognitive Langzeitergebnisse nach hemisphärischer Operation. ^a Pearson Chi-Square; ^b Kruskal-Wallis; ^c dreistufige Skalierung: Intelligenz (durchschnittlich od. überdurchschnittlich / leicht unterdurchschnittlich / deutlich od. extrem unterdurchschnittlich); ^d zweistufige Skalierung: Intellektuelle Verbesserung (besser / unverändert od. schlechter), Intellektuelle Verschlechterung (schlechter / unverändert od. besser); ^e Abgeleitet von Veränderung der Intelligenz; M Mittelwert; SD Standardabweichung; N Anzahl; J Jahre.

	Gesamt	Alter bei Operation			P
		Früh	Mittel	Spät	
Präoperative Intelligenz (N=57) ^c					0,033 ^{a, c}
extrem unterdurchschnittlich	11 (19%)	3 (19%)	7 (32%)	1 (5%)	
deutlich unterdurchschnittlich	18 (32%)	8 (50%)	7 (32%)	3 (16%)	
leicht unterdurchschnittlich	16 (28%)	3 (19%)	5 (23%)	8 (42%)	
durchschnittlich	11 (19%)	1 (6%)	3 (14%)	7 (37%)	
überdurchschnittlich	1 (2%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	
Postoperative Intelligenz (N=58) ^c					0,011 ^{a, c}
extrem unterdurchschnittlich	4 (7%)	1 (5%)	2 (10%)	1 (5%)	
deutlich unterdurchschnittlich	18 (31%)	11 (58%)	5 (25%)	2 (11%)	
leicht unterdurchschnittlich	19 (33%)	6 (32%)	7 (35%)	6 (32%)	
durchschnittlich	17 (29%)	1 (5%)	6 (30%)	10 (53%)	
überdurchschnittlich	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Veränderung der Intelligenz (N=55)					0,050 ^a
schlechter	5 (9%)	3 (19%)	2 (10%)	0 (0%)	
unverändert	29 (53%)	6 (38%)	8 (40%)	15 (79%)	
besser	21 (38%)	7 (44%)	10 (50%)	4 (21%)	
Intellektuelle Verschlechterung: schlechter / nicht schlechter ^{d, e} (N=55)	5 / 50	3 / 13	2 / 18	0 / 19	0,155 ^{a, d}
Intellektuelle Verbesserung: besser / nicht besser ^{d, e} (N=55)	21 / 34	7 / 9	10 / 10	4 / 15	0,153 ^{a, d}
Verbesserte kognitive Domänen (max. 9) M/SD (N=58)	3,0 / 2,5	3,1 / 2,1	4,0 / 2,5	2,0 / 2,4	0,016 ^b
Verschlechterte kognitive Domänen (max. 9) M/SD (N=57)	0,4 / 0,8	0,2 / 0,8	0,4 / 0,8	0,5 / 0,8	0,458 ^b
Besserung des Verhaltens (N=58)	33 (57%)	6 (33%)	16 (73%)	11 (61%)	0,040 ^a
Verschlechterung des Verhaltens (N=54)	1 (2%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0,330

Auch das postoperative Intelligenzniveau zum Zeitpunkt der Untersuchung wurde für die Mehrzahl der Patienten (71 %, 41/58) als unterdurchschnittlich bewertet. 17 Patienten (29 %) wurden als durchschnittlich intelligent eingeschätzt, 19 (33 %) als leicht unterdurchschnittlich, 18 (31 %) als deutlich unterdurchschnittlich und 4 (7 %) als extrem unterdurchschnittlich. Nichtsdestotrotz erschien das Intelligenzniveau

gegenüber dem präoperativen Status signifikant verbessert (Wilcoxon; $p = 0,010$). Für 21 Patienten (38 %) wurde die Intelligenz aktuell besser als vor der Operation bewertet, für fünf Patienten (9 %) schlechter, und für 29 Patienten (53 %) auf gleichem Niveau. Einschlägige Veränderungen des intellektuellen Leistungsniveaus über mehr als eine Stufe wurden für sechs Patienten dokumentiert (Verbesserung: 4/55, 7 %; Verschlechterung: 2/55; 4 %). 52 Patienten (85 %) verbesserten sich in mindestens einer kognitiven Domäne. Im Durchschnitt wurden 3,0 verbesserte kognitive Domänen berichtet (MD 2,0; SD 2,5; Range 0 - 8). Am häufigsten kam es zu Verbesserungen der Aufmerksamkeit (72 %), expressiver Sprachleistungen (46 %), rezeptiver Sprachleistungen (41 %) und des Gedächtnisses (41 %). Verschlechterungen in spezifischen kognitiven Domänen wurden für 13 Patienten (23 %) berichtet, bei durchschnittlich 0,4 verschlechterten Domänen (MD 0,0; SD 0,8; Range 0 - 3). Am häufigsten erschienen visuell-räumliche Leistungen (9 %) und das Gedächtnis (7 %) verschlechtert. Verbesserungen im Verhalten wurden für etwas mehr als die Hälfte der Patienten angegeben (57 %), Verschlechterungen nur für einen Patienten.

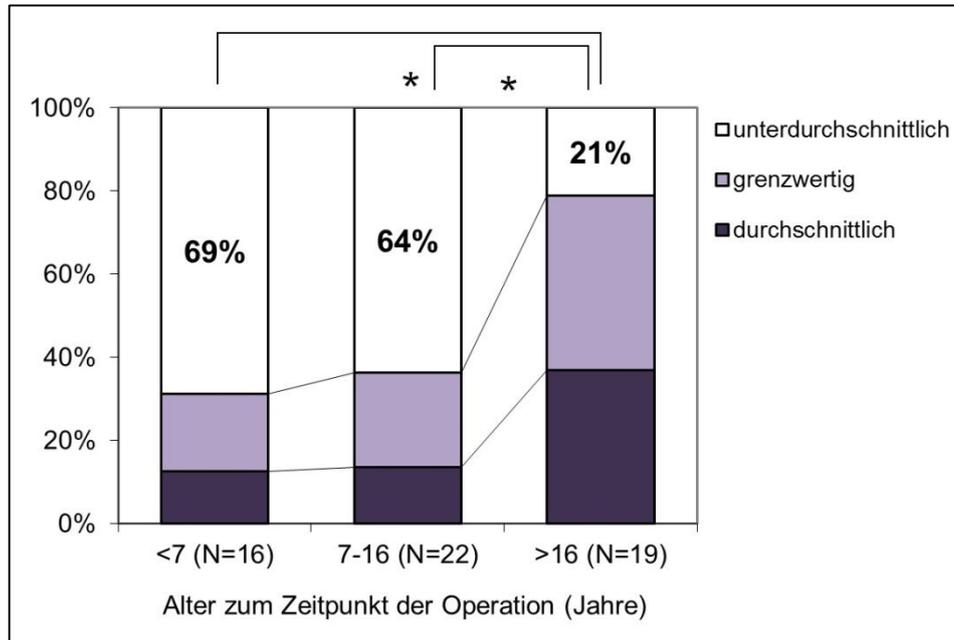


Abbildung 27: Präoperatives Intelligenzniveau in Relation zum Alter zum Zeitpunkt der Operation. Das präoperative Intelligenzniveau wurde für Patienten mit später (> 16 Jahre) hemisphärischer Operation als besser als für Patienten mit früher (< 7 Jahre) und mittelfrüher (7 - 16 Jahre) hemisphärischer Operation eingeschätzt. Unterdurchschnittlich entspricht den Kategorien „deutlich unterdurchschnittlich“ und „extrem unterdurchschnittlich“, grenzwertig der Kategorie „leicht unterdurchschnittlich“, durchschnittlich den Kategorien „durchschnittlich“ und „überdurchschnittlich“.

Das Alter zum Zeitpunkt der Operation steht in signifikantem Zusammenhang zu den prä- und postoperativen intellektuellen Fähigkeiten und der kognitiv-behavioralen Entwicklung. Das präoperative Intelligenzniveau wurde für Patienten mit später Operation als besser bewertet als für Patienten mit früher und mittelfrüher Operation ($p = 0,033$; F - S: $p = 0,017$; M - S: $p = 0,022$; dreistufig; siehe Abbildung 27). Auch hinsichtlich des aktuellen postoperativen Intelligenzniveaus erhielten Patienten mit später Operation die besten Bewertungen ($p = 0,011$; F - S: $p = 0,002$; dreistufig; siehe Abbildung 28), aber im Gegensatz zur prächirurgischen Intelligenz besteht kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit mittelfrüher und später Operation (M - S: $p = 0,265$; F - M: $p = 0,085$). Mehr Patienten mit früher als mit mittelfrüher und später Operation wurden als unterdurchschnittlich intelligent eingeschätzt ($p = 0,006$; F - S: $p = 0,001$; F - M: $p = 0,044$; zweistufig: unterdurchschnittlich / nicht unterdurchschnittlich).

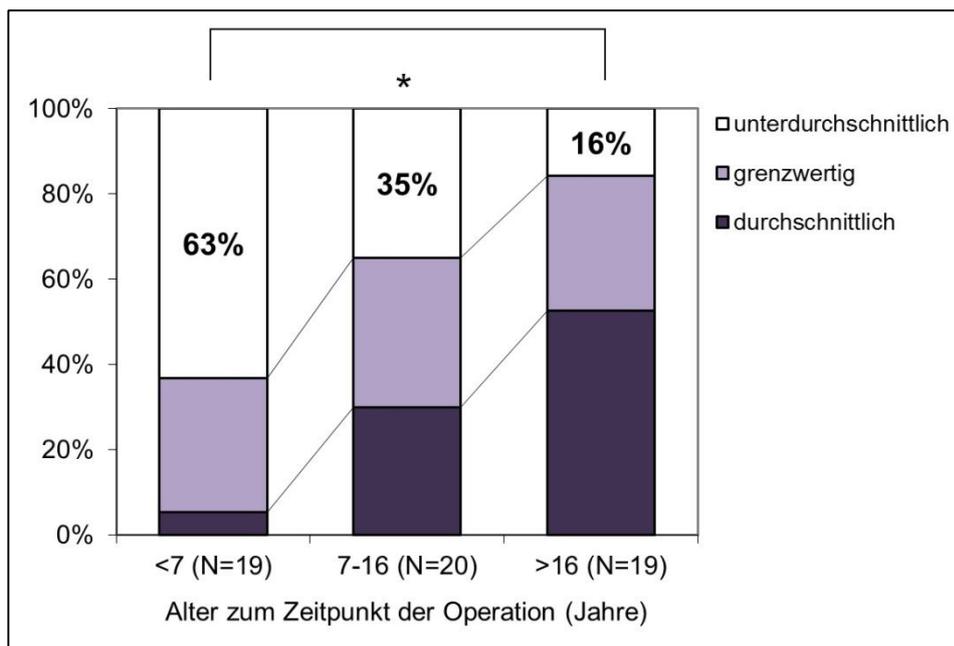


Abbildung 28: Aktuelles Intelligenzniveau in Relation zum Alter zum Zeitpunkt der Operation. Das aktuelle Intelligenzniveau wurde für Patienten mit später (> 16 Jahre) hemisphärischer Operation als besser eingeschätzt als für Patienten mit früher (< 7 Jahre) hemisphärischer Operation. Unterdurchschnittlich entspricht den Kategorien „deutlich unterdurchschnittlich“ und „extrem unterdurchschnittlich“, grenzwertig der Kategorie „leicht unterdurchschnittlich“.

Das Alter zum Zeitpunkt der Operation hatte keinen signifikanten Einfluss auf intellektuelle prä-post Verbesserungen ($p = 0,153$; F - S: $p = 0,150$, F - M: $p = 0,709$,

M - S: $p = 0,060$). Innerhalb der Gruppen wurde eine signifikante Verbesserung des Intelligenzniveaus für Patienten mit mittelfrüher ($p = 0,015$, Wilcoxon) und später Operation ($p = 0,046$, Wilcoxon) gefunden. Insgesamt zeigten Patienten mit später Operation am häufigsten kognitive Stabilität: Das Intelligenzniveau wurde für eine höhere Anzahl von Patienten mit später Operation als für die beiden anderen Gruppen im prä-post Vergleich unverändert bewertet (Veränderung der Intelligenz: $p = 0,050$, F - S: $p = 0,024$; M - S: $p = 0,035$). Für keinen der Patienten mit später Operation wurde eine prä-post Verschlechterung des Intelligenzniveaus berichtet. Patienten mit früher und mittelfrüher Operation verbesserten sich in mehr kognitiven Domänen als Patienten mit später Operation ($p = 0,016$; F - S: $p = 0,044$; M - S: $p = 0,009$) und Patienten mit mittelfrüher Operation zeigten häufiger als Patienten mit früher Operation Verbesserungen im Verhalten ($p = 0,040$; F - M: $p = 0,014$). Abbildung 29 zeigt graphisch veranschaulicht die prä-post Veränderungen des Intelligenzniveaus für die drei Operationsalter-Gruppen.

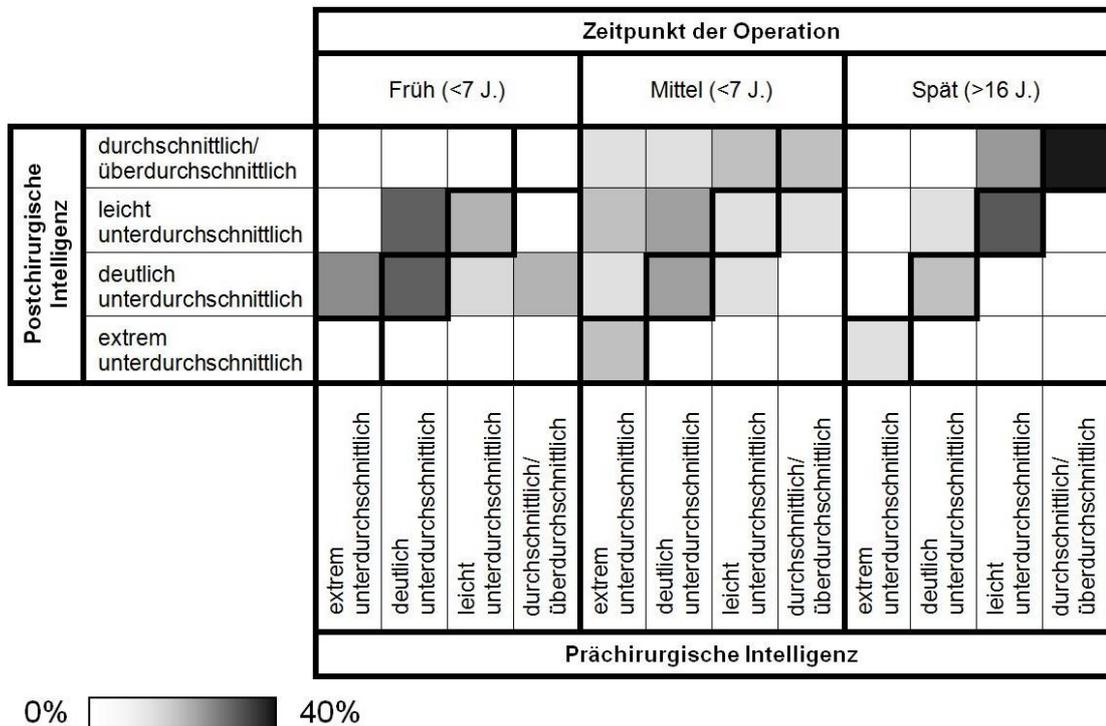


Abbildung 29: Prä-post Veränderungen des intellektuellen Leistungsniveaus. Unterschiede zwischen dem eingeschätzten prä- und postoperativen Intelligenzniveau für Patienten mit früher (< 7 Jahre), mittelfrüher (7 - 16 Jahre) und später (> 16 Jahre) Operation, dargestellt als Intensitätsunterschiede auf einer Grauskala von 0 % = weiß bis 40 % = schwarz.

5.2.3 Psychosoziale Ergebnisse

Tabelle 6 gibt die psychosozialen Ergebnisse wieder. Detaillierte Resultate der statistischen Analysen für die Gesamtstichprobe und paarweise Vergleiche zwischen den Operationsalter-Gruppen, sind zu finden in Tabelle 10 im Anhang.

Tabelle 6: Psychosoziale Langzeitergebnisse nach hemisphärischer Operation.

^a Pearson Chi-Square; ^b Kruskal-Wallis; ^c zweistufige Skalierung: Regelgrundschule (Grundschule od. Waldorfschule / andere Schularten), Regelschule weiterführend (Gymnasium od. Realschule od. Hauptschule od. Waldorfschule / andere Schularten), Schulabschluss (Regelschulabschluss / Förderschulabschluss od. kein Abschluss), Unabhängiges Wohnen (eigener Haushalt od. nicht betreute Wohngemeinschaft / andere Wohnform), Beziehungsstatus (verheiratet od. Beziehung / alleinstehend); ^d Im Schulalter operiert (6 - 20 Jahre, N = 30, F/M/S: 4/22/4); ^e ≥ 16 Jahre zum Untersuchungszeitpunkt (N = 40, F/M/S: 7/14/20); ^f ≥ 19 Jahre zum Untersuchungszeitpunkt (N = 35, F/M/S: 5/10/20); M Mittelwert; SD Standardabweichung; N Anzahl; J Jahre.

	Gesamt	Alter bei Operation			P
		Früh	Mittel	Spät	
Regelkindergarten (N=56)	23 (41%)	2 (10,5%)	10 (45,5%)	11 (73%)	0,001 ^a
Regelgrundschule (N=60) ^c	16 (27%)	0 (0%)	6 (27%)	10 (50%)	0,002 ^a
Schulleistungen Grundschule (N=45) M/SD	3,4 / 0,7	3,9 / 0,7	3,3 / 0,7	3,3 / 0,8	0,073 ^b
Regelschule weiterführend (N=40) ^{c, e}	16 (40%)	0 (0%)	5 (36%)	11 (58%)	0,026 ^a
Schulleistungen weiterführend M/SD (N=33) ^e	3,4 / 0,8	4,0 / 0,7	3,2 / 0,8	3,3 / 0,8	0,140 ^b
Schulleistungen verbessert (N=30) ^d	12 (40%)	1 (25%)	10 (45,5%)	1 (25%)	0,600 ^a
Schulabschluss (N=40) ^{c, e}					0,005 ^{a, c}
Regelschulabschluss	18 (45%)	0 (0%)	5 (36%)	13 (68%)	
Förderschulabschluss	10 (25%)	2 (29%)	5 (36%)	3 (16%)	
Kein Abschluss	12 (30%)	5 (71%)	4 (29%)	3 (16%)	
Berufsausbildung (N=33) ^f	9 (27%)	1 (20%)	0 (0%)	8 (42%)	0,060 ^a
Berufstätigkeit (N=33) ^f					0,028 ^a
Reguläre Erwerbstätigkeit	7 (21%)	0 (0%)	1 (12,5%)	6 (30%)	
Geschützte Beschäftigung	9 (27%)	0 (0%)	5 (62,5%)	4 (20%)	
Keine Beschäftigung	17 (52%)	5 (100%)	2 (25%)	10 (50%)	
Bruttoeinkommen >400€ (N=33) ^f	8 (24%)	0 (0%)	1 (12,5%)	7 (35%)	0,177 ^a
Unabhängiges Wohnen (N=34) ^{c, f}	14 (41%)	0 (0%)	2 (20%)	12 (60%)	0,023 ^{a, c}
Selbstständige Alltagstätigkeiten (max. 7) M/SD (N=41)	4,1 / 2,2	3,8 / 2,2	3,9 / 2,4	4,9 / 2,1	0,418 ^b
Beziehungsstatus (N=35) ^{c, f}					0,458 ^{a, c}
Verheiratet	2 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (10%)	
Beziehung	5 (14%)	0 (0%)	2 (20%)	3 (15%)	
Alleinstehend	28 (80%)	5 (100%)	8 (80%)	15 (75%)	

Mehr als die Hälfte der Patienten hat keinen Regelkindergarten besucht (33/56; 59 %) und konnte nicht im Rahmen des Bildungssystem regulär beschult werden. 16 Patienten (27 %) besuchten im Grundschulalter eine Regelschule (Grundschule oder Waldorfschule), 3 Patienten (5 %) gingen als Integrationskind auf eine integrative Grundschule, 25 (42 %) besuchten eine Schule für Menschen mit Körperbehinderung, 13 (22 %) eine Schule für Menschen mit geistiger Behinderung, 2 (3 %) eine Sprachheilschule und ein Patient (2 %) eine Schule für Menschen mit Lernbehinderung. Die weiterführende Schule war für 16 Patienten (40 %; aktuelles Alter > 16 Jahre, N = 40) eine Regelschule (Gymnasium, Realschule, Hauptschule, Waldorfschule). 13 Patienten (32,5 %) wurden auf einer Schule für Menschen mit Körperbehinderung, 7 (17,5 %) auf einer Schule für Menschen mit geistiger Behinderung, 2 (5 %) auf einer Schule für Menschen mit Lernbehinderung und 2 (5 %) an einer sonstigen alternativen pädagogischen Institution weiterführend beschult. Die Schulleistungen wurden seitens der Eltern sowohl in der Grundschulzeit als auch während der weiterführenden Beschulung im Durchschnitt mit der Note 3,4 (befriedigend) bewertet. 55 % der Patienten (22/40; aktuelles Alter > 16 Jahre) gelang es nicht einen Regelschulabschluss zu absolvieren. Sie erreichten entweder einen Förderschulabschluss (10/40; 30 %) oder machten keinen Schulabschluss (12/40; 25 %). Nur ein Patient hat das Abitur gemacht, keiner studierte.

Für 40 % (12/30) der Patienten, die zum Zeitpunkt der Operation im Schulalter waren (6 - 20 Jahre, N = 30), wurde eine postoperative Verbesserung der Schulleistungen berichtet. Von den zum Zeitpunkt der Untersuchung erwachsenen Patienten (aktuelles Alter > 19 Jahre, N = 35) haben 73 % keine Berufsausbildung abgeschlossen (24/33), 79 % sind nicht am regulären Arbeitsmarkt beschäftigt (26/33) und 76 % haben ein monatliches Bruttoeinkommen von unter 400 € (25/33). 41 % (14/34) der erwachsenen Patienten wohnen im eigenen Haushalt oder einer nicht betreuten Wohngemeinschaft und 20 % (7/35) sind verheiratet oder in einer Beziehung. Angaben zur Selbstständigkeit bei spezifischen Alltagsaktivitäten wurden je nach Domäne für 41 - 43 Patienten gemacht: 66 % (27/41) können sich selbstständig ankleiden, 70 % (30/43) selbstständig den Toilettengang verrichten, 53 % (23/43) selbstständig Körperpflege betreiben, 88 % (37/42) sind selbstständig mobil im häuslichen Bereich, 63 % (26/41) auch außer Haus, 42 % (18/43) können selbstständig öffentliche Verkehrsmittel benutzen und 28 % (12/43) sind selbstständig im Umgang mit Geld. 33 % (14/43) der Patienten benötigen eine ständige Betreuung.

Patienten mit früher Operation haben signifikant seltener als Patienten mit später Operation einen Regelkindergarten besucht ($p = 0,001$; F - S: $p < 0,001$; F - M: $p = 0,014$), eine reguläre Beschulung auf der Grundschule ($p = 0,002$; F - S: $p < 0,001$; F - M: $p = 0,014$) und weiterführenden Schule ($p = 0,026$; F - S: $p = 0,008$; F - M: $p = 0,070$) erhalten, und einen Regelschulabschluss gemacht ($p = 0,005$; F - S: $p = 0,002$; F - M: $p = 0,070$; siehe Abbildung 30). Auch hinsichtlich der Bewertung der Schulleistungen durch die Eltern zeigte sich ein Trend zu schlechteren Leistungen für Patienten mit früher hemisphärischer Operation (Grundschule $p = 0,073$; F - S: $p = 0,034$; F - M: $p = 0,064$; weiterführende Schule: $p = 0,140$; F - S: $p = 0,078$; F - M: $p = 0,068$). Keiner (0/5) der heute erwachsenen Patienten mit früher Operation ist am regulären Arbeitsmarkt beschäftigt, im Vergleich zu 6/14 (30 %) Patienten mit später Operation. Patienten mit mittelfrüher Operation arbeiten häufig in geschützten Beschäftigungsverhältnissen ($p = 0,028$; F - M: $p = 0,031$; M - S: 0,093). Patienten mit später Operation haben häufiger als Patienten mit mittelfrüher Operation eine Berufsausbildung gemacht ($p = 0,060$; M - S: $p = 0,021$; F - S: $p = 0,125$).

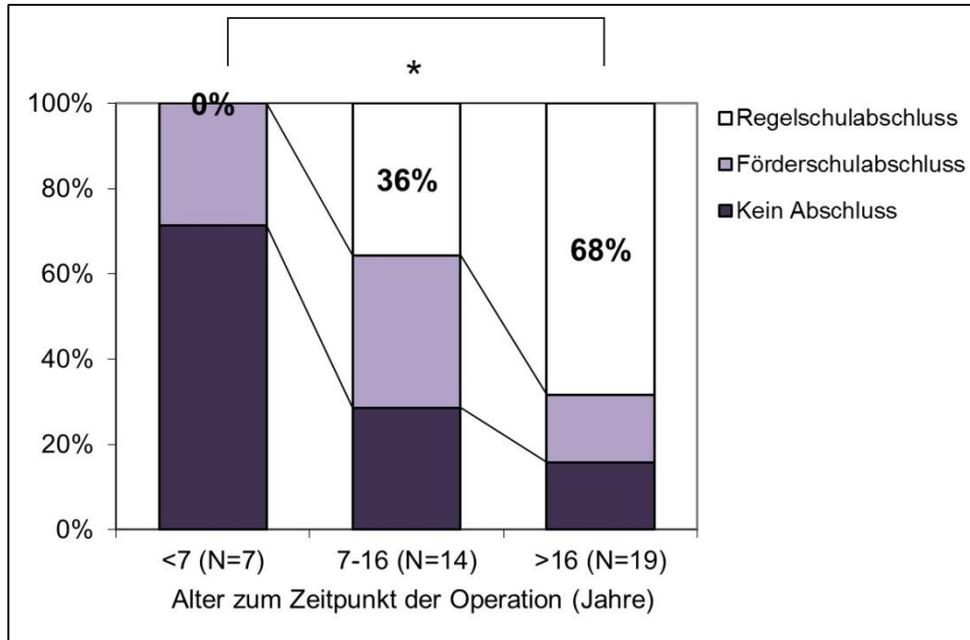


Abbildung 30: Schulabschluss in Relation zum Alter zum Zeitpunkt der Operation. Ein höherer Anteil der Patienten mit später (> 16 Jahre) als mit früher (< 7 Jahre) hemisphärischer Operation erreichte einen Regelschulabschluss. In der Analyse wurden nur Patienten berücksichtigt, die zum Zeitpunkt der Untersuchung mindestens 16 Jahre alt waren.

5.3 Ergebnisprädiktion

Postoperative Anfallsfreiheit korrelierte mit einem jüngeren Alter zum Zeitpunkt der Operation ($r = -0,298$, $p = 0,019$) und zum Zeitpunkt der Untersuchung ($r = -0,262$, $p = 0,041$), mit einer prä-post Verbesserung der Intelligenz ($r = 0,349$, $p = 0,009$), und als nicht signifikanter Trend mit einem jüngeren Alter bei Beginn der Epilepsie ($r = -0,254$, $p = 0,052$), einer kürzeren Dauer der Epilepsie vor der Operation ($r = -0,217$, $p = 0,099$), und einer höheren Anzahl verbesserter kognitiver Domänen ($r = 0,246$, $p = 0,056$). Die schrittweise binäre logistische Regressionsanalyse bestätigte, dass das Alter zum Zeitpunkt der Operation ein signifikanter Prädiktor des postoperativen Anfallsstatus ist ($p = 0,002$, $R^2 = 0,234$). Die Chance auf postoperative Anfallsfreiheit war größer für Patienten, die in jüngerem Alter operiert worden waren (Quotenverhältnis [odds ratio, OR] 0,92, 95 % Konfidenzintervall [confidence interval, CI] 0,865 - 0,975, $p = 0,005$).

Das aktuelle Intelligenzniveau korrelierte positiv mit der präoperativen Intelligenzeinschätzung ($r = 0,566$, $p < 0,001$), dem Alter bei Beginn der Epilepsie ($r = 0,391$, $p = 0,003$), dem Alter zum Zeitpunkt der Operation ($r = 0,462$, $p < 0,001$), und der präoperativen Dauer der Epilepsie ($r = 0,409$, $p = 0,002$), negativ mit Verhaltensauffälligkeiten in der frühen Kindheit ($r = -0,308$, $p = 0,028$), früher sprachlicher Retardierung ($r = -0,312$, $p = 0,018$) und Entwicklungsverzögerung ($r = -0,311$; $p = 0,026$), und der Anzahl spezifischer Fördermaßnahmen sowohl während der frühen Kindheit ($r = -0,276$, $p = 0,036$) als auch während der Grundschulzeit ($r = -0,432$, $p = 0,014$). Die Regressionsanalyse bestätigte die prädiktive Relevanz des präoperativen Intelligenzniveaus und des Alters zum Zeitpunkt der Operation für die intellektuellen Langzeitergebnisse ($p < 0,0001$, $R^2 = 0,508$). Die Chance auf durchschnittliche postoperative Intelligenz war höher für Patienten, die auch präoperativ als durchschnittlich intelligent eingeschätzt wurden (OR 21,39; 95 % CI 3,258 - 140,448; $p = 0,001$) und verbesserte sich mit zunehmendem Alter zum Zeitpunkt der Operation (OR 1,08; 95 % CI 1,005 - 1,162; $p = 0,036$).

Kognitive Gewinne - im Sinne von prä-post Verbesserungen des eingeschätzten Intelligenzniveaus - standen im signifikanten Zusammenhang mit postoperativer Anfallsfreiheit ($r = 0,349$, $p = 0,009$), einer höheren Anzahl verbesserter kognitiver Domänen ($r = 0,576$, $p < 0,001$), einem geringeren präoperativen Intelligenzniveau ($r = -0,474$, $p < 0,001$) und mehr Fördermaßnahmen in der frühen Kindheit ($r = 0,284$, $p = 0,036$). Die Regressionsanalyse verweist auf postoperative Anfallsfreiheit und

präoperative Intelligenz als signifikante Prädiktoren von prä-post Verbesserungen des eingeschätzten Intelligenzniveaus ($p < 0,0001$, $R^2 = 0,463$). Die Chance auf intellektuelle Gewinne nach der Operation war höher für Patienten mit niedrigerem prächirurgischen Intelligenzniveau (OR 0,27; 95 % CI 0,101 - 0,604; $p = 0,001$) und für postoperativ anfallsfreie Patienten (OR 17,41; 95 % CI 1,674 - 181,134; $p = 0,017$). Nur ein Patient mit weiterhin auftretenden Anfällen (1/16, 6 %) verbesserte sich im eingeschätzten Intelligenzniveau, im Vergleich zu 20/45 (44 %) anfallsfreien Patienten.

Das kognitive Risiko - im Sinne von prä-post Verschlechterungen des eingeschätzten Intelligenzniveaus - korrelierte signifikant mit einem besseren prächirurgischen Intelligenzniveau ($r = 0,351$, $p = 0,009$) und einem jüngeren Alter zum Zeitpunkt der Operation ($r = -0,295$, $p = 0,029$). Im Rahmen der logistischen Regressionsanalyse wurden beide Variablen als signifikante Prädiktoren für postoperative intellektuelle Verschlechterungen bestätigt ($p < 0,0001$, $R^2 = 0,701$). Das Risiko für eine prä-post Verschlechterung des Intelligenzniveaus war höher für Patienten mit einem besserem kognitivem Ausgangsniveau (OR 21,42; 95 % CI 1,537 - 298,397; $p = 0,023$) und früherer Operation (OR 0,67; 95 % CI 0,430 - 1,045; $p = 0,078$). Von den fünf Patienten, deren Intelligenzniveau im prä-post Vergleich als verschlechtert beurteilt wurde, wurde einer präoperativ als überdurchschnittlich intelligent, zwei als durchschnittlich intelligent und zwei als leicht retardiert eingestuft. Intellektuelle Verschlechterungen wurden also für 5/28 Patienten (18 %), die präoperativ maximal als leicht unterdurchschnittlich intelligent erschienen, beobachtet. Keiner der Patienten, deren Intelligenzniveau postoperativ schlechter als präoperativ beurteilt wurde, gehörte zur Gruppe der spät operierten Patienten.

Die psychosozialen Langzeitergebnisse korrelierten hoch mit den kognitiv-behavioralen Ergebnissen. Das eingeschätzte aktuelle Intelligenzniveau korrelierte positiv mit den Kapazitäten für reguläre Beschulung (Grundschule: $r = 0,491$; $p < 0,001$, $N = 58$; weiterführende Schule: $r = 0,705$, $p < 0,001$, $N = 37$), einen Regelschulabschluss ($r = 0,678$, $p < 0,001$, $N = 37$), Berufstätigkeit ($r = 0,415$, $p = 0,022$, $N = 30$), ein monatliches Bruttoeinkommen von mehr als 400 € ($r = 0,422$, $p = 0,020$, $N = 30$) und dem Grad der funktionellen Unabhängigkeit (Anzahl selbstständige Domänen: $r = 0,402$, $p = 0,010$, $N = 40$; Mobilität außer Haus: $r = 0,350$, $p = 0,029$, $N = 39$; Nutzung öffentlicher Verkehrsmittel: $r = 0,403$, $p = 0,009$, $N = 41$; Umgang mit Geld: $r = 0,373$, $p = 0,016$, $N = 41$). Verbesserungen der Schulleistungen korrelierten mit prä-post Verbesserungen im Intelligenzniveau ($r = 0,381$, $p = 0,045$, $N = 28$), Besserungen des Verhaltens ($r = 0,433$, $p = 0,017$, $N = 30$) und Arbeitstempos ($r = 0,505$, $p = 0,004$,

N = 30) und einem besseren postchirurgischen Intelligenzniveau ($r = 0,424$, $p = 0,025$, $N = 28$). Aufgrund der für diese Analysen inhärenten Altersbeschränkungen und resultierenden kleinen Stichprobenumfänge, wurden keine Regressionsanalysen zu möglichen Prädiktoren der psychosozialen Ergebnissen durchgeführt.

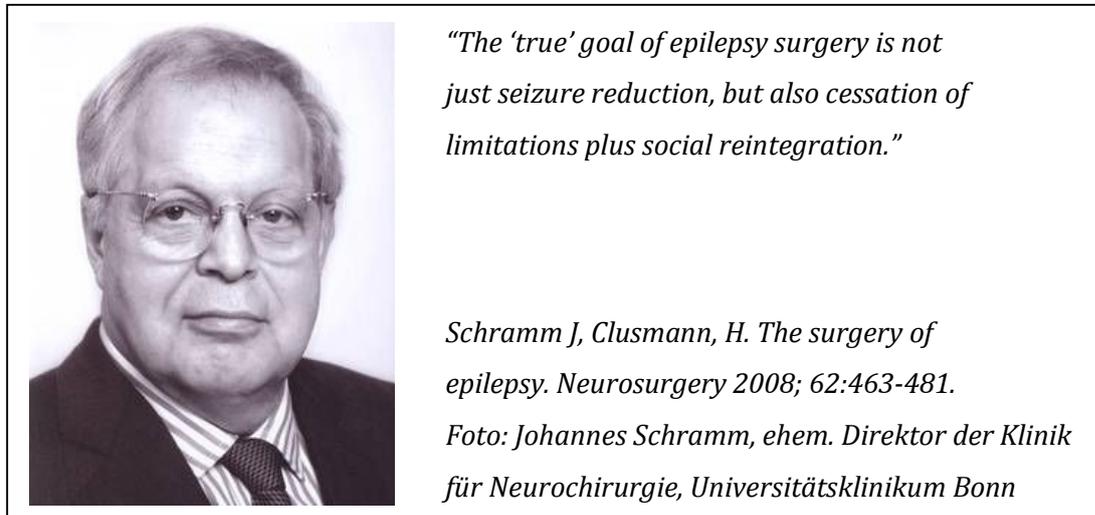
Es wurde kein signifikanter Einfluss der hemisphärischen Operationstechnik, des Geschlechts und der Vollständigkeit der hemisphärischen Diskonnektion auf die medizinischen, kognitiv-behavioralen und psychosozialen Langzeitergebnisse gefunden ($p > 0,1$). Bezüglich der Lateralität der Operation ergab sich ein schwach signifikanter Zusammenhang zur persönlichen Wohnsituation: Mehr Patienten mit rechtshemisphärischer Operation lebten im eigenen Haushalt oder in einer nicht betreuten Wohngemeinschaft (rechts / links: 60 % / 26 %, $p = 0,048$). Zudem besuchten Patienten, die an der rechten Hemisphäre operiert wurden, häufiger eine Regelschule als weiterführende Schule (rechts / links: 59 % / 26 %, $p = 0,037$) und wurden hinsichtlich der Schulleistungen als leicht besser eingeschätzt (Grundschule: $p = 0,004$, weiterführende Schule: $p = 0,004$). Patienten mit linksseitiger hemisphärischer Operation waren hingegen häufiger eigenständig außerhalb des Hauses mobil ($p = 0,017$) und hatten seltener für das Umfeld wahrnehmbare visuelle Einschränkungen ($p = 0,020$). Für Patienten mit rechtsseitiger Operation wurden häufiger Verbesserungen rezeptiver Sprachfähigkeiten (Verstehen: $p = 0,039$) und des Gedächtnisses ($p = 0,039$) dokumentiert. Hinsichtlich Verbesserungen expressiver Sprachkompetenzen (Sprechen: $p = 0,406$) und Veränderungen visuell-räumlicher Fähigkeiten (Verbesserung $p = 0,273$; Verschlechterung $p = 0,253$) unterschieden sich Patienten mit rechts- und linkshemisphärischer Operation nicht. Auch korrelativ ergab sich ein Zusammenhang zwischen der Operationsseite und den eingeschätzten schulischen Durchschnittsleistungen (Grundschule: $r = 0,435$, $p = 0,003$; weiterführende Schule: $r = 0,512$, $p = 0,002$), dem Besuch einer weiterführenden Regelschule ($r = -0,330$, $p = 0,037$), aktuellen visuellen Einschränkungen ($r = -0,300$, $p = 0,020$), der Mobilität außer Haus ($r = -0,373$, $p = 0,016$) und Verbesserungen des Verstehens ($r = -0,264$, $p = 0,040$) und Gedächtnisses ($r = -0,264$, $p = 0,040$). Explorative Analysen in den einzelnen Operationsalter-Gruppen verweisen nur für die Gruppe der spät operierten Patienten auf mögliche Vorteile einer rechthemisphärischen versus linkshemisphärischen Operation in Bezug auf das postoperative Intelligenzniveau (durchschnittlich / unterdurchschnittlich, $p = 0,037$, $N = 19$) und intellektuelle prä-post Verbesserungen ($p = 0,018$, $N = 19$).

Hinsichtlich der Ätiologie ergaben sich Zusammenhänge mit präoperativen und demographischen Variablen, aber keine signifikante Assoziation mit den postoperativen Langzeitergebnissen. Patienten mit erworbener vaskulärer Pathologie hatten über einen längeren Zeitraum präoperativ epileptische Anfälle ($p = 0,008$; Vaskulär [V] - Entwicklungsbedingt [E]: $p = 0,010$, V - Progredient [P]: $p = 0,028$) und erhielten seltener die Diagnose einer Entwicklungsverzögerung im Kindergartenalter ($p = 0,037$, V - E: $p = 0,021$, V - P: $p = 0,077$). Patienten mit entwicklungsbedingter Pathologie partizipierten im Vergleich zu Patienten mit erworbener vaskulärer Pathologie an mehr Fördermaßnahmen in der frühen Kindheit ($p = 0,084$, E - V: $p = 0,034$, E - P: $p = 0,066$), waren jünger zum Zeitpunkt der Operation ($p = 0,030$, E - V: $p = 0,013$, E - P: $p = 0,187$) sowie bei Durchführung der Untersuchung ($p = 0,055$, V - E: $p = 0,018$, E - P: $p = 0,228$), und besuchten seltener einen Regelkindergarten ($p = 0,045$, E - V: $p = 0,016$, E - P: $p = 0,193$). Patienten mit progredienter Pathologie zeigten seltener schon in der frühen Kindheit motorische Beeinträchtigungen ($p = 0,026$, P - E: $0,019$, P - V: $p = 0,027$) und waren bei Beginn der Epilepsie älter als Patienten mit entwicklungsbedingter Pathologie ($p = 0,135$, P - E: $p = 0,039$, P - V: $p = 0,553$). Diese Zusammenhänge spiegelten sich auch auf korrelativer Ebene wieder. Erworbene vaskuläre Pathologie korrelierte positiv mit der präoperativen Dauer der Epilepsie ($r = 0,403$, $p = 0,002$), dem Alter zum Zeitpunkt der Operation ($r = 0,316$, $p = 0,016$), dem Alter zum Untersuchungszeitpunkt ($r = 0,282$, $p = 0,032$), und dem Besuch eines Regelkindergartens ($r = 0,304$, $p = 0,025$), negativ mit dem Vorliegen einer Entwicklungsverzögerung im Kindergartenalter ($r = -0,344$, $p = 0,012$). Entwicklungsbedingte Pathologie korrelierte positiv mit der Anzahl der Fördermaßnahmen in der frühen Kindheit ($r = 0,294$, $p = 0,025$), negativ mit der präoperativen Dauer der Epilepsie ($r = -0,317$, $p = 0,016$), dem Alter zum Zeitpunkt der Operation ($r = -0,308$, $p = 0,019$), dem Alter zum Untersuchungszeitpunkt ($r = -0,286$, $p = 0,029$) und dem Besuch eines Regelkindergartens ($r = -0,298$, $p = 0,028$). Ein nichtsignifikanter Trend verweist auf einen Zusammenhang zwischen entwicklungsbedingter Pathologie und einem geringeren präoperativen Intelligenzniveau ($r = -0,257$, $p = 0,057$). Progrediente Pathologie korrelierte negativ mit motorischer Retardierung in der frühen Kindheit ($r = -0,344$, $p = 0,009$).

Die anderen zeitlichen Variablen korrelierten hoch mit dem Alter zum Zeitpunkt der Operation (Alter bei Beginn der Epilepsie $r = 0,527$, $p < 0,001$, präoperative Dauer der Epilepsie $r = 0,949$, $p < 0,001$) und auch untereinander ($r = 0,297$, $p = 0,022$). Ein höheres Alter bei Beginn der Epilepsie war assoziiert mit

selteneren frühen Beeinträchtigungen (motorisch $r = -0,370$, $p = 0,005$; sprachlich $r = -0,298$, $p = 0,024$), weniger Fördermaßnahmen in der frühen Kindheit ($r = -0,348$, $p = 0,007$), dem Besuch regulärer Betreuungs- und Bildungseinrichtungen (Regelkindergarten $r = 0,303$, $p = 0,026$; Regelgrundschule $r = 0,359$, $p = 0,005$; Regelschule weiterführend $r = 0,334$, $p = 0,041$), besseren Leistungen in der Grundschule ($r = -0,324$, $p = 0,034$), dem Erreichen eines Regelschulabschlusses ($r = 0,406$, $p = 0,011$), einer unabhängigen Wohnsituation ($r = 0,387$, $p = 0,028$), dem selbstständigen Umgang mit Geld ($r = 0,417$, $p = 0,006$), und einem besseren prä- ($r = 0,397$, $p = 0,003$) und postoperativen (s.o.) Intelligenzniveau. Eine längere präoperative Dauer der Epilepsie stand im Zusammenhang mit selteneren frühen Beeinträchtigungen (sprachlich $r = -0,484$, $p < 0,001$; Entwicklungsverzögerung $r = -0,325$, $p = 0,020$), weniger Fördermaßnahmen (frühe Kindheit $r = -0,578$, $p < 0,001$; Grundschule $r = -0,329$, $p = 0,019$), höherer funktioneller Unabhängigkeit (Anzahl unabhängiger Domänen $r = 0,325$, $p = 0,038$; Umgang mit Geld $r = 0,335$, $p = 0,030$; Nutzung öffentlicher Verkehrsmittel $r = 0,314$, $p = 0,043$), selteneren aktuell wahrgenommenen visuellen Einschränkungen ($r = -0,274$, $p = 0,038$), dem Besuch regulärer Betreuungs- und Bildungseinrichtungen (Regelkindergarten $r = 0,402$, $p = 0,003$; Regelgrundschule $r = 0,359$, $p = 0,005$), dem Erreichen eines Regelschulabschlusses ($r = 0,379$, $p = 0,019$) und dem prä- ($r = 0,286$, $p = 0,034$) und postoperativen (s.o.) Intelligenzniveau. Zudem war eine längere präoperative Dauer der Epilepsie häufiger für Patienten mit vaskulärer Ätiologie ($r = 0,403$, $p = 0,002$) und seltener für Patienten mit entwicklungsbedingter Ätiologie ($r = -0,317$, $p = 0,016$).

6 Diskussion



Hemisphärische Operationen haben sich über die Jahre als effektive chirurgische Behandlungsoption für Patienten mit refraktärer Epilepsie im Zusammenhang mit ausgedehnten unilateralen Hirnpathologien etabliert. Patienten, die dieser drastischen Art des epilepsiechirurgischen Eingriffes unterzogen werden, leiden meist bereits ab der frühen Kindheit unter häufigen epileptischen Anfällen mit unilateralem Ursprung und gehören zu den am schwersten betroffenen Patienten an epilepsiechirurgischen Zentren (Sherman, 2000; Griffiths et al., 2007). Die Beurteilung des Erfolgs einer hemisphärischen Operation erfordert die Berücksichtigung des zu erwartenden natürlichen Verlaufs der Erkrankung, welcher in dieser Patientenpopulation häufig durch fortschreitende neurologische, kognitive und behaviorale Verschlechterungen sowie ein erhöhtes Risiko von anfallsrelatierten Unfällen und Todesfällen charakterisiert ist (Lindsay et al., 1987; Devlin et al., 2003; de Ribaupierre and Delalande, 2008).

Das Ziel einer hemisphärischen Operation ist neben postoperativer Anfallsfreiheit auch die Unterbrechung des Abwärtskurses im Zusammenhang mit einer epileptischen Enzephalopathie, die Verbesserung bzw. Stabilisierung der kognitiven Kapazitäten, die Reduzierung von Verhaltensauffälligkeiten und psychosozialen Nachteilen und die Erhöhung der Lebensqualität der Patienten und ihres sozialen Umfeldes (Spencer & Huh, 2008; Van Schooneveld & Braun, 2013). Oft sind es diese anderen Faktoren, die maßgeblich dazu beitragen, ob die operative Behandlung positiv bewertet und die postoperative Lebenssituation als

zufriedenstellend, sowie im Vergleich zum präoperativen Status verbessert erlebt wird. (De Boer, 2010). Die Evaluation der postoperativen Ergebnisse sollte sich daher nicht nur auf das Ziel der Anfallskontrolle beschränken, sondern auch kognitive und psychosoziale Ergebnisse einschließen (Spencer & Huh, 2008; Van Schooneveld & Braun, 2013). Obwohl hemisphärische Operationen seit mehr als 50 Jahren in der Behandlung von Epilepsiepatienten eingesetzt werden, sind die Selektionskriterien für geeignete Kandidaten noch nicht abschließend definiert und variieren zum Teil zwischen verschiedenen Institutionen (Ramantani et al., 2013). Um besser einschätzen zu können, welche Patienten unter welchen Bedingungen am wahrscheinlichsten von der Operation profitieren, sowohl hinsichtlich der postoperativen Anfallssituation als auch hinsichtlich kognitiver und psychosozialer Verbesserungen, ist es wichtig die klinischen Ergebnisse genau zu analysieren im Hinblick auf mögliche Prädiktoren

Unsere Studie liefert umfassende Daten zu postoperativen medizinischen, kognitiv-behavioralen und psychosozialen Langzeitergebnissen für eine der im internationalen Vergleich größten Serien von Patienten mit hemisphärischen Operationen zur Behandlung von Epilepsie. Alle Patienten wurden an einer einzelnen Institution operiert, dem Universitätsklinikum Bonn. Der präoperative Status und die postoperativen Langzeitergebnisse wurden mittels eines strukturierten Fragebogens anhand von alltagsnahen, für den individuellen Patienten und sein / ihr Umfeld relevanten Maßen multidimensional und detailliert erfasst. Die Auswertung der Daten erfolgte im Hinblick auf die prädiktive Relevanz verschiedener klinischer Variablen mit Schwerpunkt auf der Untersuchung der Rolle des Operationsalters für die postoperativen Langzeitergebnisse.

6.1 Integration und Interpretation der Ergebnisse

6.1.1 Medizinische Ergebnisse

Mit 45 (74 %) anfallsfreien Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung und einer verbesserten Anfallsituation auch für alle übrigen Patienten sind die Anfallsergebnisse sehr gut, insbesondere vor dem Hintergrund des verhältnismäßig langen postoperativen Intervalls (MW 9,4, MD 7,6; SD 5,4). In anderen Langzeitstudien zu den postoperativen Ergebnissen nach hemisphärischen Operationen wurde Anfallsfreiheit für einen vergleichbaren oder niedrigeren Anteil der Patienten dokumentiert. Kossoff et al. (2003) berichten über 65 % (68/105) anfallsfreie Patienten bei einem postoperativen Intervall zwischen 3 Monaten und 22 Jahren, Jonas et al. (2004) über 58 % (29/50) anfallsfreie Patienten 5 Jahre nach der Operation, van Oijen et al. (2006) dokumentierten Anfallsfreiheit für 77 % (50/65) der Patienten bei einem durchschnittlichen postoperativen Intervall von 7,5 Jahren, Basheer et al. (2007) für 79 % (19/27) der Patienten durchschnittlich 7 Jahren postoperativ, und Lettori et al. (2008) für 74 % (14/19) der Patienten bei Erhebung mehr als 5 Jahren nach der Operation. Bezüglich der Studie von van Oijen et al. (2006) ist zu beachten, dass über Patienten mit hemisphärischen Operationen und anderen epilepsiechirurgischen Eingriffen (temporale und extratemporale Resektionen) gemeinsam berichtet wurde und die Ergebnisse nicht separat abgetragen sind. Unsere Ergebnisse bestätigen, in Übereinstimmung mit den Erfahrungen in anderen Serien, die hohe Effektivität von hemisphärischen Operationen. Langfristige Anfallsfreiheit für fast 3/4 der Patienten ist ein äußerst begrüßenswertes Ergebnis in einer Patientenpopulation, in der durch Antikonvulsiva kaum eine Besserung der Anfallsituation erreicht werden kann und klinische Verschlechterungen häufig sind (Duchowny, 2004).

Auch der Anteil Patienten, die postoperativ keine antiepileptische Medikation mehr einnahmen, ist mit 61 % (37/61) positiv zu bewerten und korrespondiert gut mit anderen Evaluationen. Beispielsweise waren in der Studie von Kossoff et al. (2003) zum Untersuchungszeitpunkt 55 % (58/105) der Patienten frei von antikonvulsiver Medikation. 25 % (26/105) nahmen nur noch ein Antikonvulsivum ein, im Vergleich zu 16 % (10/61) in unserer Studie. Die durchschnittliche Anzahl noch eingenommener Antikonvulsiva lag mit 0,7 auf dem gleichen Wert wie bei unserer Evaluation. Mit dem Absetzen bzw. der Reduzierung der antiepileptischen Medikation sinkt auch das Risiko für medikationsassoziierte physiologische und neurokognitive Nebenwirkungen (Loring et al., 2007; Lee et al., 2010; Eddie et al., 2011; Bainbridge & Oh, 2014).

Ein jüngeres Alter zum Zeitpunkt der Operation war ein positiver Prädiktor für langfristige postoperative Anfallsfreiheit. Die Korrelation war jedoch nur moderat. Nichtsdestotrotz ist dieser Befund unerwartet, da ein jüngeres Alter bei Beginn der Epilepsie, ein geringeres präoperatives Intelligenzniveau, mehr Fördermaßnahmen in der frühen Kindheit und die Bereitschaft zu einem epilepsiechirurgischen Eingriff in jungem Alter auf frühere und schwerwiegendere Hirnschädigungen mit stärkerer Beteiligung der kontralateralen Hemisphäre bei früh operierten Patienten verweisen. Die begrüßenswerten Anfallsergebnisse für Patienten mit früher hemisphärischer Operation liefern indirekte Unterstützung für das Konzept der Entstehung epileptogener Netzwerke in zuvor nicht epileptogenem Gewebe im Verlauf einer langfristig bestehenden, unkontrollierten Epilepsie (Morell, 1989; Wilder et al., 2001; Cataltepe & Jallo, 2010). In vorwiegend auf tierexperimentellen Untersuchungen basierenden Studien wurde gezeigt, dass eine epileptogene Läsion über synaptische Verbindungen dauerhafte Veränderungen der neuronalen Aktivität in anderen Hirnregionen bewirken kann, was sich unter Umständen in der Entstehung eines sekundären epileptogenen Fokus mit epileptiformer elektroenzephalographischer Aktivität und klinischen Anfällen manifestiert. Die Implikationen dieser Befunde für Epilepsien beim Menschen werden noch kontrovers diskutiert (Lüders, 2001; Noachtar & Boargraefe, 2009). Zumindest für Patienten mit Rasmussen-Enzephalitis gibt es Hinweise auf einen linearen Zusammenhang zwischen den postoperativen Anfallsergebnissen und dem Intervall zwischen Anfallsbeginn und der Operation (Villemure & Daniel, 2006). Die epileptische Enzephalopathie scheint sich bei diesen Patienten als Ergebnis einer hohen Anfallsfrequenz und eines langen Intervalls bis zur Operation zu entwickeln. Auch Studien zur Absetzung von Antiepileptika nach erfolgreicher Epilepsiechirurgie verweisen auf bessere Chancen für postoperative Anfallsfreiheit und einen geringeren Bedarf an antiepileptischer Medikation bei Patienten mit früher Operation und kürzerer Dauer der Epilepsie im Vergleich zu erwachsenen Patienten (Hoppe et al., 2006).

Empirische Bestätigung des im Rahmen dieser Studie gefundenen Zusammenhangs zwischen dem Operationsalter und der postoperativen Anfallskontrolle durch unabhängige Untersuchungen in anderen Serien ist notwendig zur Validierung der Ergebnisse. Tatsächlich ergab eine kürzlich durchgeführte Evaluation des postoperativen Anfallsstatus für eine andere Subgruppe unserer spät operierten Hemisphärektomie / Hemisphärotomie Patienten mittels der ILAE Klassifikation eine leicht bessere Quote anfallsfreier Patienten (81 %) als diese Studie

(Schramm et al., 2012). Die divergierenden Ergebnisse können erklärt werden durch Faktoren wie die Erhebung zu unterschiedlichen Zeitpunkten, die Verwendung unterschiedlicher Klassifikationssysteme (ILAE vs. fünfstufige Skala des Fragebogens), den Ein- bzw. Ausschluss von Fällen mit inkompletter hemisphärischer Diskonnektion, und Unterschiede hinsichtlich der Erinnerung und Interpretation bei Ermittlung des Anfallsstatus mit kognitiv beeinträchtigten Patienten versus unbeeinträchtigten Eltern.

6.1.2 Kognitiv-behaviorale Ergebnisse

Konsistent mit anderen Studien lag für die Mehrzahl der Patienten bereits präoperativ eine kognitive Retardierung vor (Wilson, 1970; Verity et al., 1981; Lindsay et al., 1987; Stark et al., 1995; Battaglia et al., 1999; Maehara et al., 2002; Villemure & Daniel, 2006; Bourgeois et al., 2007; Delalande et al., 2007; Van Schooneveld et al., 2011; Ramantani et al., 2013; Lee et al., 2014). 79 % der Patienten wurden in unserer Studie als vor der Operation unterdurchschnittlich intelligent bewertet, 51 % als deutlich oder extrem unterdurchschnittlich. Verglichen mit den Ergebnissen der Metaanalyse von Van Schooneveld und Braun (2013), die für 74 – 79 % der Patienten präoperativ eine ausgeprägte mentale Retardierung ergab, sind diese Werte eher positiv. Es ist nicht auszuschließen, dass möglicherweise bei der Erhebung des Intelligenzniveaus durch Fremdeinschätzung, wie in unserer Studie, eine leichte Tendenz zur Überschätzung im Vergleich zu den Ergebnissen einer psychometrischen Untersuchung vorliegen könnte. Insbesondere Patienten, die bei einem standardisierten IQ Test oder standardisierten entwicklungsdiagnostischen Verfahren nur aufgrund weniger Punkte einen unterdurchschnittlichen Wert erreichen würden, könnten im familiären Kontext als unauffällig erlebt und daher als durchschnittlich intelligent bewertet werden. Da die Ermittlung des aktuellen Intelligenzniveaus innerhalb unserer Studie prä- und postoperativ konsistent mittels der gleichen Methode erfolgte, sollte dies, falls zutreffend, keinen Einfluss auf die Beurteilung der kognitiven prä-post Veränderung und den Vergleich zwischen Patienten auf Basis der Gruppierung nach dem Alter zum Zeitpunkt der Operation und anderer klinischer Faktoren haben.

Postoperativ wird für 71 % der Patienten ein reduziertes Intelligenzniveau angegeben und die postchirurgischen kognitiven Fähigkeiten spiegeln weitgehend das prächirurgische Funktionsniveau (79% unterdurchschnittlich) wider. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit einer Vielzahl von Studien, in denen keine oder nur eine geringe Veränderungen in Intelligenz- und Entwicklungsmaßen nach einer hemisphärischen

Operation für die Mehrzahl der Patienten dokumentiert wurde (Wilson, 1970; Verity et al., 1981; Bayard & Lassonde, 2001; Maehara et al., 2002; Devlin et al., 2003; Pulsifer et al., 2004, Korkman et al., 2005; Battaglia et al., 2006; Van Oijen et al., 2006; Lettori et al., 2008; Cuckiert et al., 2009; Scavarda et al., 2009; Van Schooneveld et al., 2011; Ramantani et al., 2013; Lee et al., 2014; Lee et al., 2014; Lew et al., 2014). Auf individueller Ebene scheinen Verbesserungen des intellektuellen Gesamtleistungsniveaus durchaus möglich zu sein, aber für fast 2/3 unserer Patienten wird das Intelligenzniveau im prä-post Vergleich nicht als verbessert bewertet. Der Anteil intellektuell verbesserter Patienten liegt mit 38 % in unserer Studie leicht über dem in der Metaanalyse von Van Schooneveld und Braun (2013) berichteten Wert (29 %). Einschlägige Verbesserungen über mehr als eine Kategorie hinweg, beispielsweise von „deutlich unterdurchschnittlich“ zu „durchschnittlich“, wurden jedoch nur für 7 % der Patienten dokumentiert (4/55). Mit dem Aufholen von erheblichen Entwicklungsrückständen zu gesunden Gleichaltrigen ist im Anschluss an eine hemisphärische Operation also in der Regel nicht zu rechnen. Vor dem Hintergrund der bereits präoperativ vorliegenden gravierenden kortikalen Pathologien bei diesen Patienten und der postoperativen Limitierung der Kapazitäten auf nur eine Großhirnhemisphäre ist dieses Ergebnis nicht verwunderlich.

Auch wenn meist keine fundamentalen Verbesserungen der kognitiven Gesamtleistungsfähigkeit zu erwarten sind, haben die meisten Patienten (85 %) von der Operation durch Verbesserungen in spezifischen kognitiven Domänen profitiert, am häufigsten in den Bereichen Aufmerksamkeit (72 %) und Sprachfunktionen (expressiv 46 %, rezeptiv: 41 %). Zudem wurden für etwas mehr als die Hälfte der Patienten (57%) Besserungen im Verhalten angegeben. Postoperative sprachliche (Caplan et al., 1996; Cuckiert et al., 2009; Thomas et al., 2010; Grossmaitre et al., 2014) und behaviorale Verbesserungen (Wilson, 1970; Verity et al., 1982; Devlin et al., 2003; Battaglia et al., 2006) ergaben sich auch in anderen Studien an Patienten mit hemisphärischen Operationen. Solche kognitiv-behavioralen Verbesserungen sind sicherlich von hoher Relevanz für das alltägliche Leben, die sozialen Kontakte und den Assistenzbedarf der Patienten und können einen deutlichen Zugewinn an Lebensqualität für die betroffenen Patienten und ihre Familien bedeuten.

Wahrscheinlich noch wichtiger als die Chance auf kognitive Verbesserungen ist im Kontext eines so drastischen epilepsiechirurgischen Eingriffes das kognitive Risiko für die Patienten. Prä-post Verschlechterungen des Intelligenzniveaus wurden in unserer Studie nur für insgesamt fünf Patienten (9 %) dokumentiert, und traten somit

noch deutlich seltener als intellektuelle prä-post Verbesserungen auf. Dies verweist, in Übereinstimmung mit anderen Studien, auf ein geringes Risiko für negative kognitive Auswirkungen im Anschluss an eine hemisphärische Operation (Maehara et al., 2002; Devlin et al., 2003; Jonas et al., 2004; Pulsifer et al., 2004; Battaglia et al., 2006; Lettori et al., 2008; Spencer & Huh, 2008). Verschlechterungen waren auch in spezifischen kognitiven Domänen selten (23 %) und betrafen am häufigsten visuell-räumliche Leistungen (9 %). Dieser Befund ist gut vereinbar mit Theorien zu Crowding und dem hierarchischen Erhalt von Funktionen (Teuber, 1974; Ogden, 1988, 1989; Cummine et al., 2009) und korrespondiert mit Studien, in denen visuell-räumliche Defizite bei weitgehend erhaltenen verbalen Fähigkeiten nach einer hemisphärischen Operation dokumentiert wurden (Vargha-Kahdem & Mishkin, 1997; Basheer et al., 2007; Lettori et al., 2008). Dass sprachliche Funktionen nach Aufmerksamkeitsfunktionen in unserer Studie am zweithäufigsten verbessert erschienen, unterstützt zusätzlich eine solche Interpretation der Ergebnisse.

Mehrere Studien haben die prädiktive Relevanz des präoperativen kognitiven Funktionsniveaus für postoperative Kognition und Entwicklung beleuchtet (Battaglia et al., 1999; Devlin et al., 2003; Duchowny et al., 2004; Pulsifer et al., 2004; de Ribaupierre & Delalande, 2008; Boshuisen et al., 2010; Ramantani et al., 2013). Auch in unserer Studie war das präoperative Intelligenzniveau der wichtigste Prädiktor für die postoperativen intellektuellen Kapazitäten. Diese Ergebnisse stützen die Vermutung, dass durch eine hemisphärische Operation zwar das kognitive Funktionsniveau stabilisiert werden kann, aber bereits vorliegende kognitive Beeinträchtigungen meist nicht wieder rückgängig gemacht werden können (Lee et al., 2014). Postchirurgische Verbesserungen der Intelligenz waren wahrscheinlicher für Patienten, mit einem niedrigeren prächirurgischen Intelligenzniveau. Postchirurgische intellektuelle Verschlechterungen hingegen traten häufiger auf bei Patienten mit einem durchschnittlichen oder nur leicht unterdurchschnittlichen prächirurgischen Intelligenzniveau. Dieses Veränderungsmuster kann vermutlich zumindest teilweise auf Decken- bzw. Bodeneffekte sowie eine geringe Differenzierung im oberen Bereich der Intelligenzskala zurückgeführt werden. Das Erreichen eines überdurchschnittlichen Intelligenzniveaus ist nach einem so radikalen epilepsiechirurgischen Eingriff wohl kaum plausibel und Patienten, die bereits vor der Operation in die schlechteste intellektuelle Kategorie eingeordnet wurden, konnten sich im Anschluss an die Operation nicht weiter verschlechtern. Bedeutsam ist in diesem Kontext, dass selbst unter den Patienten mit präoperativ durchschnittlichem oder nur leicht reduziertem

Gesamtleistungsniveau, mehr als 80 % hinsichtlich des aktuellen Intelligenzniveaus als unverändert oder verbessert beurteilt wurden. Eine hemisphärische Operation scheint also selbst für kognitiv nicht oder kaum beeinträchtigte Patienten eine vielversprechende Behandlungsoption mit begrenztem kognitivem Risiko zu sein.

Postoperative Anfallsfreiheit war, neben einem reduzierten kognitiven Ausgangsniveau, der zweite Prädiktor für intellektuelle prä-post Verbesserungen. Tatsächlich wurde ein postoperativ verbessertes Intelligenzniveau fast ausschließlich für anfallsfreie Patienten dokumentiert. Nur für einen der nicht anfallsfreien Patienten (1/16, 6 %) wurde das aktuelle Intelligenzniveau als besser als das präoperative Intelligenzniveau eingeschätzt, während 44 % (20/45) der anfallsfreien Patienten als intellektuell verbessert beurteilt wurden. Dies verdeutlicht, kohärent mit anderen Studien, die große Relevanz von postoperativer Anfallskontrolle für positive kognitive Veränderungen nach einer hemisphärischen Operation (Maehara et al., 2002; Duchowny et al., 2004; Jonas et al., 2004; Bourgeois et al., 2007; Ramantani et al., 2013). Epileptische Anfälle können sowohl die strukturelle Integrität als auch die funktionelle Konnektivität des Gehirns beeinträchtigen (van Schooneveld & Braun, 2013). Langandauernde Epilepsie und die Einnahme von Antikonvulsiva wurden mit negativen Effekten auf die Synaptogenese, die Hirnentwicklung und die kognitive Entwicklung in Verbindung gebracht (Cataltepe & Jallo, 2010; Loring et al., 2007; Ramantani et al., 2013). Durch häufige epileptische Entladungen in der dysfunktionalen Hemisphäre, kann auch die Funktionalität der kontralateralen Hemisphäre negativ beeinflusst werden, sodass vorhandene Kapazitäten möglicherweise nicht ausgeschöpft werden können (Vining et al., 1997; de Ribaupierre & Delalande, 2008). Die kognitiven prä-post Verbesserungen, die im Rahmen unserer Studie beobachtet wurden, sind daher vermutlich zumindest zum Teil durch den Wegfall von ictalen und interiktalen epileptischen Störeinflüssen auf die Hirnfunktion vermittelt, was ein besseres Funktionieren der verbleibenden zerebralen Hemisphäre ermöglichen sollte. Zusätzlich könnte auch das Absetzen bzw. die Reduktion der antiepileptischen Medikation zu den kognitiv-behavioralen Verbesserungen beigetragen haben (Loring et al., 2007; Ramantani et al., 2013; Boshuisen et al., 2015). Insbesondere die häufig berichteten Verbesserungen der Aufmerksamkeit könnten durch eine verminderte Einnahme von Antikonvulsiva vermittelt worden sein, da Aufmerksamkeits- und Konzentrationsschwierigkeiten zu den häufigsten Nebenwirkungen von Antikonvulsiva zählen und das Risiko für neurokognitive Nebenwirkungen mit der Zahl der verordneten Antikonvulsiva und deren Dosis steigt (Lee 2010; Mayer, 2011).

6.1.3 Psychosoziale Ergebnisse

Schwer zu behandelnde epileptische Anfälle führen oft in ein Erkrankungsbild, das nicht nur von medizinischen und kognitiven, sondern auch von psychosozialen und sozioökonomischen Beeinträchtigungen geprägt ist (Baker, 2002; Cascino, 2004; Kuzniecky & Devinsky, 2007; Go & Snead, 2008). Insbesondere bei Kindern sind die psychosozialen Effekte epileptischer Anfälle oft besonders ausgeprägt (Cataltepe & Jallo, 2010). Pharmakoresistente Epilepsie stellt eine erhebliche Belastung für betroffene Familien dar und wirkt sich negativ auf die Lebensqualität aus (Cascino, 2004; Kuzniecky & Devinsky, 2007; Go & Snead, 2008; Ciliberto et al., 2012). Bei Kandidaten für eine hemisphärische Operation steht mit bis zu mehreren Hundert Anfällen pro Tag die Epilepsie im Zentrum des Lebens und ist mit zahlreichen psychosozialen Konsequenzen verbunden. Funktionelle Beeinträchtigungen, Einschränkungen von Freizeitaktivitäten, reduzierte soziale Interaktionen, verpasste Zeiten in der Schule, Nebenwirkungen der Medikation, Überbehütung, Stigmatisierung, soziale Ausgrenzung und ein reduziertes Selbstwertgefühl prägen in vielen Fällen den Alltag der Familien und können zu Unzufriedenheit, Frustration und einem erhöhten familiären Konfliktpotential führen (Jacoby et al., 1996; McCagh et al., 2006; de Boer et al., 2008). Im Rahmen dieser Studie wurden - im Gegensatz zu den meisten anderen groß angelegten Studien - auch psychosoziale und sozioökonomische Faktoren als Ergebnismaße nach einer hemisphärischen Operation erhoben und evaluiert.

Passend zu den häufig reduzierten intellektuellen Fähigkeiten erschienen auch die psychosozialen und sozioökonomischen Perspektiven der Patienten begrenzt und korrelierten hoch mit den kognitiven Ergebnissen. Einschränkungen zeigten sich oft bereits im Kleinkindalter und setzten sich bis ins Jugendlichen- und Erwachsenenalter fort. Mehr als die Hälfte der Patienten konnte keinen Regelkindergarten besuchen (59%), am Schulunterricht an Regelschulen ohne spezielle Betreuung teilnehmen (Grundschule: 73%, weiterführende Schule: 60%) oder einen regulären staatlichen Schulabschluss erreichen (55%). Nur ein Patient hat das Abitur gemacht und keiner hat ein akademisches Studium absolviert. Mehr als 70 % der erwachsenen Patienten haben keine Berufsausbildung abgeschlossen und sind nicht am regulären Arbeitsmarkt beschäftigt. Mit einem monatlichen Bruttoeinkommen von unter 400 € sind 2/3 der Patienten abhängig von finanzieller Unterstützung. Diese Ergebnisse entsprechen den Resultaten anderer Studien, in denen ebenfalls nur für einen geringen Anteil der Patienten Beschulung an Regelschulen ohne spezielle Betreuung und die Ausübung eines Berufes dokumentiert wurden (Bourgeois et al., 2007; McClelland & Maxwell,

2007; Moosa et al., 2013). Moosa et al. (2013) berichten, dass nur fünf (6 %) der 81 untersuchten Kindern im schulpflichtigen Alter eine Regelschule ohne spezielle Betreuung besuchten. 48 (51 %) Kinder waren auf Regelschulen mit persönlicher Assistenz und die übrigen in Spezialschulen für körperlich bzw. geistig behinderte Menschen oder wurden privat zu Hause beschult. Zudem waren nur fünf der 24 Patienten, die zum Untersuchungszeitpunkt älter als 18 Jahre waren, gewinnbringend beschäftigt. In der Studie von Bourgeois et al. (2007) besuchte keines der Kinder, die zur Behandlung von Sturge-Weber-Syndrom einer Hemisphärektomie unterzogen worden waren, zum Untersuchungszeitpunkt eine altersentsprechende Klasse an einer Regelschule. In der Untersuchung von McClelland and Maxwell (2007) waren drei von neun erwachsenen Patienten (33%) nach der hemisphärischen Operation erwerbstätig.

Auch die funktionelle Unabhängigkeit erscheint bei Patienten mit einer hemisphärischen Operation begrenzt. Zwischen 1/3 und 2/3 der kognitiv eingeschränkten Patienten in unserer Serie benötigen Hilfe bei der Ausführung spezifischer Alltagstätigkeiten und 1/3 benötigen eine ständige Betreuung. Besonders der Umgang mit Geld, die Nutzung öffentlicher Verkehrsmittel und die Körperpflege scheinen vielfach nicht selbstständig möglich zu sein. Manche Patienten sind auch beim Ankleiden, der Verrichtung des Toilettengangs und der Mobilität auf Assistenz angewiesen. Nur 41 % der heute erwachsenen Patienten wohnen eigenständig im eigenen Haushalt oder einer nicht betreuten Wohngemeinschaft und nur 20 % sind verheiratet oder in einer Beziehung. Reduzierte funktionelle Unabhängigkeit nach einer hemisphärischen Operation wurde auch in anderen Studien berichtet. Griffith et al. (2007) ermittelten die funktionelle Unabhängigkeit anhand der *Scales of Independent Behavior-Revised* (SIB-R; Bruininks et al., 1997) und fanden deutlich niedrigere Werte für Patienten mit hemisphärischen Operationen als für Patienten, die andere, weniger radikale epilepsiechirurgische Eingriffe (temporale bzw. frontale Resektionen) erhalten hatten oder nicht-chirurgisch behandelt worden waren. Auch die Studie von Basheer et al. (2007) ergab niedrige Werte auf der SIB-R und folglich deutliche Einschränkungen bei der selbstständigen Ausführung von Tätigkeiten des alltäglichen Lebens im Anschluss an eine hemisphärische Operation. In der Untersuchung von McClelland & Maxwell (2007) waren nur 33 % der Patienten mit hemisphärischen Operationen in der Lage ein selbstständiges Leben zu führen. Ebenso wurden in der Studie von Carson et al. (1996) weniger als die Hälfte der Patienten (44 %) als unabhängig (in altersentsprechenden Schulklassen an einer Regelschule oder berufstätig) eingestuft, während die Mehrzahl der Patienten als semi-unabhängig (37,5 %, spezielle

Beschulung oder betreute Arbeit) oder abhängig (19 %, benötigen Unterstützung bei Alltagstätigkeiten und werden vermutlich ein Leben lang von anderen Menschen abhängig sein) klassifiziert wurden.

Auch die psychosozialen Ergebnisse müssen vor dem Hintergrund der gravierenden zerebralen Pathologien dieser Patienten und dem drastischen epilepsiechirurgischen Eingriff bewertet werden. Bei Patienten, denen nur noch eine einzige Großhirnhirnhemisphäre funktionell zur Verfügung steht, ist es ein durchaus positives Ergebnis, dass immerhin 1/3 der Patienten am regulären Schul- und Berufsleben teilnehmen können, eigenständig leben können, und ein Patient sogar das Abitur ablegen konnte. Zudem sollte berücksichtigt werden, dass nach einer hemisphärischen Operation, im Gegensatz zu anderen epilepsiechirurgischen Eingriffen, immer motorische Einschränkungen in Form einer Hemiplegie oder zumindest ausgeprägten Hemiparese vorliegen (De Ribaupierre & Delalande, 2008). Dies hat sicherlich Auswirkungen auf die Fähigkeit zur selbstständigen Erledigung von Alltagstätigkeiten und den Assistenzbedarf, die nicht unbedingt im Zusammenhang mit den kognitiven Fähigkeiten der Patienten stehen müssen. Der Verlust feinmotorischer Funktionen der kontralateralen Hand (Carson et al., 1996; Lew, 2014) kann beispielsweise beim Auftragen von Zahnpasta, beim Schließen von Knöpfen an der Kleidung, beim Herausnehmen von Geld aus einem Portemonnaie oder beim Lösen eines Tickets am Fahrkartenautomaten zu Schwierigkeiten führen. Bei der Erfassung adaptiver Funktionen oder des Entwicklungsstandes mittels standardisierter diagnostischer Verfahren wie der SIB-R oder der *Vineland Adaptive Behavior Scales* (VABS; Sparrow et al., 1984, 2005), haben Patienten mit hemisphärischen Operationen typischerweise auf der Skala für motorische Fertigkeiten niedrigere Werte als in allen anderen Bereichen (Basheer et al., 2007; Delalande et al., 2007), was auch das Gesamtergebnis herunterziehen kann.

Interessanterweise scheint eine reduzierte funktionelle Unabhängigkeit nicht notwendigerweise gleichbedeutend mit einer subjektiv erlebten schlechteren Lebensqualität zu sein. In der Studie von Griffith et al. (2007) erreichten die Patienten mit hemisphärischen Operationen, trotz deutlich niedrigerer Werte auf der SIB-R, vergleichbare Werte wie die rein medikamentös oder durch einen weniger drastischen epilepsiechirurgischen Eingriff behandelten Patienten bei zwei standardisierten, auf Einschätzungen der Eltern basierenden Fragebögen zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (*Impact of Childhood Illness Scale*, ICI, Hoare & Russell, 1995; *Hague Restrictions in Childhood Epilepsy Scale*, HARCES, Carpay et al.,

1997). Auch wenn in unserer Studie die Lebensqualität nicht direkt ermittelt wurde, erscheint dies auch für unsere Serie plausibel und deckt sich mit dem Eindruck der behandelnden Ärzte und Psychologen, dass die allermeisten Patienten und Familien froh sind, die Operation durchführen gelassen zu haben, Zufriedenheit mit den postoperativen Ergebnissen äußern und im persönlichen Kontakt subjektiv erlebte Verbesserungen berichten. In mehreren anderen Studien, darunter auch eine Studie an einer anderen Subgruppe unserer Serie, wurde ein subjektiver Zugewinn an Lebensqualität nach einer hemisphärischen Operation für die überwiegende Mehrzahl der Patienten dokumentiert, trotz oft weiterhin bestehenden funktionellen Einschränkungen und begrenzten sozioökonomischen Perspektiven (Carson et al., 1996; Kossoff et al., 2003; Steinhoff et al., 2009; Ciliberto et al., 2012; Schramm et al., 2012a). Diese Ergebnisse sind durchaus plausibel vor dem Hintergrund der typischerweise von zahlreichen psychosozialen Beeinträchtigungen geprägten präoperativen Lebenssituation dieser Patienten. Durch das postoperative Ausbleiben bzw. die deutliche Reduktion von Anfällen in Kombination mit möglichen Verbesserungen im Verhalten und / oder in einzelnen Teilleistungsbereichen können erhebliche psychosoziale Erleichterungen resultieren, die als Verbesserungen der Lebensqualität erlebt werden, auch wenn sich das kognitive Gesamtleistungsniveau und die sozioökonomischen Perspektiven der Patienten kaum verändern. Ein reduzierter Betreuungsbedarf, keine weiteren anfallsassoziierten Fehlzeiten in der Schule, keine weitere Notwendigkeit für das Tragen eines Sturzhelms und erweiterte Möglichkeiten für Freizeitaktivitäten sind nur einige der möglichen psychosozialen Erleichterungen nach einer erfolgreichen hemisphärischen Operation. Erhebliche prächirurgische Belastungen im Zusammenhang mit der Erkrankung und Anfallsituation könnten auch insofern einen positiven Einfluss auf die Beurteilung der postoperativen Lebensqualität haben, als mehr Spielraum für Verbesserungen besteht und eine vergleichbare postoperative Situation angesichts der ungünstigen Ausgangslage vermutlich positiver als bei Patienten mit weniger schwerwiegenden Formen von Epilepsie und einer günstigeren Ausgangssituation erscheint.

6.1.4 Die Rolle des Operationsalters

Die optimale zeitliche Planung von chirurgischen Eingriffen bei Patienten mit früh beginnenden refraktären Epilepsien verbunden mit ausgedehnten unilateralen Hirnläsionen gehört nach wie vor zu den dringlichsten klinischen Fragestellungen in

der pädiatrischen Epilepsiechirurgie. Die Schlüsselfrage in welchem Alter eine hemisphärische Operation den größten Nutzen und die geringsten Risiken mit sich bringt, lässt sich aus praktischen und ethischen Gründen nicht durch prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien beantworten. Zudem ist aufgrund der vergleichsweise Seltenheit von hemisphärischen Operationen der Stichprobenumfang bei den meisten existierenden Untersuchungen zu gering, um Analysen zum Einfluss möglicher Determinanten der postoperativen Ergebnisse mit nachweislicher statistischer Signifikanz durchführen zu können (Lew, 2014). Die Auswertung der Daten unserer großen Serie erfolgte mit Schwerpunkt auf der Evaluation der Rolle des Operationsalters für die postoperativen Langzeitergebnisse.

In der Literatur zu hemisphärischen Operationen haben sich eine Vielzahl von Autoren für eine möglichst frühe Durchführung der Operationen und eine kurze präoperative Dauer der Epilepsie ausgesprochen (Vining et al., 1997; Arzimanoglou et al., 2000; Devlin et al., 2003; Duchowny, 2004; Jonas et al., 2004; Gonzalez-Martinez et al., 2005; Villemure & Daniel, 2006; Basheer et al., 2007; Bourgeois et al., 2007; Delalande et al., 2007; Loddenkemper et al., 2007; Lettori et al., 2008; Cuckiert et al., 2009; Scavarda et al., 2009; Holthausen et al., 2013). Entwicklungsneuropsychologische und plastizitätsbasierte Überlegungen lassen vermuten, dass durch einen frühen epilepsiechirurgischen Eingriff der potentielle Schaden während früher, kritischer Entwicklungsperioden minimiert und durch die Ausnutzung der erhöhten Plastizität die funktionelle Erholung maximiert werden kann (Vargha-Khadem & Polkey, 1992; Peacock et al., 1996; Arts et al., 1999; Holloway et al., 2000; Stiles, 2000; Stafstrom et al., 2000; Depositario-Cabacar et al., 2008; Cataltepe & Jallo, 2010). Eine statistische Überprüfung des Zusammenhangs zwischen dem Alter zum Zeitpunkt der Operation und den postoperativen Ergebnissen wurde jedoch nur in wenigen Studien durchgeführt und die Ergebnisse sind nicht konsistent (van Schooneveld & Braun, 2013). Tatsächlich verweisen einzelne Studien auf eine bessere postoperative kognitive Entwicklung (Ogunmekan et al., 1989; Bourgeois et al., 2007; Loddenkemper et al., 2007; Lettori *et al.*, 2008; Cuckiert et al., 2009) und bessere adaptive Funktionen (Basheer et al., 2007), wenn die Operation in möglichst jungem Alter durchgeführt wurde. In anderen Studien ergaben sich jedoch keine Zusammenhänge zwischen dem Operationsalter und postoperativen Funktionsmaßen (Carson et al., 1996; Korkman et al., 2005; Alcalá-Cerra et al., 2013) oder sogar positivere kognitive (Boshuisen et al., 2010; Moosa et al., 2013; Ramantani et al., 2013) und medizinische Resultate (Kossoff et al., 2002; Ramantani et al., 2013) in Assoziation mit einem höheren Alter zum

Zeitpunkt der Operation. Vor dem Hintergrund möglicher negativer Auswirkungen einer hemisphärischen Operation in höherem Alter waren viele Neurochirurgen in der Vergangenheit sehr zurückhaltend, was die Durchführung dieses epilepsiechirurgischen Eingriffes bei älteren Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen betrifft.

Unsere Studie verweist zwar auf bessere Anfallsergebnisse für Patienten mit früher hemisphärischer Operation, aber wir fanden keine Hinweise auf Nachteile in Bezug auf die intellektuellen, akademischen und psychosozialen Ergebnisse für Patienten, die erst als Jugendliche oder Erwachsene operiert worden waren. Im Gegenteil wurden Patienten mit später Operation hinsichtlich des prä- und postoperativen Intelligenzniveaus sogar besser eingeschätzt und zeigten zum Teil bessere psychosoziale Leistungen. Ein höheres Alter zum Zeitpunkt der Operation war ein negativer Prädiktor für postoperative Anfallsfreiheit, aber (neben dem prächirurgischen Intelligenzniveau) ein positiver Prädiktor für das aktuelle Intelligenzniveau. Auch in der Studie von Boshuisen et al. (2010) war ein höheres Alter zum Zeitpunkt der Operation, neben einer längeren präoperativen Dauer der Epilepsie, prädiktiv für bessere postoperative kognitive Fähigkeiten. Ramantani et al. (2013) dokumentierten einen besseren prä- und postoperativen Entwicklungsstand für Patienten mit einem höheren Alter zum Zeitpunkt der Operation und erworbener Ätiologie. Moosa et al. (2013) fanden eine Korrelation zwischen einem jüngeren Alter zum Zeitpunkt der Operation und schlechteren sprachlichen Ergebnissen.

Analog zu unseren Ergebnissen verweisen mehrere Studien an Patienten, die erst im Jugendlichen- oder Erwachsenenalter operiert wurden, auf positive kognitive und psychosoziale Ergebnisse nach einer hemisphärischen Operation (Telfeian et al., 2002; Loddenkemper et al., 2003; Chiricozzi et al., 2005; McClelland & Maxwell, 2007; Cuckiert et al., 2009; Steinhoff et al., 2009; Schramm et al., 2012). Cuckiert et al. (2009) fanden bei keinem von 14 erwachsenen Patienten Hinweise auf eine kognitive Verschlechterung im Anschluss an eine funktionelle Hemisphärektomie. Chiricozzi et al. (2005) beschreiben einen Fall mit bemerkenswerten kognitiven Verbesserungen nach rechtsseitiger Hemisphärektomie im Alter von 14 Jahren. Telfeian et al. (2002) berichten die postoperative Erholung von Sprachfunktionen für eine Patientin mit linksseitiger Hemisphärektomie zur Behandlung von Rasmussen-Enzephalitis im Alter von 16 Jahren, und auch Loddenkemper et al. (2003) berichten postoperative sprachliche Verbesserungen für Patienten mit Rasmussen-Enzephalitis, die erst mit 14 und 15 Jahren dem hemisphärischen epilepsiechirurgischen Eingriff unterzogen wurden. McClelland und Maxwell (2007) studierten neun erwachsene Patienten, von

denen drei nach der hemisphärischen Operation erwerbsfähig waren und vier ein (semi-)unabhängiges Leben führen konnten. Liang et al. (2013) untersuchten 25 erwachsene Patienten nach einer hemisphärischen Operation und fanden Verbesserungen im IQ und der Lebensqualität bei nur milden motorischen und sprachlichen Beeinträchtigungen. Schramm et al. (2012) dokumentierten keine vermehrten Probleme mit neuen medizinischen Defiziten für 20 im Erwachsenenalter operierte Patienten aus unserer Serie und eine verbesserte Lebensqualität für 17 der untersuchten Patienten. Steinhoff et al. (2009) berichteten einen deutlichen subjektiven Zugewinn an Lebensqualität für alle vier im Rahmen ihrer Studie untersuchten erwachsenen Hemisphärektomie Patienten.

Unsere Daten demonstrieren, in Übereinstimmung mit den Resultaten der genannten anderen Studien, dass hemisphärische Operationen bei geeigneten jugendlichen oder erwachsenen Patienten zu kognitiven und psychosozialen Langzeitergebnissen führen können, die vergleichbar oder sogar besser sind als für Patienten mit früher hemisphärischer Operation. Trotz geringerer Plastizität und kompensativer Kapazitäten des Gehirns im Vergleich zu frühen Phasen der Hirnentwicklung, scheinen Patienten, die erst im Schulalter oder später einer hemisphärischen Operation unterzogen wurden, kein größeres Risiko für kognitive Verschlechterungen zu haben als Patienten, die bereits vor Abschluss des siebten Lebensjahrs operiert wurden. Auch Verbesserungen des Intelligenzniveaus wurden für unsere spät operierten Patienten nicht signifikant seltener als für unsere früh operierten Patienten dokumentiert. Sie zeichneten sich vielmehr aus durch ein hohes Maß an kognitiver Stabilität. Die Anzahl verbesserter kognitiver Domänen war etwas höher für Patienten mit früher und mittelfrüher hemisphärischer Operation, was auf eine größere Chance für postoperative Verbesserungen bei Durchführung der Operation in frühen Entwicklungsphasen mit hoher Neuroplastizität verweisen könnte. Dieses Ergebnis könnte jedoch auch daraus resultieren, dass bei in sehr jungem bis mittlerem Alter operierten Patienten aufgrund des ungünstigeren kognitiven Ausgangsniveaus mehr Potential für Verbesserungen bestand. Patienten mit späten hemisphärischen Operationen erschienen überlegen hinsichtlich des präoperativen Intelligenzniveaus, was darauf verweist, dass bei diesen Patienten präoperativ weniger kognitive Beeinträchtigungen vorlagen und somit vermutlich in weniger Domänen Verbesserungsbedarf bestand. Die positiven Langzeitergebnisse für Patienten, die erst als Jugendliche oder Erwachsene operiert wurden, zeigen dass es nie zu dafür spät ist aus einer hemisphärischen Operation Nutzen zu ziehen, sowohl in Bezug auf die

Anfallssituation als auch in Bezug auf kognitive und psychosoziale Ergebnisse. Die gleiche Schlussfolgerung zogen auch Ramantani et al. (2013) aus ihren Ergebnissen. Ein höheres Alter sollte folglich bei geeigneten Patienten kein Ausschlusskriterium für eine hemisphärische Operation darstellen.

Wichtig ist in diesem Zusammenhang, dass unsere Ergebnisse keinesfalls rechtfertigen die Durchführung einer hemisphärischen Operation bei einem geeigneten Patienten zu verzögern. Die Entscheidung ob und wann eine hemisphärische Operation durchgeführt wird wurde in der Vergangenheit und sollte auch in Zukunft basierend auf einer umfassenden Bewertung aller klinisch relevanten Faktoren (z.B. Schweregrad der Erkrankung, Progredienz, Prognose) für den individuellen Patienten getroffen werden. Da die Zuweisung der Patienten zu den verschiedenen Operationszeitpunkten in unserer Studie nicht prospektiv und randomisiert erfolgte, steht das Alter zum Zeitpunkt der Operation im Zusammenhang mit den spezifischen Charakteristika der Patienten, die eine Rolle gespielt haben im klinischen Entscheidungsprozess. Fälle mit besonders schweren oder schnell fortschreitenden Formen von Epilepsie wurden sicherlich in der Regel früher operativ behandelt als Fälle mit weniger schwerwiegenden oder weniger schnell fortschreitenden Epilepsien (Binder & Schramm, 2006). Zudem verweist, wie bereits erwähnt, ein jüngeres Alter bei Beginn der Epilepsie, ein geringeres prächirurgisches intellektuelles Leistungsniveau, mehr Fördermaßnahmen in der frühen Kindheit und die Bereitschaft zur Durchführung einer frühen hemisphärischen Operation bei unseren früh operierten Patienten auf eine frühere und schwerwiegendere Hirnschädigung mit stärkerer Beteiligung der kontralateralen Hemisphäre. Patienten mit früher und später hemisphärischer Operation sind daher nicht die gleiche Art von Patienten, sondern unterscheiden sich auf einer Vielzahl von Dimensionen. Letztendlich wissen wir nicht, wie die postoperative Entwicklung und die Langzeitergebnisse für unsere spät operierten Patienten ausgesehen hätten, wenn sie bereits in jüngerem Alter operiert worden wären, oder für unsere früh operierten Patienten, wenn sie erst später operiert worden wären. Möglicherweise wären manche unserer spät operierten Patienten auch schon in jüngerem Alter gute Kandidaten für eine hemisphärische Operation gewesen. Ob sich ihre Langzeitergebnisse dadurch verbessert hätten, lässt sich anhand unserer Daten nicht beantworten.

6.1.5 Andere klinische Einflussfaktoren

Die Rolle des präoperativen kognitiven Funktionsniveaus und des postoperativen Anfallsstatus für die Langzeitergebnisse wurde bereits in Kapitel 6.1.2 diskutiert. Das Alter bei Beginn der Epilepsie, die präoperative Dauer der Epilepsie, die Ätiologie und die Lateralität der Operation wurden in keiner der schrittweisen logistischen Regressionsanalyse als signifikante Prädiktoren identifiziert. Die in Bezug auf diese Variablen gefundenen Gruppenunterschiede und korrelativen Assoziationen werden im Folgenden diskutiert.

6.1.5.1 Zeitliche Variablen

Verschiedene Studien ergaben, dass ein jüngeres Alter bei Beginn der Epilepsie mit ausgeprägteren kognitiven Beeinträchtigungen im Zusammenhang steht (Vasconcellos et al., 2001; Freitag & Tuxhorn, 2005; Nolan et al., 2003). Auch in unserer Studie korrelierte ein jüngeres Alter bei Beginn der Epilepsie mit einem schlechteren prä- und postoperativen Intelligenzniveau, weniger akademischen Erfolgen und ungünstigeren demographischen Merkmalen (mehr frühkindliche Beeinträchtigungen, vermehrter Förderbedarf). Diese Ergebnisse bestätigen, dass ein früher Beginn der Epilepsie ein Risikofaktor für eine schlechte kognitive Entwicklung sein kann. Das Auftreten epileptischer Anfälle bereits im Säuglings- oder Kleinkindalter indiziert das Vorliegen einer besonders schwerwiegenden epileptogenen Pathologie, welche an sich schon die zukünftigen kognitiven Kapazitäten begrenzt (Lee, 2010; van Schooneveld & Braun, 2013). Da die ersten epileptischen Anfälle bei den meisten Kandidaten für eine hemisphärische Operation (mit Ausnahme von progredienten Ätiologien) früh auftreten, ist die Standardabweichung für diese Variable verhältnismäßig gering (3,7) und sie differenziert im Vergleich zu den anderen zeitlichen Variablen weniger stark zwischen den Patienten. Dies mag dazu beigetragen haben, dass das Alter bei Beginn der Epilepsie nicht als Prädiktor in das regressionsanalytische Modell zur Vorhersage des postoperativen Intelligenzniveaus eingegangen ist. Einflüsse des Alters bei Beginn der Epilepsie auf die kognitiven Langzeitergebnisse könnten zudem indirekt über den Zusammenhang mit dem präoperativen Intelligenzniveau vermittelt worden sein, welches der wichtigste Prädiktor für das postoperative Intelligenzniveau war.

Das Alter bei Beginn der Epilepsie und das zeitliche Intervall zwischen Beginn der Epilepsie und Durchführung der hemisphärischen Operation sind keine vom Alter

zum Zeitpunkt der Operation unabhängigen Faktoren. Im Gegenteil, die zeitlichen Variablen sind in der Regel hoch korreliert und bedingen sich in hohem Maße wechselseitig (Van Schooneveld & Braun, 2013). Zwischen der präoperativen Dauer der Epilepsie und dem Alter zum Zeitpunkt der Operation bestand in unserer Studie eine nahezu perfekte Korrelation ($r = 0,949$, $p < 0,001$). Patienten mit später hemisphärischer Operation haben präoperativ über einen längeren Zeitraum epileptische Anfälle erlitten als Patienten, die schon früh dem epilepsiechirurgischen Eingriff unterzogen wurden. Der Einfluss der präoperativen Dauer der Epilepsie auf die postoperativen Langzeitergebnisse lässt sich folglich kaum vom Einfluss des Alters zum Zeitpunkt der Operation trennen und die Variable lieferte dementsprechend keinen signifikanten Zugewinn in Bezug auf die Varianzaufklärung bei den Regressionsanalysen zur Prädiktion des postoperativen Anfallsstatus und Intelligenzniveaus. Analog zu den zum Teil besseren Ergebnissen für Patienten mit später hemisphärischer Operation korrelierte auch eine längere präoperative Dauer der Epilepsie mit günstigeren kognitiven und akademischen Resultaten.

Ein solches Ergebnis erscheint zunächst kontraintuitiv in Anbetracht der oft progredienten Verläufe bei epileptischen Enzephalopathien (Ramey et al., 2014) und steht zu Studien im Widerspruch, die bessere kognitive oder funktionelle Ergebnisse und mehr kognitive Verbesserungen für Patienten mit einer kürzeren präoperativen Dauer der Epilepsie erbrachten (Jonas et al., 2004; Basheer et al., 2007; Delalande et al., 2007; Granata et al., 2014; Honda et al., 2014, Thomas et al., 2012). Eine längere präoperative Dauer der Epilepsie bedeutet, dass das sich entwickelnde Gehirn in kritischen Entwicklungsphasen über einen längerer Zeitraum hinweg den Störeinflüssen durch epileptische Anfälle und antikonvulsive Medikation ausgesetzt ist, was für die neuronale und kognitive Entwicklung wohl kaum vorteilhaft sein kann. Der Zusammenhang zwischen einer längeren präoperativen Dauer der Epilepsie und weniger frühen Beeinträchtigungen, weniger frühkindlicher Förderung und einem besseren präoperativen Intelligenzniveau verweist jedoch erneut darauf, dass die Operation bei diesen Patienten vermutlich deshalb erst nach einem verhältnismäßig langen präoperativen Intervall durchgeführt wurde, weil sie weniger stark von der Erkrankung betroffen und durch sie beeinträchtigt waren. Der Zusammenhang zwischen einer längeren präoperativen Dauer der Epilepsie und besseren kognitiven und psychosozialen Resultaten reflektiert also vermutlich - genauso wie die begrüßenswerten Ergebnisse im Zusammenhang mit einem höheren Alter zum Zeitpunkt der Operation - am ehesten die günstigere Ausgangssituation und den

geringeren Schweregrad der Erkrankung bei diesen Patienten. Auch in der Studie von Boshuisen et al. (2010) wurde eine längere präoperative Dauer der Epilepsie mit besseren postoperativen kognitiven Funktionen in Verbindung gebracht.

In Bezug auf den postoperativen Anfallsstatus zeigte sich in unserer Studie - ebenfalls analog zu den Zusammenhängen mit dem Alter zum Zeitpunkt der Operation - ein zu den kognitiven Ergebnissen entgegengesetzter Trend: Postoperative Anfallsfreiheit korrelierte marginal mit einem jüngeren Alter bei Beginn der Epilepsie ($r=0.254$; $P=0.052$) und einer kürzeren Dauer der Epilepsie vor der Operation ($r = 0,217$; $p = 0,099$). Dies ist konform mit anderen Studien, die Hinweise auf eine bessere Chance für postoperative Anfallsfreiheit bei einer späteren Erstmanifestation der epileptischen Anfälle und / oder einer kürzeren präoperativen Dauer der Epilepsie ergaben (Villemure & Daniel et al., 2006; Thomas et al., 2010; Schramm et al., 2012a) und könnte zusammenhängen mit den bereits in Kapitel 6.1.1 diskutierten möglichen Implikationen einer über einen längeren Zeitraum bestehenden unkontrollierten Epilepsie.

6.1.5.2 Ätiologie

Ein Zusammenhang zwischen der Ätiologie und den postoperativen Ergebnissen nach einer hemisphärischen Operation wurde in einer Vielzahl von Studien dokumentiert. Insbesondere entwicklungsbedingte Ätiologien wurden wiederholt mit schlechteren medizinischen (Döring et al., 1999; Devlin et al., 2003; Kossoff et al., 2003; Shimizu, 2005; Villemure & Daniel, 2006; Basheer et al., 2007; Lettori et al., 2008; Marras et al., 2010; Noachtar & Boargraefe, 2009; Thomas et al., 2012; Schramm et al., 2012; Beier & Rutka, 2013; Bulteau et al., 2013; Villarejo-Ortega et al., 2013) und kognitiven Resultaten (Carson et al., 1996; Pulsifer et al., 2004; Lettori et al., 2008; Ramantani et al., 2013) in Verbindung gebracht. Im Gegensatz zu diesen Studien, wurden die postoperativen Langzeitergebnisse in unserer Untersuchung nicht durch die der epileptogenen Pathologie zugrundeliegende Ätiologie determiniert. Es ergaben sich zwar Assoziationen mit präoperativen und demographischen Variablen, aber die Ätiologie stand weder mit dem postoperativen Anfallsstatus noch mit der aktuellen kognitiven Leistungsfähigkeit sowie akademischen und beruflichen Erfolgen der Patienten in signifikantem Zusammenhang.

Dass die Ätiologie in unserer Studie kein Prädiktor für die Langzeitergebnisse war, hängt wahrscheinlich damit zusammen, dass nur für einen geringen Anteil der

untersuchten Patienten entwicklungsbedingte (N = 10) und progrediente (N = 12) Ätiologien vorlagen, während für die überwiegende Mehrzahl der Patienten (N = 36) die Epilepsie mit erworbenen vaskulären Pathologien im Zusammenhang stand. Insbesondere waren in unserer Studie verhältnismäßig wenige Patienten eingeschlossen, bei denen Ätiologien diagnostiziert wurden, die in anderen Studien mit Vorteilen einer frühen hemisphärischen Operation in Verbindung gebracht worden sind (z.B. Sturge-Weber-Syndrom; Arzimanoglou et al., 2000; Bourgeois et al., 2007). Es ist denkbar, dass mögliche Effekte der Ätiologie verdeckt wurden, da sie aufgrund der geringen Fallzahlen von Patienten mit solchen Ätiologien nicht statistisch signifikant nachweisbar sind. Da bei entwicklungsbedingten Pathologien eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine diffuse, bilaterale Beteiligung besteht als beispielsweise bei Rasmussen-Enzephalitis, Sturge-Weber-Syndrom und auf vaskulären Ereignissen basierenden Pathologien (Döring et al., 1999; Lew, 2014), erscheint es durchaus plausibel, dass bei diesen Patienten nach chirurgischer Resektion bzw. Diskonnektion einer Großhirnhemisphäre schlechtere Ergebnisse als bei Patienten mit anderen Ätiologien zu erwarten sein könnten (Spencer & Huh, 2008).

Ein jüngeres Alter zum Zeitpunkt der Operation, mehr Fördermaßnahmen in der frühen Kindheit, der seltenere Besuch eines Regelkindergartens, häufige früh diagnostizierte Entwicklungsverzögerungen und die Tendenz zu einem niedrigeren präoperativen Intelligenzniveau verweisen in der Tat auch in unserer Studie auf eine ungünstigere Ausgangssituation für Patienten mit entwicklungsbedingten Ätiologien. Auch ein Einfluss der Ätiologie auf die postoperativen intellektuellen Kapazitäten könnte indirekt über Zusammenhänge mit dem präoperativen kognitiven Funktionsniveau vermittelt worden sein. Da bei Hemimegalenzephalie, kortikalen Dysplasien und anderen kongenitalen Hirnfehlbildungen die Pathologie bereits pränatal im Zuge der Embryonalentwicklung entsteht, sodass die Indikation für eine hemisphärische Operation bereits unmittelbar nach der Geburt gegeben sein kann, ist es nicht verwunderlich, dass - wenn auch nicht signifikant - zumindest numerisch ein höherer Anteil Patienten mit entwicklungsbedingter Pathologie der Gruppe der früh operierten Patienten zuzurechnen ist. Vor dem Hintergrund der in der Literatur dokumentierten weniger guten Ergebnissen für Patienten mit entwicklungsbedingten Pathologien, ist nicht auszuschließen, dass der vergleichsweise hohe Anteil dieser Patienten zu einem gewissen Teil zu den schlechteren kognitiven und psychosozialen Ergebnissen für Patienten mit früher hemisphärischer Operation in unserer Studie beigetragen haben könnte.

In Bezug auf die postoperative Anfallssituation ergab sich in einer Studie über eine andere Stichprobe unserer pädiatrischen Patienten mit hemisphärischen Operationen ein interessanter Befund im Zusammenhang mit der Ätiologie. Schramm et al. (2012a) fanden eine bessere Chance auf postoperative Anfallsfreiheit für Patienten mit einem jüngeren Alter bei Beginn der Epilepsie und einer kürzeren präoperativen Dauer der Epilepsie. Dieses Ergebnis ergab sich jedoch nur, wenn Patienten mit Hemimegalenzephalie – also typischerweise früher Operation und häufig dokumentierten schlechteren Anfallsergebnissen - im Rahmen der Analyse nicht berücksichtigt wurden. In unserer Studie werden die gleichen, ansonsten nur marginal signifikanten Zusammenhänge (siehe Kapitel 6.1.5.1) bei Ausschluss von Patienten mit entwicklungsbedingten Ätiologien ebenfalls signifikant (Beginn: $r = 0,327$; $p = 0,025$, $N = 47$; Dauer: $r = 0,291$; $p = 0,047$; $N = 47$). Dies veranschaulicht die hohe Bedeutung einer sorgfältigen Analyse postoperativer Daten unter Berücksichtigung aller potentiellen Determinanten.

In Anbetracht der vielfältigen, unterschiedlichen Ätiologien und Epilepsiesyndrome bei Patienten, die als Kandidaten für eine hemisphärische Operation in Frage kommen, ist eine generalisierte Vorhersage der postoperativen Ergebnisse schwierig. Letztendlich werden, auch bei Kategorisierung der Patienten in entwicklungsbedingte, erworbene und progrediente Ätiologien, Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungen gemeinsam gruppiert, die sich jedoch durchaus hinsichtlich spezifischer Charakteristika, Verläufe, Langzeitperspektiven und der Rolle klinischer Determinanten unterscheiden können (z.B. Hemimegalenzephalie vs. andere multilobare kortikale Dysplasien, Jonas et al., 2004). Außerdem wird durch uneinheitliche Arten der Kategorisierung der Ätiologie in verschiedenen Studien die Vergleichbarkeit der bestehenden Ergebnisse reduziert. Die zum Teil divergenten Befunde von Studien in Bezug auf den Einfluss der Ätiologie sind sicherlich zu einem gewissen Teil eine Folge der meist kleinen und heterogenen Patientenstichproben (Smith et al., 2010). Da bei der Mehrzahl der im Rahmen unserer Studie untersuchten Patienten erworbene vaskuläre Ätiologien vorlagen, haben unsere Ergebnisse primär Relevanz für diese Patienten und sollten für Patienten mit anderen Ätiologien mit äußerster Vorsicht interpretiert werden. Insbesondere bei progredienten Erkrankungen wie Rasmussen-Enzephalitis und Sturge-Weber-Syndrom, könnte das Alter zum Zeitpunkt der Operation eine andere Rolle spielen als bei Patienten mit statischen, nicht-fortschreitenden neurologischen und kognitiven Defiziten (Granata et al., 2014). Wenn sich die Pathologie im Zuge des natürlichen Krankheitsverlaufs erst in

späteren Entwicklungsstadien voll ausgebildet, könnten durch eine frühe hemisphärische Operation kortikale Umstrukturierungsprozesse möglicherweise zu einem früheren Zeitpunkt - also beim Vorliegen von höherer altersabhängiger Neuroplastizität - angestoßen werden und so die Involvierung der kontralateralen Hemisphäre in Funktionen der betroffenen Hemisphäre erleichtert werden (Hertz-Pannier et al. 2002; De Ribaupierre & Delalande, 2008). Unsere Daten erlauben es nicht, das präventive Potential einer frühen hemisphärischen Operation in Bezug auf progrediente kognitiv-behaviorale Verschlechterungen zu evaluieren. Weitere Erfahrungen mit großen Stichproben der verschiedenen Ätiologien sind erforderlich, um differenzierte Schlussfolgerungen ziehen zu können.

6.1.5.3 Lateralität der Operation

In unserer Studie fanden wir keinen signifikanten Einfluss der Seite der Operation auf den postoperativen Anfallsstatus und das prä- und postoperative kognitive Gesamtleistungsniveau. Dies war auch das Ergebnis in mehreren anderen Studien (Wilson, 1970, Kossoff et al., 2002; Battaglia et al., 2006; Boshuisen et al., 2010, Thomas et al., 2010; Ramantani et al., 2013). Bezüglich der psychosozialen Ergebnisse ergaben sich leichte Vorteile für Patienten mit rechtshemisphärischer Operation im schulischen Bereich, aber keine eindeutigen Hinweise auf langfristige Nachteile für Patienten, die an der typischerweise sprachdominanten, linken Hemisphäre operiert wurden. Patienten mit rechtshemisphärischer Operation besuchten zwar häufiger eine weiterführende Regelschule und wurden hinsichtlich der Schulleistungen etwas besser eingeschätzt, aber die Häufigkeit des Erreichens eines Regelschulabschlusses und des Absolvierens einer Berufsausbildung unterschied sich nicht signifikant für Patienten mit link- und rechtshemisphärischer Operation. Für Patienten mit rechtshemisphärischer Operation wurden häufiger Verbesserungen im Sprachverständnis berichtet. Da jedoch das prä- und postoperative sprachliche Leistungsniveau in unserer Studie nicht erfasst wurde und subjektiv wahrgenommene Verbesserungen, wie bereits erwähnt, auch ein Hinweis auf ausgeprägte präoperative Defizite sein können, verweist auch dies nicht unbedingt auf Vorteile einer rechtshemisphärischen Operation. Zudem unterschieden sich die beiden Patientengruppen hinsichtlich Verbesserungen der Sprachproduktion nicht. Auch bezüglich der funktionellen Unabhängigkeit sind die Ergebnisse uneindeutig. Patienten mit rechtshemisphärischer Operation lebten zwar im Vergleich zu Patienten mit

linkshemisphärischer Operation häufiger in einer unabhängigen Wohnsituation, aber waren seltener eigenständig außerhalb des Hauses mobil.

Nur für die Gruppe der spät operierten Patienten standen postoperative intellektuelle Funktionen im Zusammenhang mit der Lateralität der Operation in Form eines besseren postoperativen Intelligenzniveaus und häufigeren intellektuellen prä- post Verbesserungen nach rechtshemisphärischer Operation. Dieses Ergebnis kann durch das höhere Alter bei Beginn der Epilepsie für die spät operierten Patienten erklärt werden. Ein späteres Auftreten der epileptischen Anfälle und assoziierter Störeinflüsse hat vermutlich einen längeren Zeitraum normaler Gehirn- und Sprachentwicklung ermöglicht, wodurch sich die typische funktionelle Spezialisierung der beiden Großhirnhemisphären in stärkerem Maße ausbilden konnte. Curtiss et al. (2001) argumentierten analog hierzu bei der Erklärung ihres Befundes, dass die Operationsseite ein signifikanter Prädiktor der postoperativen sprachlichen Fähigkeiten für Patienten mit postnatal erworbener Pathologie, jedoch nicht für Patienten mit pränatalen Infarkten oder kortikalen Malformationen war.

Unsere Ergebnisse verweisen auf einen vergleichsweise geringen Einfluss der Lateralität der Operation auf die postoperativen Langzeitergebnisse und bestätigen das hohe Potential für funktionelle Erholung und kortikale Reorganisation neurologischer Funktionen im Kontext von frühen Hirnschädigungen (Vargha-Khadem & Polkey, 1992; Arts et al., 1999; Holloway et al., 2000; Stiles, 2000; Stafstrom et al., 2000; Bates et al., 2001; Duchowny, 2004; Depositario-Cabacar et al., 2008; Cataltepe & Jallo, 2010). Daten aus einer von mir ergänzend durchgeführten, noch unpublizierten, prospektiven Untersuchung der postoperativen Intelligenz (HAWIE-R / HAWIK-III; Tewes & Wechsler, 1991; Tewes et al., 1999) und Sprachleistungen (u.a. Sprachverständnis, konfrontatives Benennen, Wortflüssigkeit, Wortschatz) an einer Subgruppe von 23 Patienten aus unserer Serie (Rechts: N = 10, Links: N = 13) mittels standardisierter, psychometrischer Testverfahren ergaben ein ähnliches Ergebnis. Patienten mit links- und rechtshemisphärischer Operation unterschieden sich weder im IQ (Rechts / Links: M = 71,70 / 73,46, p = 0,755, T-Test) noch im Verbal-IQ (Rechts / Links: M = 80,20 / 77,92, p = 0,714, T-Test) oder Handlungs-IQ (Rechts / Links: M = 66,70 / 71,33, p = 0,410, T-Test) und erzielten auch in keinem der durchgeführten Sprachtests signifikant unterschiedliche Ergebnisse (alle p > 0,300, T-Test). Zudem war - mit Ausnahme von drei Patienten mit linkshemisphärischer Rasmussen Enzephalitis - bei allen Patienten der Verbal-IQ höher als der Handlungs-IQ (p = 0,004, T-Test gesamte Stichprobe, N = 22; Links: p < 0,001; Rechts: p = 0,005, T-Test unter Ausschluss

von Patienten mit progredienten Ätiologien, N = 16). Möglicherweise sind zur Aufdeckung spezifischer Teilleistungsdefizite bei Patienten mit linkshemisphärischen Operation wie in den Studien von Stark et al. (1995) und Cuckiert et al. (2009) noch differenziertere Untersuchungen höherer Sprachfähigkeiten notwendig.

6.2 Klinisches Prädiktionsmodell

Unsere Befunde zu den kognitiven Langzeitergebnissen nach hemisphärischer Operation scheinen im Widerspruch zu intuitiven neuropsychologischen Überlegungen und Theorien zu stehen. Ein höheres Alter zum Zeitpunkt der Operation, also geringere altersabhängige Neuroplastizität, war ein positiver Prädiktor für das postchirurgische Intelligenzniveau und Patienten, die präoperativ ein gutes kognitives Funktionsniveau hatten, zeigten nach der Operation insgesamt die besten Langzeitergebnisse. Unsere Daten verweisen auf ein relativ einfaches, nichtdynamisches Modell der Erholung nach einer hemisphärischen Operation, wonach das Ausmaß der strukturellen und funktionellen Integrität der kontralateralen Hemisphäre sowohl das präoperative als auch das postoperative kognitive Potential zu determinieren scheint. Da die den Anfällen zugrunde liegende Pathologie bei den meisten Kandidaten für eine hemisphärische Operation bereits seit einem sehr jungen Alter besteht, ist zu bedenken, dass die Hemisphärektomie aus physiologischer Sicht bereits durch den Erkrankungsprozess realisiert wurde (Villemure & Daniel, 2009). Wenn das betroffene Hirngewebe bereits sehr früh dysfunktional war, sollten plastizitätsbasierte Reorganisationsprozesse bereits lange vor der Operation in frühen Entwicklungsphasen eingeleitet worden sein, sodass die Kapazitäten für neuronale Anpassung zum Zeitpunkt der Operation möglicherweise eine weniger bedeutende Rolle spielen. In einem solchen Szenario erscheint es nachvollziehbar, dass die Resektion bzw. Diskonnektion der läsierten Hemisphäre bei einem erwachsenen Patienten vergleichbare persistierende Defizite zur Folge haben kann wie bei Durchführung der Operation im Kindes- oder Säuglingsalter. Ein höheres Alter zum Zeitpunkt der Operation scheint sich vielmehr als ein positiver, stabilisierender Faktor auszuwirken (Stiles, 2000; Giza & Prinz, 2006; Anderson et al., 2011).

Dass die der Epilepsie zugrunde liegende Ätiologie und das Alter bei Beginn der Epilepsie in unserer Studie nicht signifikant zur Vorhersage der postoperativen Ergebnisse beigetragen haben, hängt vermutlich primär damit zusammen, dass sich die Effekte dieser Variablen gemeinsam im präoperativen kognitiven Funktionsniveau niederschlagen. Zusätzlich zu den Einflüssen des prächirurgischen Intelligenzniveaus und des Alters zum Zeitpunkt der Operation auf die postoperativen kognitiven Kapazitäten können sich durch das Ausbleiben von epileptischen Anfällen und die Reduktion oder Absetzung der antiepileptischen Medikation die Kapazitäten und Funktionalität der verbleibenden Hemisphäre erhöhen, was zu kognitiven

Verbesserungen führen kann. Wie schon Duchowny (2004) vermutete, scheinen postoperative kognitive Verbesserungen vor allem davon abzuhängen, inwieweit die verbleibende Hemisphäre in der Lage ist ‚normal‘ zu funktionieren, sobald sie postoperativ nicht mehr den interferierenden Einflüssen durch die pathologische Hemisphäre und Antikonvulsiva ausgesetzt ist.

6.3 Einschränkungen und Grenzen der Studie

Einschränkungen unserer Studie entstehen durch das retrospektive Studiendesign und die Nutzung eines postalisch zugestellten Fragebogens zur Ermittlung der postoperativen Langzeitergebnisse auf Basis der Einschätzung der Eltern bzw. Erziehungsberechtigten. Individuelle Antworttendenzen, Erinnerungsverzerrungen und Schwierigkeiten der Eltern, den funktionellen Status ihrer Kinder adäquat einzuschätzen, könnten die Ergebnisse beeinflusst haben. Beispielsweise könnte die Erwartung von positiven Veränderungen aufgrund der Durchführung der Operation zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben. Andererseits standen die Familien zum Zeitpunkt der Untersuchung aufgrund des langen postoperativen Nachverfolgungszeitraums nicht mehr unter dem unmittelbaren Eindruck der Operation, was solche Einflüsse reduziert haben sollte. Gleichzeitig ist nicht auszuschließen, dass durch das lange postoperative Intervall die retrospektive Einschätzung der präoperativen Situation in die eine oder andere Richtung verfälscht worden sein könnte. Gerade bei Patienten, die bereits im Säuglingsalter operiert wurden, könnte das präoperative Intelligenzniveau durch die Eltern schwer beurteilbar gewesen sein. Zumindest Antworten auf Fragen zu objektiv beurteilbaren, sozioökonomischen Erfolgen, wie dem Erreichen eines Schulabschlusses, dem Absolvieren einer Ausbildung, der beruflichen Situation und der Wohnsituation sollten nicht erwartungsabhängigen Verzerrungen unterworfen gewesen sein.

Obwohl eine detaillierte neuropsychologische Untersuchung der Patienten mittels standardisierter psychometrischer Testverfahren natürlich vorzuziehen gewesen wäre, war dies aufgrund der speziellen Charakteristika dieser Patienten nicht sinnvoll realisierbar. Vor dem Hintergrund der Seltenheit der Durchführung hemisphärischer Operationen und der Tatsache, dass standardisierte neuropsychologische Testungen, insbesondere formelle IQ Testungen, für viele Patienten mit hemisphärischen Operationen überhaupt nicht oder nicht reliabel und valide durchführbar sind (siehe Kapitel 4.3.1), scheinen parentale Einschätzungen dennoch ein alternatives psychometrisches Instrument von akzeptabler klinischer Validität darzustellen. Die hohen Korrelationen zwischen den kognitiven und psychosozialen Ergebnissen bestätigen die Adäquatheit und praktische Relevanz der mittels des Fragebogens erhobenen Daten. Standardisierte prächirurgische IQ oder DQ Werte (HAWIK-III, HAWIE-R, K-ABC, SPM, CPM, VABS; Raven et al., 1958, 1962; Tewes & Wechsler, 1991; Melchers & Preuß, 1994; Tewes et al., 1999) waren nur für 28 der 61

untersuchten Patienten in unserer Datenbank verfügbar und korrelierten hoch mit den fragebogenbasierten parentalen Einschätzungen des prächirurgischen Intelligenzniveaus ($r = 0,695$; $p < 0,0001$), was ebenfalls die Adäquatheit und Relevanz unserer Daten unterstützt. Postchirurgische standardisierte IQ oder DQ Werte lagen für unter 20 % der Patienten vor, sodass keine sinnvolle statistische Analyse möglich war.

Weitere Einschränkungen unserer Studie ergeben sich daraus, dass das Operationsalter aus offensichtlichen ethischen und praktischen Gründen (siehe Kapitel 4.2.3) nicht der experimentellen Kontrolle unterlag. Die Aufteilung der Patienten auf die drei Gruppen entsprechend des Alters zum Zeitpunkt der Operation ist durch die verschiedenen Faktoren konfundiert, die einen Einfluss auf die Entscheidung zur Durchführung der hemisphärischen Operation zum gewählten spezifischen Zeitpunkt gehabt haben. Hierzu zählen nicht nur klinische Faktoren, wie der Schweregrad der Erkrankung, der angenommene Verlauf oder das prächirurgische kognitive Funktionsniveau, sondern auch auf das soziale Umfeld bezogene Faktoren, wie die Einstellung der Eltern gegenüber einem epilepsiechirurgischen Eingriff und die Verfügbarkeit von Informationen über hemisphärische Operationen, sodass das Alter zum Zeitpunkt der Operation vermutlich zu einem gewissen Anteil auch zufällig determiniert wurde. Diese Studie kann, genauso wie alle anderen Studien zu den Einflüssen des Operationsalters, die postoperativen Langzeitergebnisse nur im Kontext der etablierten klinischen Prozeduren untersuchen und die Ergebnisse sind vor diesem Hintergrund zu interpretieren. Wie bereits erwähnt, erlaubt es das Design der Studie nicht, das präventive Potential einer frühen hemisphärischen Operation in Bezug auf progrediente kognitiv-behaviorale Verschlechterungen zu evaluieren. Was die psychosozialen Ergebnisse angeht, ist zudem zu berücksichtigen, dass viele der früh operierten Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung noch nicht erwachsen waren, sodass für diese Subgruppe nur geringe Fallzahlen in die Analysen zu akademischen Erfolgen, zur beruflichen Situation, zur Wohnsituation und zum Beziehungsstatus eingingen.

Aufgrund der genannten Einschränkungen sind alle im Rahmen dieser Arbeit berichteten Analysen als explorativ zu betrachten. Studien an anderen großen Serien von Patienten mit hemisphärischen Operationen sind notwendig zur Verifizierung der gefundenen Ergebnisse.

6.4 Zusammenfassung und Ausblick

Übereinstimmend mit den Ergebnissen anderer Studien und Forschungsgruppen bestätigen unsere Daten die Sicherheit und hohe Effektivität von hemisphärischen Operationen sowie das etablierte Vorgehen zur Selektion und epilepsiechirurgischen Behandlung von Patienten mit hemisphärischen Epilepsiesyndromen im klinischen Setting. Die postoperativen Anfallsergebnisse sind exzellent. Der Anteil anfallsfreier Patienten ist höher als bei den meisten anderen epilepsiechirurgischen Eingriffen. Obwohl die überwiegende Mehrzahl der Patienten erwartungsgemäß hinsichtlich des kognitiven Gesamtleistungsniveaus, der funktionellen Unabhängigkeit und akademischer sowie beruflicher Erfolge nicht das Niveau gesunder Gleichaltriger erreicht, sind auch die kognitiven und psychosozialen Langzeitergebnisse vor dem Hintergrund der gravierenden kortikalen Pathologien dieser Patienten als durchaus positiv zu bewerten. Für Patienten, die vor dem siebten Lebensjahr operiert wurden, ergab sich eine etwas bessere Chance auf postoperative Anfallsfreiheit. Patienten, die erst verhältnismäßig spät operiert wurden, demonstrierten jedoch bessere prä- und postchirurgische intellektuelle Kapazitäten und erreichten dementsprechend auch bessere akademische und psychosoziale Resultate. Die kognitiven und psychosozialen Langzeitergebnisse wurden hauptsächlich durch das prächirurgische kognitive Funktionsniveau determiniert. Dieses kann als Indikator für den Schweregrad der Erkrankung und die funktionelle Integrität der kontralateralen Hemisphäre angesehen werden, welche letztendlich für die kognitiven Kapazitäten und langfristigen Perspektiven der Patienten ausschlaggebend zu sein scheint. Anfallsfreiheit ist essentiell für postchirurgische kognitive Verbesserungen.

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass auch ältere Kinder, Jugendliche und Erwachsene, sowie Patienten, die nur geringe kognitive Beeinträchtigungen zeigen, gute Kandidaten für eine hemisphärische Operation sein können und unter Umständen sogar bessere kognitive und psychosoziale Resultate erreichen können als vor dem siebten Lebensjahr operierte Patienten. Dies sollte die behandelnden Neuropädiater und Epileptologen keinesfalls dazu veranlassen frühe hemisphärische Operationen bei Kindern mit früh beginnenden, schwerwiegenden epileptischen Enzephalopathien zu verzögern, aber es sollte Anlass dazu geben, auf plastizitätsbasierten Überlegungen basierende Bedenken in Bezug auf spätere hemisphärische Operationen zu überdenken. Geeigneten Patienten sollte auch als Jugendliche oder Erwachsene nicht die Möglichkeit einer hemisphärischen Operation vorenthalten werden.

Die im Rahmen unserer Studie erhobenen Daten ermöglichen es Patienten und ihre Angehörigen in Bezug auf zu erwartende medizinische, kognitiv-behaviorale und psychosoziale Ergebnisse nach einer hemisphärischen Operation besser beraten zu können. Durch die Erhebung alltagsnaher Ergebnismaße wurden für die betroffenen Patienten und ihr soziales Umfeld relevante Fragestellungen umfassend adressiert und die Langzeitergebnisse nach frühen im Vergleich zu späteren hemisphärischen Operation evaluiert. Dennoch bleibt die Beurteilung von Effekten des Alters zum Zeitpunkt der Operation im Kontext der klinischen Entscheidungsfindung schwierig aufgrund des retrospektiven, nicht randomisierten, unkontrollierten Studiendesigns. Der Nachweis von kausalen Zusammenhängen wäre nur im Rahmen einer kontrollierten, prospektiven Studie unter Einschluss einer Kontrollgruppe möglich. Da die hierfür notwendige randomisierte Zuweisung von Patienten zu operativer Therapie vs. Pharmakotherapie und zu unterschiedlichen Operationszeitpunkten aus den genannten ethischen und praktischen Gründen nicht durchführbar ist, existiert keine solche Studie und sie wird auch in Zukunft nicht realisierbar sein. Die in dieser Arbeit dokumentierte Studie stellt somit zwar eine suboptimale, aber die unter den gegebenen Bedingungen bestmögliche Herangehensweise an die untersuchte Fragestellung dar und es wäre wünschenswert, dass in anderen größeren Serien von Patienten mit hemisphärischen Operationen ähnlich umfassende Evaluationen der Langzeitergebnisse durchgeführt werden.

Insbesondere wären Studien mit vergleichbaren Maßen in Patientenpopulationen mit einem größeren Anteil entwicklungsbedingter und progredienter Ätiologien von Interesse, um beurteilen zu können, ob unsere Ergebnisse auch für diese Patienten relevant sind und statistische Tests zu Unterschieden zwischen Patienten mit verschiedenen Ätiologien mit nachweislicher statistischer Signifikanz durchführen zu können. Zur Exploration einer möglichen präventiven Wirkung von frühen hemisphärischen Operationen im Kontext von progredienten Pathologien sind prospektive Längsschnittstudien an möglichst großen Patientenstichproben mit regelmäßiger Erfassung des kognitiv-behavioralen und psychosozialen Status in festgelegten Intervallen sinnvoll. Generell sollten möglichst lange postoperative Intervalle angestrebt werden, um Entwicklungsverläufe und deren Modifikation durch Anfallskontrolle und die Absetzung der antikonvulsiven Pharmakotherapie besser verstehen zu können. Nur bei langen Follow-up Intervallen ist es möglich, kurz nach der Operation auftretende, transiente Veränderungen von dauerhaften funktionellen Verbesserungen bzw. Verschlechterungen abzugrenzen, und

potentielle Erholungseffekte sind vermutlich erst ab einem längeren postoperativen Zeitraum zu erwarten. Um den Einfluss der multiplen, sich wechselseitig bedingenden Variablen, die potentiell den postoperativen Anfallsstatus und kognitiv-behaviorale Ergebnisse beeinflussen, differenziert bewerten zu können, bedarf es multizentrischer Studien an großen, homogenen Patientenpopulationen unter Verwendung standardisierter Tests und multivariater Analyseverfahren (Van Schooneveld et al., 2013).

Auch ein weiter verbreiteter Einsatz von funktionellen und strukturellen bildgebenden Verfahren im Rahmen der prä- und postchirurgischen Untersuchung der kontralateralen Hemisphäre könnte wichtige neue Erkenntnisse liefern. Das in Bezug setzen dieser Ergebnisse zu den kognitiven und psychosozialen Ergebnissen der Patienten könnte es ermöglichen, die relative Bedeutung von funktioneller und struktureller Integrität, neuronaler Plastizität, epileptiformer elektrophysiologischer Interferenz und antikonvulsiver Medikation im Zuge des pathogenen Prozesses und der postoperativen Rehabilitation von Patienten mit hemisphärischen Epilepsien besser beurteilen zu können. Durch die behandlungsbegleitende, kontinuierliche fMRT-basierte Identifizierung von Hirnarealen, die bei wichtigen kognitiven Leistungen - zum Beispiel Sprachleistungen - aktiv sind, könnte untersucht werden, wann plastizitätsbasierte zerebrale Reorganisationsprozesse stattfinden und welche Hirnregionen im Zuge dessen rekrutiert werden. Einen ersten Ansatz in diese Richtung stellt die Studie von Liégeois et al. (2008a) dar. Auch die Nutzung der Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) könnte Aufschlüsse geben über die Rolle von prä- und postoperativer zerebraler Umstrukturierung im Kontext von hemisphärischen Operationen, beispielsweise durch die vergleichende Visualisierung und Spezifizierung von Fasertrakten, die bei gesunden Menschen für bestimmte kognitive Prozesse von hoher Relevanz sind (z.B. der Fasciculus Arcuatus für Sprache). Ein besseres Verständnis der prä- und postoperativ ablaufenden physiologischen Mechanismen und Determinanten der Langzeitergebnisse nach einer hemisphärischen Operation verbessert nicht nur die Möglichkeiten zur Selektion und Beratung von Patienten, sondern könnte zukünftig auch zur gezielteren Planung einer hemisphärischen Operation sowie zur Entwicklung neuer therapeutischer Konzepte zur Optimierung der postoperativen Rehabilitation beitragen.

7 Eigenleistungen und Veröffentlichung

7.1 Eigenleistungen

Die Erstellung des Fragebogens, die kriteriengeleitete Auswahl der Probanden und die postalische Erhebung der Fragebogendaten erfolgten durch Frau Priv.-Doz. Dr. Ulrike Gleißner und Herrn Prof. Dr. Christoph Helmstaedter. Die Dateneingabe und eine erste Vorverarbeitung der Daten wurden von Frau Dipl.-Psych. Svenja Buddewig vorgenommen.

Ich habe in Eigenleistung die Daten für alle bereits eingegebenen Fragebögen überprüft, Fehler korrigiert und die Daten von noch nicht eingegebenen Fragebögen nachgetragen. Zudem habe ich für jeden Patienten durch Heraussuchen und Studieren existierender medizinischer Vorbefunde u.a. aus den Arztbriefen der Klinik für Epileptologie die demographischen Informationen überprüft und ergänzt bzw. korrigiert. Bei diesem Schritt habe ich auch die Ätiologie-Zuordnung der Patienten überprüft und in Rücksprache mit den behandelnden Epileptologen und Neurochirurgen ggf. korrigiert. Der Datensatz hat durch diese Korrekturen und Ergänzungen gegenüber seiner Erstfassung wesentliche Änderungen erfahren.

Alle im Rahmen dieser Arbeit berichteten statistischen Analysen wurden von mir in SPSS durchgeführt in Absprache mit Herrn Hoppe und Prof. Helmstaedter.

Auch die Interpretation der Ergebnisse erfolgte wesentlich durch mich in Rücksprache mit Herrn Hoppe und Prof. Helmstaedter.

Das Manuskript zur Veröffentlichung der Ergebnisse der Studie wurde von mir verfasst. Nach Einarbeitung von Veränderungsvorschlägen von Herrn Hoppe und Prof. Helmstaedter habe ich das Manuskript allen weiteren Koautoren mit der Bitte um Rückmeldung von Anmerkungen bzw. Zustimmung zur Einreichung beim *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* vorgelegt. Die sich daraus ergebenden minimalen Änderungen und die im Rahmen des Peer-Review-Prozesses erforderten Überarbeitungen wurden wiederum von mir vorgenommen.

Diese Dissertation habe ich – abgesehen von den ausdrücklich bezeichneten Hilfsmitteln – persönlich, selbstständig und unter Offenlegung der erhaltenen Hilfen angefertigt.

7.2 Veröffentlichung

Die wesentlichen Inhalte und Ergebnisse der Studie wurden im Mai 2013 veröffentlicht im *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* (Online Publikation 25.12.2012; doi: 10.1136/jnnp-2012-303811). Die Vorabveröffentlichung wurde vom Promotionsausschuss der Philosophischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn genehmigt. Die Publikation ist zu finden unter folgender Referenz:

Althausen A, Gleissner U, Hoppe C, Sassen R, Buddewig S, von Lehe M, Schramm J, Elger CE, Helmstaedter C. Long-term outcome of hemispheric surgery at different ages in 61 epilepsy patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013; 84:529-536.

Glossar

Absence: Epileptischer Anfall mit kurzer Bewusstseinspause

Affekt: Zeitlich kurze und intensive Gefühlsregung

Amnesie: Gedächtnisstörung, Gedächtnisverlust

Amygdala: Struktur im medialen Temporallappen mit besonderer Relevanz für Emotion und Motivation

Anämie: Verminderung der Sauerstoff-Transportkapazität des Blutes

Anfallssemiologie: Während eines Anfalls beobachtbare klinische Symptome

Angiom: Hohlräumiger, gutartiger Gefäßtumor

Anterior: Vorne gelegen

Antikonvulsivum (Pl.: Antikonvulsiva): Arzneimittel, das zur Behandlung von epileptischen Erkrankungen eingesetzt wird

Aphasie: Erworbene Störung der Sprache (Sprachverständnis und / oder Sprachproduktion) aufgrund einer Gehirnläsion

Aphasisch: Sprachstörungen betreffend

Aplastische Anämie: Verminderte Bildung von Blutzellen durch eine Störung der Knochenmarksfunktion

Arachnoidea: Weiche, mittlere Hirnhaut

Arteria cerebri media: Mittlere Gehirnschlagader

Aseptisch: Keimfrei; Ohne die Beteiligung von Erregern

Ätiologie: Ursache einer Erkrankung, auslösende Faktoren

Ätiologisch: Die Ätiologie betreffend

Atonisch: Maximal verminderter Muskeltonus; erschlaffte Muskulatur

Atrophie: Wahrnehmbarer Gewebeschwund

Auditorisch: Das Hören betreffend

Autonome Symptome: Symptome, die das autonome Nervensystem betreffen

Axial: Richtung und Schnittebene in der Anatomie; horizontal durch die Längsachse des Körpers

Axon: Fortsatz einer Nervenzelle, der elektrische Nervenimpulse vom Zellkörper weg leitet

Basifrontal: Den unteren Teil des Frontallappens betreffend

Behavioral: Verhaltensbezogen

Bilateral: Hier: auf beiden Seiten des Körpers

Carrier-Proteine: In die Zellmembran integrierte Proteine, die bestimmte Moleküle oder Ionen spezifisch von einer Seite auf die andere transportieren

Cerebrospinalflüssigkeit: Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit, Liquor

Cerebrum: Gehirn (Latein)

Columna Fornicis: Teil des Fornix, der hauptsächlich aus Faserverbindungen besteht, die ihren Ursprung im Hippocampus haben

Compliance: Kooperatives Verhalten im Rahmen einer Therapie

Corpus Callosotomie: Neurochirurgische Durchtrennung des Corpus Callosum

Cortex: Oberste Gewebeschicht des Großhirns; Großhirnrinde

Crowding: Verdrängung; Hier: Verlust (Verdrängung) von typischerweise rechtshemisphärischen Funktionen (z.B. visuell-räumliche Fähigkeiten) zum Erhalt wichtiger verbaler Funktionen, wenn nur noch eine Großhirnhemisphäre zur Verfügung steht.

Depersonalisation: Verlust des Persönlichkeitsgefühls; Entfremdungserlebnisse ohne Realitätsverlust

Dendriten: Zellfortsätze von Neuronen, die aus dem Zellkörper hervorgehen und vorwiegend der Reizaufnahme dienen

Dendritische Dichte: Anzahl von Dendriten im Verhältnis zum Hirnvolumen

Diskonnektion: Hier: Chirurgische Unterbrechung einer Verbindung zwischen Hirnregionen

Dissoziative Störungen: Störung der Integration von Bewusstseinsinhalten

Drainage: Hier: Medizinische Behandlungsmethode zur Ableitung von Körperflüssigkeiten oder Gasen

Dura Mater: Äußere, harte Hirnhaut

Dysarthrie: Erworbene Störung des Sprechens durch eine Schädigung des Gehirns bzw. der Hirnnerven und der peripheren Gesichtsnerven

Dysmnestisch: Mit Gedächtnisstörungen verbunden

Dysphasie: Minderung der Sprachfähigkeit, leichte Form der Aphasie

Elektroencephalogramm: Methode zur Messung der summierten elektrischen Aktivität des Gehirns durch Aufzeichnung der Spannungsschwankungen an der Kopfoberfläche

Encephalon: Gehirn (griechisch)

Enzephalitis: Entzündung des Gehirns

Epidemiologie: Wissenschaft der Häufigkeit und Verteilung von Krankheiten in einer Bevölkerung sowie damit zusammenhängender Variablen

Epidemiologisch: Die Epidemiologie betreffend

Epileptiform: Epilepsieartig

Epileptische Enzephalopathie: Schwer verlaufende Epilepsien, bei denen vermutlich die epileptische Aktivität zu schweren kognitiven und behavioralen Beeinträchtigung führt, die über das Maß, welches aufgrund der zugrunde liegenden Pathologie zu erwarten wäre, hinausgeht

Epileptischer Fokus (Pl.: Foki): Elektrophysiologisch definierter Bereich des Gehirns, von dem epileptische Aktivität ausgeht

Epileptogen: Eine Epilepsie bewirkend

Epileptogene Zone: Bereich des Gehirns, der für die Generierung der Anfälle verantwortlich ist

Epileptogenese: Die Entstehung epileptischer Aktivität

Extradural: Außerhalb der Dura mater liegend

Extrazellularraum: Der Raum eines Gewebes oder Organismus, der sich außerhalb der Zelle befindet und die Extrazellularflüssigkeit enthält

Exzision: Chirurgische Entfernung eines Gewebes oder Gewebeteils aus therapeutischen oder diagnostischen Gründen

Exzitatorisch: Erregend, stimulierend

Falx cerebri: Hirnsichel; trennt als Duplikatur der Dura die beiden Großhirnhemisphären voneinander

Fazial: Das Gesicht betreffend

Fissura (Pl. Fissurae): Rinne bzw. Furche in der Großhirnrinde, tiefer als ein Sulcus

Fokal: Hier: Von einem bestimmten Bereich des Gehirns (Fokus) ausgehend; lokal (herdförmig) beginnend

Follow-up: Nachfolge, Nachbeobachtung

Fornix: Projektionsbahn des Gehirns, die den Hippocampus mit dem Mamillarkörper verbindet

Fossa cranii media: Mittlere Hirngrube; schmetterlingsförmige Vertiefung der Schädelbasis, die zur Schädelhöhle gehört

Frontal: Zum Frontallappem gehörig

Funktionell: Die Funktion betreffend

Generalisiert: Hier: (Nahezu) das gesamte Gehirn betreffend; keine Hinweise auf eine anatomisch begrenzte Lokalisation zu Beginn oder im Verlauf

Glaukom: Erkrankungen des Auges, die mit Druckschädigung des Sehnervs und Gesichtsfeldeinschränkungen einhergehen

Gliose: Erhöhte Anzahl von Gliazellen in einem geschädigten Bereich des ZNS

Graue Substanz: Gesamtheit aller Zellkörper und nicht-myelinisierten Axone im ZNS

Gustatorisch: Den Geschmackssinn betreffend

Gyral: die Hirnwindungen betreffend

Gyrus (Pl.: Gyri): Hirnwindung(en)

Gyrus parahippocampalis: Im medialen Temporrallappen gelegene Region des Gehirns mit wichtiger Rolle beim Erkennen und Erinnern

Gyrus praecentralis: Im Frontallappen des Gehirns vor der Zentralfurche (sulcus centralis) gelegene Hirnwindung

Gyrus postcentralis: Im Frontallappen des Gehirns hinter der Zentralfurche (sulcus centralis) gelegene Hirnwindung

Gyrus temporalis inferior: Untere der drei Hirnwindungen des Temporrallappens

Gyrus temporalis superior: Obere der drei Hirnwindungen des Temporallappens

Gyri temporales transversi: Heschl'sche Querwindungen; Hirnwindungen, die auf dem Dach des Gyrus temporalis superior in die Tiefe der Sylvischen Furche hineinziehen

Hämatologisch: Die Physiologie und Pathologie des Blutes betreffend

Hämatom: Blutaustritt aus den Blutgefäßen in das Körpergewebe oder einen vorbestehenden Hohlraum

Hämorrhagie: Blutung

Hämorrhagisch: Blutungen betreffen, Blutungen auslösend

Hemianopsie: Durch eine Gehirnläsion bedingter halbseitiger Gesichtsfeldausfall

Hemiatrophie: Atrophie, die eine der beiden Großhirnhemisphären betrifft

Hemikonvulsiv: Konvulsionen auf einer Körperseite

Hemiparese: Unvollständige oder nur schwach ausgeprägte halbseitige Lähmung

Hemiplegie: Vollständige Lähmung von Muskeln oder Extremitäten einer Körperseite

Hemisphärektomie: Neurochirurgische Entfernung einer Großhirnhemisphäre

Hemisphärotomie: Neurochirurgisch Diskonnektion einer Großhirnhemisphäre

Heterotopien: Hier: Ansammlung von Nervenzellen an anatomisch untypischer Lokalisation aufgrund einer Migrationsstörung

Hippocampus: Struktur im medialen Temporallappen mit besonderer Relevanz für Lern- und Gedächtnisprozesse

Hippocampussklerose: Mit Neuronenverlust verbundene strukturelle Veränderung im Hippocampus

Hirnstamm: Unterhalb des Zwischenhirns lokalisierte Bereiche des Gehirns ohne Cerebellum

Histologisch: Die Gewebe betreffend

Histopathologie: Feingewebliche, mikroskopische Aspekt von krankhaften Veränderungen des Körpers

Histrionische: Durch theatralisches, affektiertes und egozentrisches Persönlichkeitsstörung Verhalten charakterisierte psychische Störung

Hydrocephalus: Erweiterung der inneren und äußeren Liquorräume des Gehirns aufgrund einer Liquorzirkulationsstörung

Hyperexzitabilität: Übermäßige Erregbarkeit von Nervenzellen

Hypersynchronisation: Übermäßige Synchronisation von Nervenzellaktivität

Hypoglykämie: Verminderte Konzentration von Glukose im Blut

Hyponatriämie: Verminderte Konzentration von Natriumionen im Blut

Iktal: Während des Anfalls

Ionenpumpen: In die Zellmembran integrierte Proteine, die Ionen entgegen eines Konzentrationsgradienten transportieren

Immunglobuline: Eiweiße, die eine wichtige Rolle bei der Abwehr fremder Substanzen (z.B. Krankheitserregern) spielen; Antikörper

Immunomodulatorisch: Die Funktion des Immunsystems verändernd

Immunopathologisch: Störungen der Funktion des Immunsystems betreffend

Immunsuppressiv: Die Funktion des Immunsystems unterdrückend

In situ: In der ursprünglichen Position

Inferior: Unten liegend

Infrainsulär: Unterhalb der Insula

Inhibitorisch: Hemmend

Insula (insulärer Cortex): In der Tiefe der Sylvischen Furche gelegener Teil der Großhirnrinde

Insult: Schlaganfall

Integrität: Unversehrtheit, Unberührtheit

Interiktal: Zwischen zwei oder mehreren Anfällen

Intrakraniell: Innerhalb des Schädels

Intrauterin: Innerhalb der Gebärmutter

Invasiv: Hier: gewebsverletzende medizinische Diagnostik oder Therapeutik

Inzidenz: Anzahl der Neuerkrankungen an einer bestimmten Krankheit in einer Population pro Jahr

Inzision: Chirurgischer Einschnitt in ein Gewebe

Ipsilateral: Auf der gleichen Körperseite gelegen

Ischämie: Pathologisch verminderte oder aufgehobene Durchblutung eines Gewebes infolge mangelnder Zufuhr von Blut

Ischämisch: Die Ischämie betreffend

Kalzifizierung: Einlagerung von Kalziumsalzen in ein Gewebe, Verkalkung

Kapillar-venös: Die Blutgefäße (Kapillare, Venen) betreffend

Klonisch: Einen Klonus betreffend; ruckartig; krampfhaft zuckend

Klonus (P.: Kloni): Unwillkürlich, rhythmische Muskelkontraktionen

Koagulopathien: Angeborene oder erworbene Störungen der Blutgerinnung oder der enzymatischen Spaltung des Fibrins (Fibrinolyse)

Kognitiv: Die mentalen Prozesse (Wahrnehmung, Denken, Lernen, Erinnern) betreffend

Komorbid: Zusätzlich zu einer Krankheit auftretend

Komorbidität: Auftreten zusätzlicher Erkrankungen im Rahmen einer definierten Grunderkrankung

Kontralateral: Auf der entgegengesetzten Körperseite gelegen

Konvulsionen: Sich rasch wiederholende Muskelkrämpfe

Kortikale Dysplasie: Kortikale Malformation verursacht durch Anomalitäten während der Gehirnentwicklung

Kortikospinal: Faserbahnen innerhalb des ZNS, die aus dem Cortex entspringen und in das Rückenmark hinabziehen

Kortikosteroide: Gruppe von Hormonen, die in der Nebennierenrinde aus Cholesterin synthetisiert werden

Läsion: Schädigung, Verletzung oder Störung einer anatomischen Struktur oder physiologischen Funktion

Lateral: Seitlich gelegen

Lateralität: Eine Körperseite (bevorzugt) betreffend; ‚Seitigkeit‘

Leptomeningeal: Die weichen Hirnhäute (Leptomeninx) betreffend

Limbisches System: Miteinander eng verknüpfte Gehirnareale mit Bedeutung für die Steuerung von Antrieb, Lernen, Gedächtnis, Emotionen und vegetative Reaktionen

Liquor: Siehe Cerebrospinalflüssigkeit

Lobus (Pl.: Lobi): Hirnlappen der Großhirnrinde

Magnetresonanztomographie: Verfahren zur Darstellung von Struktur und Funktion der Gewebe und Organe im Körper basierend auf der Resonanz von Atomkernen mit sehr starken Magnetfeldern

Medial: Mittig gelegen

Membranpotential: Elektrische Potentialdifferenz zwischen dem Innern einer Zelle und der durch Membranen abgetrennten extrazellulären Flüssigkeit

Meningen: Hirnhäute

Meningitis: Entzündung der Meningen

Mesiotemporal: Zum mittleren Temporallappen gehörig

Metabolisch: Im Stoffwechsel (Metabolismus) entstanden; stoffwechselbedingt

Monotherapie: Behandlung mit einem einzigen Therapieprinzip / Wirkstoff

Morbidität: Krankheitsgeschehen innerhalb einer Population; wird beschrieben durch bestimmte Morbiditätsziffern, z.B. Inzidenz, Prävalenz

Morbiditätsrisiko: Risiko einer Zunahme der Zahl und Schwere von Erkrankungs- und Behandlungsfällen

Mortalität: Sterblichkeit, Sterberate

Multifokal: Von mehreren Bereichen des Gehirns ausgehende epileptische Aktivität

Multilobar: Mehrere Lobi betreffend

Myelinisiert: Von einer Lipidschicht (Myelin) umgeben

Myoklonien: Kurze, rasche, unwillkürliche Zuckungen einzelner Muskeln oder Muskelgruppen

Myoklonisch: Mit Myoklonien einhergehend

Narkolepsie: Erkrankung mit dem Hauptsymptom eines imperativen Schlafdrangs während des Tages

Nävus Flammeus: Gutartiger Nävus mit hell- bis dunkelroter bzw. rotvioletter Farbe; Feuermal; Portweinfleck

Nävus: Umschriebene, gutartige Fehlbildung der Haut

Neocortex: Phylogenetisch jüngster Teil des Cortex

Neokortikal: Zum Neocortex gehörig

Neonatal: Das Neugeborene betreffend

Nervus ophthalmicus: Erster Endast des 5. Hirnnerven; zuständig für die sensorische Innervation der Augengegend

Neurokutane Phakomatosen: Gruppe von Krankheiten mit Fehlbildungen im Bereich der Haut und des Nervensystems

Neuron (Pl.: Neurone[n]) : Nervenzelle(n)

Neuronale Migration: Phase in der Entwicklung des ZNS; Wanderung von Neuronen vom Ursprungsort zum Ort ihrer Bestimmung

Neuronale Plastizität: Fähigkeit zum Umbau von Synapsen, Neuronen oder ganzen Hirnarealen in Abhängigkeit von ihrer Verwendung

Neuronale Proliferation: Phase in der Entwicklung des ZNS; Schnelle Zellteilung und Zellwachstum

Neurotransmitter: Biochemische Stoffe, die Reize von einem Neuron zu einem anderen Neuron oder einer Zelle weitergeben, verstärken oder modulieren

Occipital: Zum Occipitallappen gehörig

Olfaktorisch: Den Geruchssinn betreffend

Opercular: Zum Operculum gehörig

Operculum: Rindengebiete des Großhirns, die der seitlichen Hirnfurche (Sylvische Furche) anliegen

Paralyse: Lähmung der motorischen Nerven eines Körperteils

Paraphasie: Wortverwechslung, Veränderung an einem Wort

Parasagittal: Entlang einer sagittalen Ebene

Parietal: Zum Parietallappen gehörig

Paroxysmal: Anfallsartig

Pathogenese: Entstehung und Entwicklung einer Erkrankung

Pathogenetisch: Die Pathogenese betreffend

Pathologie: Zugrunde liegende Schädigung oder krankheitsrelevante Auffälligkeit

Pathologisch: Krankhaft, krankheitsbezogen

Pathophysiologie: Krankhaft veränderte Körperfunktionen

Pathophysiologisch: Die Pathophysiologie betreffend

Perinatal: Während der Geburt

Perioperativ: Während der Operation

Perisylvisch: Um die Sylvische Furche herum

Peritoneal: Auf das Peritoneum (Haut, die die Bauchwand auskleidet) bezogen

Phakomatosen: Erkrankungen mit Manifestationen an Haut und Nervensystem

Phylogenetisch: Auf die stammesgeschichtliche Entwicklung aller Lebewesen bezogen

Plasmapherese: Hier: Austausch des Blutplasmas als therapeutische Maßnahme

Pneumonie: Entzündung des Lungengewebes

Polymikrogyrie: Fehlbildung des Cortex charakterisiert durch exzessive Faltung und flache Fissurae/Sulci

Polypharmakotherapie: Behandlung mit mehreren Wirkstoffen gleichzeitig

Porenzephalie: Angeborene oder perinatal erworbene, auf lokale Durchblutungsstörungen zurückzuführende Hirnmissbildung

Posterior: Hinten gelegen

Postnatal: Nach der Geburt

Pränatal: Vor der Geburt

Prävalenz: Anzahl der Personen mit einer bestimmten Krankheit in einer Population zu einem bestimmten Zeitpunkt

Prodromale Phase: Dem Beginn einer chronischen neurologischen Erkrankung vorangehende Phase mit frühen, unspezifischen Symptomen (Prodrome)

Progredient: Fortschreitend; sich zunehmend verschlimmernd im Verlauf

Prolongiert: Verlängert (im Verlauf oder in der Wirkung)

Psychoaffektiv: Mit Störungen des Affekts einhergehend

Psychomotorisch: Die Verknüpfung von Geist und Bewegung betreffend

Range: Wertebereich

Refraktär: Hier: Durch die üblichen medikamentösen Behandlungsmethoden nicht beeinflussbar

Repetitiv: Sich wiederholend

Resektion: Chirurgische Entfernung bestimmter Gewebeteile

Retardierung: Am Durchschnitt der Altersgruppe gemessene verzögerte Entwicklung

Rezidivierend: Wiederkehrend, wieder auftretend

Sagittal: Richtung und Schnittebene in der Anatomie; von vorne nach hinten verlaufend

Sedierung: Zentralnervöse Hemmung, beruhigende Wirkung

Semipermeabilität: Teildurchlässigkeit; Hier: Eigenschaft der Zellmembran nur für bestimmte Moleküle durchdringbar zu sein

Sinusthrombose: Verschluss eines großen venösen Blutgefäßes im Gehirn (Hirnsinus) durch eine Blutgerinnsel (Thrombus)

Somatische Mutation: Mutation, die das Erbgut von Körperzellen betrifft

Somatosensorisch: Den Tastsinn betreffend

Spracharrest: Unfähigkeit zu sprechen

Status epilepticus: Prolongierte oder unmittelbar aufeinander folgende, repetitive Anfälle

Subdural: Unterhalb der Dura mater gelegen

Subdurale Effusion: Ansammlung von Flüssigkeit im Subduralraum

Subduralraum: Zwischen Dura Mater und Arachnoidea gelegener Spaltraum

Subduro-peritonealer Shunt: Chirurgisch geschaffene Verbindung zwischen Subduralraum und Bauchhöhle zur Ableitung von Flüssigkeit

Subkortikal: Unterhalb des Cortex gelegen

Sulcus (Pl.: Sulci): Hier: Rinne bzw. Furche in der Großhirnrinde

Superior: Oben gelegen

Suprainsulär: Oberhalb der Insula

Sulcus Centralis: Zentralfurche; quer verlaufende Furche, die den Frontal- und Parietallappen der Großhirnrinde voneinander trennt

Sylvische Furche (Fissura Silvii, Sulcus lateralis): Seitliche Hirnfurche

Symptomatologisch: Die Lehre von den Symptomen einer Erkrankung (Symptomatologie) betreffend

Synapse: Kontaktstelle zwischen zwei Neuronen oder einem Neuron und einer Muskelzelle, die der Reizübertragung dient

Synaptisch: Die Synapse betreffend

Synaptische Dichte: Anzahl von Synapsen im Verhältnis zum Hirnvolumen

Synaptische Transmission: Signalübertragung an Synapsen

Syndrom: Vorläufige Krankheitsentität; Hier: Kombination relevanter klinischer Charakteristika, die konsistent gemeinsam mit epileptischen Anfällen als primäre Manifestation auftreten

Tachykardie: Anhaltend beschleunigter Puls auf über 100 Schläge pro Minute beim erwachsenen Menschen

Temporal: Zum Temporallappen gehörig

Thalamisch: Zum Thalamus gehörig

Thalamokortikal: Verbindungen von Thalamus und Cortex betreffend

Thalamus: Kerngebiet im Zwischenhirn mit besonders starker Verbindung zum Cortex; zentrale Umschaltstation für aufsteigende sensorische Bahnen

Tonisch: Den Tonus betreffend; Hier: fortwährend starke Anspannung der Muskulatur

Tonus: Spannungszustand der Muskulatur

Traktotomie: Chirurgische Durchtrennung einer Nervenbahn (Traktus)

Transient: Nur vorübergehend auftretend

Transsylvisch: Durch die Sylvische Furche

Transventrikulär: Durch das Ventrikelsystem

Trigonum Collaterale: Dreieckige Erhebung am Boden des lateralen Ventrikels

Uncus: Hakenförmiges Vorderende des Gyrus parahippocampalis

Unilateral: Auf einer Seite; einseitig

Ventrikel: Flüssigkeitsgefüllte Hohlräume im Gehirn

Visuell: Das Sehen betreffend

Weißer Substanz: Gesamtheit aller myelinisierten, und dadurch weiß erscheinenden Nervenzellfortsätze im ZNS

Zerebral: Das Gehirn (Cerebrum) betreffend

Zerebrale Hämorrhagie: Diffuse Eisenablagerungen innerhalb der Gehirnhäute, des Ventrikelsystems und des zerebralen Cortex

Zerebrovaskulär: Die Blutgefäße des Gehirns betreffend

Literaturverzeichnis

- Adams CB. Hemispherectomy: a modification. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46:617-619.
- Adelson PD. Temporal lobectomy in children with intractable seizures. *Pediatr Neurosurg* 2001; 34:268-277.
- Adhami S, Harini C. Postoperative seizure control. In: Cataltepe O, Jallo GI (eds). *Pediatric epilepsy surgery*. New York: Thieme, 2010; 320-331.
- Adrila A, Lopez MV. Paroxysmal aphasias. *Epilepsia* 1988; 29:630-634.
- Alcalá-Cerra G, Paternina-Caicedo A, Díaz-Becerra C, Gutiérrez-Paternina JJ. Seizure outcomes of cerebral hemispherectomy in adults: A systematic review and individual patient data meta-analysis. *Neurocirugia* 2013; 24:154-162.
- Althausen A, Gleissner U, Hoppe C, Sassen R, Buddewig S, von Lehe M, Schramm J, Elger CE, Helmstaedter C. Long-term outcome of hemispheric surgery at different ages in 61 epilepsy patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84:529-536.
- Anderson V, Spencer-Smith M, Wood A. Do children really recover better? Neurobehavioral plasticity after early brain insult. *Brain* 2011; 134:2197-2221.
- Arts WMF, Geerts AT, Brouwer OF, Boudewyn Peters AC, Stroink H, van Donselaar CA. The early prognosis of epilepsy in childhood: the prediction of a poor outcome. The Dutch study of epilepsy in childhood. *Epilepsia* 1999; 40:726-734.
- Arzimanoglou AA. Major types of epileptic seizures in childhood and corresponding epileptic syndromes. In: Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J (eds). *Aicardi's epilepsy in children* (3rd ed.). Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; 14-187.

- Arzimanoglou AA, Andermann F, Aicardi J, Sainte-Rose C, Beaulieu MA, Villemure JG, Olivier A, Rasmussen T. Sturge-Weber syndrome: indications and results of surgery in 20 patients. *Neurology* 2000; 55:1472-1479.
- Bahuleyan B, Manjila S, Robinson S, Cohen AR. Minimally invasive endoscopic transventricular hemispherotomy for medically intractable epilepsy: a new approach and cadaveric demonstration. *J Neurosurg Pediatr* 2010; 6:536-540.
- Bahuleyan B, Robinson S, Nair AR, Sivanandapanicker JL, Cohen, AR. Anatomic Hemispherectomy: Historical Perspective. *World Neurosurg* 2013; 80:396-398.
- Bainbridge JL, Oh CY. Antiepileptic Drug Adverse Effects. In: Miller JW, Goodkin HP (eds). *Epilepsy*. Oxford: John Wiley & Sons, 2014; 84-90.
- Baker GA. The Psychosocial Burden of Epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43(Suppl. 6):26-30.
- Bancaud J, Brunet-Bourgin F, Chauvel P, Halgren E. Anatomical origin of déjà-vu and vivid 'memories' in human temporal lobe epilepsy. *Brain* 1994; 117:71-90.
- Barkovich A, Kuzniecky R, Jackson G, Guerrini R, Dobyns, WB. Classification system for malformations of cortical development. *Neurology* 2001; 57:2168-2178.
- Barkovich A, Kuzniecky RI, Jackson GD, Guerri R, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. *Neurology* 2005; 65:1873-1887.
- Basheer SN, Connolly MB, Lautzenhiser A, Sherman EM, Hendson G, Steinbok P. Hemispheric surgery in children with refractory epilepsy: Seizure outcome, complications, and adaptive function. *Epilepsia* 2007; 48:133-140.
- Bates E, Reilly J, Wulfeck B, Dronkers N, Opie M, Fenson J, Kriz S, Jeffries R, Miller L, Herbst K. Differential effects of unilateral lesions on language production in children and adults. *Brain Lang* 2001, 79:223-265.

- Bates E, Thal D, Janowsky J. Early language developments and its neural correlates. In: Rapin I, Segalowitz S (eds). *Handbook of Neuropsychology: Vol. 7, Child Neurology*. Amsterdam: Elsevier, 1992; 69-110.
- Battaglia D, Chieffo D, Lettori D, Perrino F, Di Rocco C, Guzzetta F. Cognitive assessment in epilepsy surgery of children. *Childs Nerv Syst* 2006; 22:744-759.
- Battaglia D, Di Rocco C, Iuvone L, Acquafondata C, Iannelli A, Lettori D, Guzzetta F. Neuro-cognitive development and epilepsy outcome in children with surgically treated hemimegalencephaly. *Neuropediatrics* 1999; 30:307-313.
- Baxendale SA, van Paesschen W, Thompson PJ, Connelly A, Duncan JS, Harkness WF, Shorvon SD. The relationship between quantitative MRI and neuropsychological functioning in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1998;39:158-166.
- Bayard S, Lassonde M. Cognitive, sensory and motor adjustment to hemispherectomy. In: Jambaquè I, Lassonde M, Dulac O (eds). *Neuropsychology of childhood epilepsy*. New York: Plenum Press, 2001; 229-244.
- Bayley N. *Bayley Scales of Infant and Toddler Development (3rd ed.)*. San Antonio: Psychological Corporation, 2006.
- Bear MF, Connors BW, Paradiso MA (eds). *Neurowissenschaften - Ein grundlegendes Lehrbuch für Biologie, Medizin und Psychologie*. Springer : Berlin/Heidelberg, 2012.
- Bebin EM, Gomez MR. Prognosis in Sturge-Weber disease: comparison of unihemispheric and bihemispheric involvement. *J Child Neurol* 1988; 3:181-184.
- Beghi E, Cornaggia C. Morbidity and accidents in patients with epilepsy: results of a European cohort study. *Epilepsia* 2002; 43:1076-1083.

- Beier AD, Rutka JT. Hemispherectomy: historical review and recent technical advances. *Neurosurg Focus* 2013; 34:E11. doi: 10.3171/2013.3.FOCUS1341.
- Ben-Ari Y, Holmes GL. Effects of seizures on developmental processes in the immature brain. *Lancet Neurol* 2006; 5:1055-1063.
- Bien CG, Gleissner U, Sassen R, Widman G, Urbach H, Elger CE. An open study of tacrolimus therapy in Rasmussen encephalitis. *Neurology* 2004; 62:2106-2109.
- Bien CG, Schramm J. Treatment of Rasmussen encephalitis half a century after its initial description - promising prospects and a dilemma. *Epilepsy Res* 2009; 86:101-112.
- Bien CG, Tiemeier H, Sassen R, Kuczaty S, Urbach H, von Lehe M, Becker AJ, Bast T, Herkenrath P, Karenfort M, Kruse B, Kurlemann G, Rona S, Schubert-Bast S, Vieker S, Vlaho s, Wilken B, Elger CE. Rasmussen encephalitis: incidence and course under randomized therapy with tacrolimus or intravenous immunoglobulins. *Epilepsia* 2013; 54:543-550.
- Bien CG, Widman G, Urbach H, Sassen R, Kuczaty S, Wiestler OD, Schramm J, Elger CE. The natural history of Rasmussen's encephalitis. *Brain* 2002; 125:1751-1759.
- Binder DK., Schramm J. Transsylvian functional hemispherectomy. *Childs Nerv Syst* 2006; 22:960-966.
- Birbaumer M, Schmidt RF (eds). *Biologische Psychologie* (7th ed). Springer: Berlin/Heidelberg, 2010.
- Boshuisen K, van Schooneveld MM, Uiterwaal CS, Cross JH, Harrison S, Polster T, Daehn M, Djimjadi S, Yalnizoglu D, Turanli G, Sassen R, Hoppe C, Kuczaty S, Barba C, Kahane P, Schubert-Bast S, Reuner G, Bast T, Strobl K, Mayer H, de Saint-Martin A, Seegmuller C. Intelligence quotient improves after antiepileptic drug withdrawal following pediatric epilepsy surgery. *Ann Neurol* 2015; 78:104-14.

- Boshuisen K, van Schoonevelt MMJ, Leijten FSS, de Kort GA, van Rijen PC, Gosselaar PH, van Nieuwenhuizen O, Braun KP. Contralateral MRI abnormalities affect seizure and cognitive outcome after hemispherectomy. *Neurology* 2010; 75 :1623-1630.
- Bourgeois M, Crimmins DW, De Oliveira RS, Arzimanoglou A, Garnett M, Roujeau T, Di Rocco F, Sainte-Rose C. Surgical treatment of epilepsy in Sturge-Weber syndrome in children. *J Neurosurg* 2007; 106:20-28.
- Bourgeois M. What is the place of early surgical intervention in children? In: Miller J, Silbergeld D (eds), *Epilepsy Surgery*. New York: Taylor & Francis, 2006; 142-156.
- Boyer KM. Preoperative neuropsychological and cognitive assessment. In: Cataltepe O, Jallo GI (eds). *Pediatric epilepsy surgery*. New York: Thieme, 2010; 104-110.
- Bruininks RH, Woodcock RW, Weatherman RF, Hill BK. *Scales of independent behavior - revised*. Itasca, IL : Riverside Publishing, 1996.
- Bulteau C, Otsuki T, Delalande O. Epilepsy surgery for hemispheric syndromes in infants: hemimegalencephaly and hemispheric cortical dysplasia. *Brain Dev* 2013; 35:742-727.
- Butler CR, Graham KS, Hodges JR, Kapur N, Wardlaw JM, Zeman AZJ. The syndrome of transient epileptic amnesia. *Annals of Neurology* 2007; 61:587-598.
- Camfield CS, Camfield PR. Initiating drug therapy. In: Wyllie E (ed). *The treatment of epilepsy: Principles and practice* (2nd ed). Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 1997; 763-770.
- Caplan R, Curtiss S, Chugani HT, Vinters HV. Pediatric Rasmussen encephalitis: social communication, language, PET and pathology before and after hemispherectomy. *Brain Cogn* 1996; 32:45-66.

- Caraballo R, Bartuluchi M, Cersósimo R, Soraru A, Pomata H. Hemispherectomy in pediatric patients with epilepsy: a study of 45 cases with special emphasis on epileptic syndromes. *Childs Nerv Syst* 2011; 27:2131-2136.
- Carmant L, Kramer U, Riviello JJ, Helmers SL, Mikati MA, Madsen JR, Black PM, Lombroso CT, Holmes GL. EEG prior to hemispherectomy: correlation with outcome and pathology. *Electroencephalogr Clin Neurophys* 1995; 94:265-270.
- Carpay HA, Vermeulen J, Stroink H, Brouwer OF, Peters AC, van Donselaar CA, Aldenkamp AP, Arts WF. Disability due to restrictions in childhood epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39:521-526.
- Carson BS, Javedan SP, Freeman JM, Vining EP, Zuckerberg AL, Lauer JA, Guarnieri M. Hemispherectomy: A hemidecortication approach and review of 52 cases. *J Neurosurg* 1996; 84:903-911.
- Cascino GD. Surgical treatment for epilepsy. *Epilepsy Res* 2004; 60:179-186.
- Cataltepe O, Jallo GI. Introduction. In: Cataltepe O, Jallo GI (eds). *Pediatric epilepsy surgery*. New York: Thieme, 2010; 1-6.
- Cataltepe O. Hemispherectomy and hemispherotomy techniques in pediatric epilepsy surgery: An overview. In: Cataltepe O, Jallo GI (eds). *Pediatric epilepsy surgery*. New York: Thieme, 2010; 205-214.
- Chiricozzi F, Chieffo D, Battaglia D, Iuvone L, Acquafondata C, Cesarini L, Sacco A, Chiera R, Di Rocco C, Guzzetta F. Developmental plasticity after right hemispherectomy in an epileptic adolescent with early brain injury. *Childs Nerv Syst* 2005; 21:960-969.
- Chungani HT, Shewmon, DA, Peacock, WJ, Shields WD, Mazziotta JC, Phelps ME. Surgical treatment of intractable neonatal-onset seizures: the role of positron emission tomography. *Neurology* 1998; 38:1178-1188.

- Ciliberto MA, Limbrick D, Powers A, Titus JB, Munro R, Smyth MD. Palliative hemispherotomy in children with bilateral seizure onset. *J Neurosurg Pediatr* 2012; 9:381-388.
- Clusmann H, Schramm J, Kral Th, Helmstaedter C, Ostertun B, Fimmers R, Haun D, Elger CE. Prognostic factors and outcome after different types of resection for temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg* 2002; 97:1131-1141.
- Collings J. Psychosocial well-being and epilepsy: an empirical study. *Epilepsia* 1990; 31:418-426.
- Comair YG. Transsylvian functional hemispherectomy: patient selection and results. In: Luders HO, Comair YG (eds). *Epilepsy surgery* (2nd ed). Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2001; 699-704.
- Comi AM. Presentation, diagnosis, pathophysiology, and treatment of the neurological features of Sturge-Weber Syndrome. *The Neurologist* 2011; 17:179-184.
- Commission on Classification and Terminology, International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22:489-501.
- Commission on Classification and Terminology, International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30:389-399.
- Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34:592-596.
- Cook SW, Nguyen ST, Hu B, Yudovin S, Shields WD, Vinters HV, Van de Wiele BM, Harrison RE, Mathern GW. Cerebral hemispherectomy in pediatric patients with epilepsy: comparison of three techniques by pathological substrate in 115 patients. *J Neurosurg* 2004; 100:125-41.

- Cross JH. Epilepsy surgery in childhood. *Epilepsia* 2002; 43(Suppl 3):65-70.
- Cukiert A, Cukiert CM, Argentoni M, Baise-Zung C, Forster CR, Mello VA, Burattini JA, Mariani PP. Outcome after hemispherectomy in hemiplegic adult patients with refractory epilepsy associated with early middle cerebral artery infarcts. *Epilepsia* 2009; 50:1381-1384.
- Cummine J, Borowsky R, Winder FS, Crossley M. Basic reading skills and dyslexia: three decades following right versus left hemispherectomy for childhood-onset intractable epilepsy. *Epilepsy Behav* 2009;15:470-475.
- Curtiss S, de Bode S. Age and etiology as predictors of language outcome following hemispherectomy. *Dev Neurosci* 1999; 21:174-181.
- Damasio AR, Geschwind N. The neural basis of language. *Annu Rev Neurosci* 1984; 7:127-147.
- Dandy W. Removal of right cerebral hemisphere for certain tumors with hemiplegia. *JAMA* 1928; 90:823-825
- Daniel RT, Villemure JG. Hemispherectomy. *Epileptologie* 2003; 20:52-59.
- Davies KG, Maxwell RE, French LA. Hemispherectomy for intractable seizures: long-term results in 17 patients followed for up to 38 years. *J Neurosurg* 1993; 78:733-740.
- De Boer HM, Mula M, Sander JW. The Global Burden and Stigma of Epilepsy. *Epilepsy Behav* 2008; 12:540-546.
- De Boer HM. Epilepsy stigma: Moving from a global problem to global solutions. *Seizure* 2010; 19:630-636.
- De Ribaupierre S, Delalande O. Hemispherotomy and other disconnective techniques. *Neurosurg Focus* 2008, 25:E14.

- Delalande O, Bulteau C, Dellatolas G, Fohlen M, Jalin C, Buret V, Viguier D, Dorfmüller G, Jambaqué I. Vertical parasagittal hemispherotomy: surgical procedures and clinical long-term outcomes in a population of 83 children. *Neurosurgery* 2007; 60(Suppl 2):19-32.
- Delalande O, Pinard JM, Basdevant C, Gauthe M, Plouin P, Dulac O. Hemispherotomy: a new procedure for central disconnection. *Epilepsia* 1992; 33(Suppl 3):99-100.
- Depositario-Cabacar DT, Riviello JJ, Takeoka, M. Present status for surgical intervention for children with intractable seizures. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2008; 8:123-129.
- Devlin AM, Cross JH, Harkness W, Chong WK, Harding B, Vargha-Khadem F, Neville BG. Clinical outcomes of hemispherectomy for epilepsy in childhood and adolescence. *Brain* 2003; 126:556-566.
- Dijkstra KK, Ferrier CH. Patterns and predictors of atypical language representation in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84:379-385
- Dobyns WB, Kuzniecky RI. Normal development and malformations of the cortex. In: Wylie E (ed), *The treatment of epilepsy: Principles and practice* (2nd ed). Baltimore: Williams & Wilkins, 1997; 93-105.
- Dorfer C, Czech T, Dressler A, Gröppel G, Mühlebner-Fahrngruber A, Novak K, Reinprecht A, Reiter-Fink E, Traub-Weidinger T, Feucht M. Vertical perithalamic hemispherotomy: a single-center experience in 40 pediatric patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2013; 54:1905-1912.
- Döring S, Cross H, Boyd S, Harkness W, Neville B. The significance of bilateral EEG abnormalities before and after hemispherectomy in children with unilateral major hemisphere lesions. *Epilepsy Res* 1999; 34:65-73.

- Duchowny MD. Hemispherectomy for epilepsy: When is one half better than two? *Neurology* 2004; 62:1664-1665.
- Duncan J. Brain imaging in ideopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2005; 46:108-111.
- Eksioglu Y, Riviello JJ Jr. EEG and noninvasive electrophysiological monitoring. In: Cataltepe O, Jallo GI (eds). *Pediatric Epilepsy Surgery*. New York: Thieme, 2010; 27-33.
- Ellenbogen RG, Cline MJ. Hemispherectomy: Historical perspective and current surgical overview. In: Miller J, Silbergeld D (eds), *Epilepsy Surgery*. New York: Taylor & Francis, 2006; 563-576.
- Engel J Jr, Pedley TA, Acardi J, Dichter MA, Moshé S. *Epilepsy: a comprehensive textbook (2nd ed)*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2007.
- Engel J Jr. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel J Jr (ed), *Surgical treatment of the epilepsies*. New York: Raven Press, 1987, 553-571.
- Engel J, McDermott MP, Wiebe S, Langfitt JT, Stern JM, Dewar S, Sperling MR, Gardiner I, Erba G, Fried I, Jacobs M, Vinters HV, Mintzer S, Kieburtz K. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. *JAMA* 2012; 307:922-930.
- Engel J, Wiebe S, French J, Sperling M, Williamson P, Spencer D, et al. Practice parameter: Temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. *Neurology* 2003; 60:538-547.
- Englot DJ, Chang, EF. Rates and predictors of seizure freedom in resective epilepsy surgery: an update. *Neurosurg Rev* 2014; 37:389-405.

- Ernst J, Steinhoff B (eds). *Vademecum antiepilepticum – Pharmakotherapie der Epilepsien* (19th ed). Hamburg: Desitin Arzneimittel GmbH, 2008.
- Flack S, Ojemann J, Haberkern C. Cerebral hemispherectomy in infants and young children. *Paediatr Anaesth* 2008; 18:967-973.
- Forsgren L, Hauser WA, Olafsson E, Sander JW, Sillanpää M, Tomson T. Mortality of epilepsy in developed countries: a review. *Epilepsia*. 2005; 46:18-27.
- Freitag H, Tuxhorn I. Cognitive function in preschool children after epilepsy surgery: rationale for early intervention. *Epilepsia* 2005; 46:561-567.
- Gates JR. Non-epileptic seizures: Classification, coexistence with epilepsie, diagnosis, therapeutic approaches, and consensus. *Epilepsy & Behavior* 2002; 3:28-33.
- Gazzaniga MS, Ivry RB, Mangun GR (eds). *Cognitive Neuroscience – The biology of the mind*. WW Norton & Company: New York/London, 2014.
- Gazzaniga, MS. Cerebral specialization and interhemispheric communication: does the corpus callosum enable the human condition? *Brain* 2000; 123:1293–1326.
- Giza CC, Prins ML. Is Being Plastic Fantastic? Mechanisms of Altered Plasticity after Developmental Traumatic Brain Injury. *Dev Neurosci* 2006; 28:364-379.
- Gloor P. Experiential phenomena of temporal lobe epilepsy. *Brain* 1990; 120:183-192.
- Go C, Snead OC. Pharmacologically intractable epilepsy in children: diagnosis and preoperative evaluation. *Neurosurg Focus* 2008; 25:E2.
- Goldmann RE, Golby AJ. Atypical language representation in epilepsy: implications for injury-induced reorganization of brain function. *Epilepsy Behav* 2005; 6:473-487.

- González-Martínez JA, Gupta A, Kotagal P, Lachhwani D, Wyllie E, Lüders HO, Bingaman WE. Hemispherectomy for catastrophic epilepsy in infants. *Epilepsia* 2005; 46:1518-1525.
- Granata T, Matricardi S, Ragona F, Freri E, Casazza M, Villani F, Deleo F, Tringali G, Gobbi G, Tassi L, Lo Russo G, Marras CE, Specchio N, Vigevano F, Fusco L. Hemispherotomy in Rasmussen encephalitis: long-term outcome in an Italian series of 16 patients. *Epilepsy Res* 2014; 108:1106-1119.
- Greiner HM, Park YD, Holland K, Horn PS, Byars AW, Mangano FT, Smith JR, Lee MR, Lee KH. Scalp EEG does not predict hemispherectomy outcome. *Seizure* 2011; 20:758-763.
- Griessenauer CJ, Salam S, Hendrix P, Patel DM, Tubbs RS, Blount JP, Winkler PA. Hemispherectomy for treatment of refractory epilepsy in the pediatric age group: a systematic review. *J Neurosurg Pediatr* 2015; 15:34-44.
- Griffiths SY, Sherman EMS, Slick DJ, Eyrl K, Connolly MB, Steinbok P. Postsurgical health-related quality of life (HRQOL) in children following hemispherectomy for intractable epilepsy. *Epilepsia* 2007; 48:564-570.
- Grosmaître C, Jambaqué I, Dorfmueller G, Rodrigo S, Ville D, Delalande O, Bulteau C. Exceptional verbal intelligence after hemispherotomy in a child with Rasmussen encephalitis. *Neurocase* 2015; 21:144-147.
- Hallbook T, Ruggieri P, Adina C, Lachhwani DK, Gupta A, Kotagal P, Bingaman WE, Wyllie E. Contralateral MRI abnormalities in candidates for hemispherectomy for refractory epilepsy. *Epilepsia* 2010; 51:556-563.
- Hartmann AL, Frazier J, Jallo GI. Hemidecortication and intractable epilepsy. In: Cataltepe O, Jallo GI (eds). *Pediatric Epilepsy Surgery*. New York: Thieme, 2010; 225-229.

- Hauser WA, Anderson VE, Loewenson RB, McRobert SM. Seizure recurrence after a first unprovoked seizure. *N Engl J Med* 1982; 307:522-528.
- Heintel H. Hermann Andreas Reimer und seine 1855 eröffnete "Heilanstalt für Epileptische" in Görlitz. *Medizinhist J* 1982; 17:156-160.
- Helmstaedter C, Elger CE, Lendt M. Postictal courses of cognitive deficits in focal epilepsies. *Epilepsia* 1994; 35:1073-1078.
- Helmstaedter C. Neuropsychological aspects of epilepsy surgery. *Epilepsy & Behavior* 2004; 5:45-55.
- Hertz-Pannier I, Chiron C, Jambaqué I, Renaux-Kieffer V, Van de Moortele PF, Delalande O, Fohlen M, Brunelle F, Le Bihan D. Late plasticity for language in a child's non-dominant hemisphere: A pre- and post-surgery fMRI study. *Brain* 2002; 125:361-372.
- Hirose G. An overview of epilepsy: its history, classification, pathophysiology and management. *Brain Nerve* 2013;65:509-520.
- Hoare P, Russell M. The quality of life of children with chronic epilepsy and their families: preliminary findings with a new assessment measure. *Dev Med Child Neurol* 1995; 37:689-696.
- Holloway V, Gadian DG, Vargha-Khadem F, Porter DA, Boyd SG, Connelly A. The reorganization of sensorimotor function in children after hemispherectomy - A functional MRI and somatosensory evoked potential study. *Brain* 2000; 123:2432-2444.
- Holthausen H, Pieper P, Kudernatsch M. Towards early diagnosis and treatment to save children from catastrophic epilepsy – Focus on epilepsy surgery. *Brain Dev* 2013; 35: 730-741.

- Holthausen H, Strobel K, Pieper T, Teixeira VA, Ooppel F. Prediction of motor function post hemispherectomy. In : Tuxhorn I, Holthausen H, Boenigk H. Pediatric epilepsy syndromes and their surgical treatment. London: John Libbey; 1997, 785-798.
- Holthausen H, Strobl K. Modes of reorganization of the sensorimotor system in children with infantile hemiplegia and after hemispherectomy. *Adv Neurol* 1999; 81:201-220.
- Honda R, Kaido T, Sugai K, Takahashi A, Kaneko Y, Nakagawa E, Sasaki M, Otsuki T. Long-term developmental outcome after early hemispherotomy for hemimegalencephaly in infants with epileptic encephalopathy. *Epilepsy Behav* 2013; 29:30-35.
- Hoppe C, Poepel A, Sassen R, Elger CE. Discontinuation of anticonvulsant medication after epilepsy surgery in children. *Epilepsia* 2006; 47:580-583.
- Hwang PA, Graveline C, Jay V, Hoffmann HJ. The hemispheric epileptic disorders: indications for hemispherectomy. In: Lüders H, Camair YG (eds), *Epilepsy Surgery* (2nd ed.). Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2001; 157-163.
- Ignelzi RJ, Bucy PC. Cerebral hemidecortication in the treatment of infantile cerebral hemiatrophy. *J Nerv Ment Dis* 1968; 147:14-30.
- International League Against Epilepsy (ILAE). Introduction: The History and Stigma of Epilepsy. *Epilepsia* 2003, 44(Suppl 6):12-14.
- Jacoby A, Baker GA, Steen N, Potts P, Chadwick DW. The clinical course of epilepsy and its psychological correlates: findings from a UK community study. *Epilepsia* 1996; 37:148-161.
- Jayalakshmi S, Panigrahi M, Nanda SK, Vadapalli R. Surgery for childhood epilepsy. *Ann Indian Acad Neurol* 2014; 17:69-79.

- Jonas R, Nguyen S, Hu B, Asarnow RF, LoPresti C, Curtiss S, de Bode S, Yudovin S, Shields WD, Vinters HV, Mathern GW. Cerebral hemispherectomy - Hospital course, seizure, developmental, language, and motor outcomes. *Neurology* 2004; 62:1712-1721.
- Kellinghaus C, Luders HO, Wyllie E. Classification of seizures. In: Wyllie E, Gupta A, Lachhwani DK (eds), *The treatment of epilepsy: Principles and practice* (4th ed). Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2006; 217-228.
- Knecht S, Deppe M, Dräger B, Bobe L, Lohmann H, Ringelstein E, Henningsen H. Language lateralization in healthy right-handers. *Brain* 2000; 123:74-81.
- Korkman M, Granström ML, Kantola-Sorsa E, Gaily E, Paetau R, Liukkonen E, Boman PA, Blomstedt G. Two-year follow-up of intelligence after pediatric epilepsy surgery. *Pediatr Neurol* 2005; 33:173-178.
- Kossoff EH, Buck C, Freeman JM. Outcomes of 32 hemi- spherectomies for Sturge-Weber syndrome worldwide. *Neurology* 2002; 59:1735-1738.
- Kossoff EH, Vining EPG, Pillas DJ, Pyzik PL, Avellino AM, Carson BS, Freeman JM. Hemispherectomy for intractable unihemispheric epilepsy - Etiology vs outcome. *Neurology* 2003;61:887-890.
- Krynauw RA. Infantile hemiplegia treated by removing one cerebral hemisphere. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1950; 13:243-267.
- Kuzniecky R., Devinsky O. Surgery insight: surgical management of epilepsy. *Nat Clin Pract Neurol* 2007; 3:673-681.
- Kwan A, Ng WH, Otsubo H, Ochi A, Snead OC 3rd, Tamber MS, Rutka JT. Hemispherectomy for the control of intractable epilepsy in childhood: comparison of 2 surgical techniques in a single institution. *Neurosurgery*. 2010a; 67(Suppl 2):429-436.

- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51:1069-1077.
- Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342:314-319.
- Lathers CM, Schraeder PL, Boggs JG. Sudden unexplained death and autonomic dysfunction. In: Engel J Jr., Pedley TA (eds). *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997; 1943-1955.
- Lee GP. *Neuropsychology of Epilepsy and Epilepsy Surgery*. New York: Oxford University Press, 2010.
- Lee YJ, Kim EH, Yum MS, Lee JK, Hong S, Ko TS. Long-term outcomes of hemispheric disconnection in pediatric patients with intractable epilepsy. *J Clin Neurol* 2014; 10:101-107.
- Lettori D, Battaglia D, Sacco A, Veredice C, Chieffo D, Massimi L, Tartaglione T, Chiricozzi F, Staccioli S, Mittica A, Di Rocco C, Guzzetta F. Early hemispherectomy in catastrophic epilepsy - A neuro-cognitive and epileptic long-term follow-up. *Seizure* 2008; 17:49-63.
- Lew SM, Koop JI, Mueller WM, Matthews AE, Mallonee JC. Fifty consecutive hemispherectomies: outcomes, evolution of technique, complications, and lessons learned. *Neurosurgery* 2014; 74:182-194.
- Lew SM. Hemispherectomy in the treatment of seizures: a review. *Transl Pediatr* 2014; doi10.3978 / j.issn.2224-4336.2014.04.01.

- Liang S, Zhang G, Li Y, Ding C, Yu T, Wang X, Zhang Z, Jiang H, Zhang S, He S. Hemispherectomy in adults patients with severe unilateral epilepsy and hemiplegia. *Epilepsy Res.* 2013; 106:257-63.
- Liégeois F, Connelly A, Baldeweg T, Vargha-Khadem F. Speaking with a single cerebral hemisphere: fMRI language organization after hemispherectomy in childhood. *Brain Lang* 2008a; 106:195-203.
- Liégeois F, Cross JH, Polkey C, Harkness W, Vargha-Khadem. Language after hemispherectomy in childhood: contributions from memory and intelligence. *Neuropsychologia* 2008; 46:3101-3107.
- Limbrick DD, Narayan P, Powers AK, Ojemann JG, Park TS, Bertrand M, Smyth MD. Hemispherotomy: efficacy and analysis of seizure recurrence. *J Neurosurg Pediatr* 2009; 4:323-332.
- Lindsay J, Ounsted C, Richards P. Hemispherectomy for childhood epilepsy: a 36-year study. *Dev Med Child Neurol* 1987; 29:592-600.
- Lo W, Marchuk DA, Ball KL, Juhász C, Jordan LC, Ewen JB, Comi A. Updates and future horizons on the understanding, diagnosis, and treatment of Sturge-Weber syndrome brain involvement. *Dev Med Child Neurol* 2012; 54:214-223.
- Loddenkemper T, Holland KD, Stanford LD, Kotagal P, Bingaman W, Wyllie E. Developmental outcome after epilepsy surgery in infancy. *Pediatrics* 2007; 119:930-935.
- Loddenkemper T, Wyllie E, Lardizabal D, Stanford LD, Bingaman W. Late language transfer in patients with Rasmussen encephalitis. *Epilepsia* 2003; 44:870-871.
- Longaretti F, Dunkley C, Varadkar S, Vargha-Khadem F, Boyd SG, Cross JH. Evolution of the EEG in children with Rasmussen's syndrome. *Epilepsia* 2012; 53:1539-1545.

- Lopes Da Silva FH, Gorter JA, Wadman, WJ. Epilepsy as a dynamic disease of neuronal networks. In: Stefan H, Theodore WH (eds), *Epilepsy Part I: Basic Principles and Diagnosis: Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 107. Amsterdam: Elsevier, 2012; 35-62.
- Loring DW, Marino S, Meador KJ. Neuropsychological and behavioral effects of antiepilepsy drugs. *Neuropsychol Rev* 2007; 17:413-25.
- Lüders HO, Noachtar S. *Atlas of epileptic seizures and syndromes*. Philadelphia: Saunders; 2001.
- Lukasiuk K, Pitkaenen A. Molecular basis of acquired epileptogenesis. In: Stefan H, Theodore WH (eds), *Epilepsy Part I: Basic Principles and Diagnosis: Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 107. Amsterdam: Elsevier, 2012; 2-33.
- Maehara T, Shimizu H, Kawai K, Shigetomo R, Tamagawa K, Yamada T, Inoue M. Postoperative development of children after hemispherotomy. *Brain Dev* 2002; 24:155-160.
- Marras CE, Granata T, Franzini A, Freri E, Villani F, Casazza M, De Curtis M, Ragona F, Ferroli P, D'Incerti L, Pincherle A, Spreafico R, Broggi G. Hemispherotomy and functional hemispherectomy: indications and outcome. *Epilepsy Res* 2010; 89:104-112.
- Mascott C, Choi W, Rasmussen TB, Villemure JG. The evolution of functional hemispherectomy at the MNI. *Epilepsia* 1992; 33(Suppl 3):99.
- Mathern GW. Cerebral hemispherectomy: When half a brain is good enough. *Neurology* 2010; 75:1578-1580.
- Mattson R. Drug treatment of uncontrolled seizures. *Epilepsy Res* 1992; 5:29-35.
- Mayer H (ed). *Neuropsychologie der Epilepsien*. Göttingen: Hogrefe, 2011.

- McCagh J, Fisk JE, Baker GA. Epilepsy, psychosocial and cognitive functioning. *Epilepsy Res* 2009; 86:1-14.
- McClelland S, Maxwell RE. Hemispherectomy for intractable epilepsy in adults: The first reported series. *Ann Neurol* 2007; 61:372-376.
- Melchers P, Preuß U. Kaufman assessment battery for children: K-ABC; deutschsprachige Fassung. Swets und Zeitlinger, 1994
- Miller JW, Goodkin HP (eds). *Epilepsy*. Oxford: John Wiley & Sons, 2014.
- Mohanraj R, Brodie MJ. Determining pharmacological intractability. In: Miller J, Silbergeld D (eds), *Epilepsy Surgery*. New York: Taylor & Francis, 2006; 3-19.
- Montes JL, Farmer JP, Andermann F, Poulin C. Hemispherectomy: medications, technical approaches, and results. In: Wyllie, E (ed), *The treatment of epilepsy: principles and Practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006; 1111-1124.
- Moosa AN, Gupta A, Jehi L, Marashly A, Cosmo G, Lachhwani D, Wyllie E, Kotagal P, Bingaman W. Longitudinal seizure outcome and prognostic predictors after hemispherectomy in 170 children. *Neurology* 2013a; 80:253-60.
- Moosa ANV, Jehi L, Marashly A, Cosmo G, Lachhwane D, Wyllie E, Kotagal P, Bingaman W, Gupta A. Long-term functional outcomes and their predictors after hemispherectomy in 115 children. *Epilepsia* 2013; 54:1771-1779.
- Morrell F. Varieties of human secondary epileptogenesis. *J Clin Neurophysiol* 1989; 6:227-275
- Muro VM, Connolly MB. Classifying epileptic seizures and the epilepsies. In: Miller JW, Goodkin HP (eds). *Epilepsy*. Oxford: John Wiley & Sons, 2014; 10-14.

- Nadkarni S, LaJoie J, Devinsky O. Current treatments of epilepsy. *Neurology* 2005; 64:2-11.
- Nashef L, Walker F, Allen P, Sander JW, Shorvon SD, Fish DR. Apnoe and bradycardia during epileptic seizures: relation to sudden death in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60:297-300.
- Noachtar S, Borggraefe I. Epilepsy surgery: a critical review. *Epilepsy Behav* 2009; 15:66-72.
- Noachtar S, Rémi S. Epilepsiechirurgie. *Nervenarzt* 2012; 83:209-212.
- Nolan MA, Redoblado MA, Lah S, Sabaz M, Lawson JA, Cunningham AM, Bleasel AF, Bye AM. Intelligence in childhood epilepsy syndromes. *Epilepsy Res* 2003; 53:139-150.
- Ogden JA. Language and memory functions after long recovery periods in left-hemispherectomized subjects. *Neuropsychologia* 1988; 26:645-659.
- Ogden JA. Visuospatial and other "right-hemispheric" functions after long recovery periods in left-hemispherectomized subjects. *Neuropsychologia* 1989; 27:765-776.
- Oguni H, Andermann F, Rasmussen TB. The natural history of the syndrome of chronic encephalitis and epilepsy: a study of the MNI series of forty-eight cases. In: Andermann F, ed. *Chronic encephalitis and epilepsy—Rasmussen's syndrome*. Boston: Butterworth-Heinemann, 1991; 7-35.
- Ogunmekan AO, Hwang PA, Hoffman HJ. Sturge-Weber-Dimitri disease: role of hemispherectomy in prognosis. *Can J Neurol Sci* 1989; 16:78-80.
- Oppenheimer DR, Griffith HB. Persistent intracranial bleeding as a complication of hemispherectomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1966; 29:229-240.

- Palmini AL, Gloor, P, Jones-Gotman M. Pure amnestic seizures in temporal lobe epilepsy. *Brain* 1992; 115:749-769.
- Patsalos PN. Antiepileptic Drug Interactions. In: Miller JW, Goodkin HP (eds). *Epilepsy*. Oxford: John Wiley & Sons, 2014; 91-101.
- Peacock WJ, Wehby-Grant MC, Shields WD, Shewmon DA, Chugani HT, Sankar R, Vinters HV. Hemispherectomy for intractable seizures in children: a report of 58 cases. *Childs Nerv Syst* 1996; 12:376-384.
- Petermann F, Petermann U. Hamburg Wechsler Intelligenztest für Kinder IV (HAWIK IV). Bern: Huber, 2010.
- Pinel JPJ, Pauli P (eds). *Biopsychologie* (8th ed). Pearson: München, 2012.
- Pulsifer MB, Brandt J, Salorio CF, Vining EP, Carson BS, Freeman JM. The cognitive outcome of hemispherectomy in 71 children. *Epilepsia* 2004; 45:243-254.
- Ramantani G, Kadish NE, Brandt A, Strobl K, Stathi A, Wiegand G, Schubert-Bast S, Mayer H, Wagner K, Korinthenberg R, Stephani U, van Velthoven V, Zentner J, Schulze-Bonhage A, Bast T. Seizure control and developmental trajectories after hemispherotomy for refractory epilepsy in childhood and adolescence. *Epilepsia*. 2013; 54:1046-1055.
- Ramey WL, Martirosian NL, Lieu CM, Hasham HA, Lemole GM Jr, Weinand ME. Current management and surgical outcomes of medically intractable epilepsy. *Clin Neurol Neurosurg* 2013; 115:2411-2418.
- Rasmussen T, Olszewski J, Lloyd-Smith D. Focal seizures due to chronic localized encephalitis. *Neurology* 1958; 8:435-445.
- Rasmussen T. Hemispherectomy for seizures revisited. *Can J Neurol Sci* 1983; 10:71-78.
- Raven JC, Raven JC, Court JH. *Coloured progressive matrices*. London: HK Lewis, 1962.

- Raven JC, Raven JC, Marion M, De Lemos MM. Standard progressive matrices. London: Lewis, 1958.
- Raybaud C, Widjaja E. Structural brain imaging in epilepsy. In: Cataltepe O, Jallo GI (eds). Pediatric epilepsy surgery. New York: Thieme, 2010; 59-73.
- Reith W, Yilmaz U, Zimmer A. Sturge-Weber-Syndrom. Radiologe 2013; 53:1099-1103.
- Rochkind S, Hoffman HJ, Hendrick EB. Sturge-Weber syndrome: natural history and prognosis. J Epilepsy 1990; 3:293-304.
- Romanelli P, Striano P, Barbarisi M, Coppola G, Anselmi DJ. Non-resective surgery and radiosurgery for treatment of drug-resistant epilepsy. Epilepsy Res 2012; 99:193-201.
- Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited. Curr Opin Neurol 2003;16:165-170.
- Savage N. Epidemiology: The complexities of epilepsy. Nature 2014; 511:2-3.
- Scavarda D, Major P, Lortie A, Mercier C, Carmant L. Periinsular hemispherotomy in children with stroke-induced refractory epilepsy. J Neurosurg Pediatrics 2009; 3:115-120.
- Schneble H (ed). Krankheit der ungezählten Namen. Bern: Huber, 1989.
- Schneble H. Heillos, heilig, heilbar. Die Geschichte der Epilepsie von den Anfängen bis heute. Berlin: de Gruyter, 2003.
- Schramm J, Behrens E, Entzian W. Hemispherical deafferentation: A modified functional hemispherectomy technique. Epilepsia 1992; 33(Suppl 3):71.
- Schramm J, Behrens E, Entzian W. Hemispherical deafferentation: an alternative to functional hemispherectomy. Neurosurgery 1995; 36:509-516.
- Schramm J, Clusmann H. The surgery of epilepsy. Neurosurgery 2008; 62(Suppl 2):463-481.

- Schramm J, Delev D, Wagner J, Elger CE, von Lehe M. Seizure outcome, functional outcome and quality of life after hemispherectomy in adults. *Acta Neurosurg* 2012; 154:1603-1612.
- Schramm J, Kral T, Clusmann H. Transsylvian keyhole functional hemispherectomy. *Neurosurgery* 2001; 49:891-900.
- Schramm J, Kuczaty S, Sassen R, Elger CE, von Lehe M. Pediatric functional hemispherectomy: outcome in 92 patients. *Acta Neurochir* 2012a; 154:2017-2028.
- Schramm J. Hemispherical Deafferentation via the Transsylvian Keyhole. In: Miller J, Silbergeld D (eds), *Epilepsy Surgery*. New York: Taylor & Francis, 2006; 589-594.
- Schramm J. Transsylvian Hemispheric Deafferentation. In: Cataltepe O, Jallo GI (eds). *Pediatric epilepsy surgery*. New York: Thieme, 2010; 241-260.
- Schuele SU, Luders HO. Intractable epilepsy: management and therapeutic alternatives. *Lancet Neurol* 2008; 7:514-524.
- Schulze-Bonhage A, Zentner J. The preoperative evaluation and surgical treatment of epilepsy. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111:313-319.
- Schulze-Bonhage A. Epilepsien und ihre medikamentöse Behandlung. *Medizinische Monatsschrift Pharmakologie* 2010; 33:207-214.
- Schwartzkroin PA. Cellular basis of focal and generalized epilepsies. In: Stefan H, Theodore WH (eds), *Epilepsy Part I: Basic Principles and Diagnosis: Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 107. Amsterdam: Elsevier, 2012; 13-33.
- Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957; 20:11-21.

- Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. 1957. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000; 12:103-113.
- Semah F, Picot MC, Adam C, Broglin D, Arzimanoglou A, Bazin B, Cavalcanti D, Baulac M. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 1998; 51:1256-1262.
- Sherman EM. Neurocognitive outcome after pediatric epilepsy surgery: A review of the literature. *Rev Esp Neuropsicologia* 2000; 2: 29-45.
- Shimizu H, Maehara T. Modification of peri-insular hemispherotomy and surgical results. *Neurosurgery* 2000; 47:367-372.
- Shimizu H. Our experience with pediatric epilepsy surgery focusing on corpus callosotomy and hemispherotomy. *Epilepsia*. 2005; 46:30-31.
- Sirven JI, Sperling MR, French JA, O'Connor M. Significance of simple partial seizures in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1996; 37:450-454.
- Smith ML, Elliot I, Lah S. Postoperative neuropsychological and psychosocial outcome. In: Cataltepe O, Jallo GI (eds). *Pediatric epilepsy surgery*. New York: Thieme, 2010; 332-338.
- Smith SJM, Andermann F, Villemure JG, Rasmussen T, Quesney LF. Functional hemispherectomy: EEG findings, spiking from isolated brain postoperatively, and prediction of outcome. *Neurology* 1991; 41:1790-1794.
- Sparrow SS, Balla DA, Cicchetti DV. *The Vineland adaptive behavior scales: Interview edition, survey form*. Minnesota: American Guidance Service, 1984.
- Sparrow SS, Cicchetti DV, Balla DA. *Vineland adaptive behavior scales: Second edition (Vineland II), survey interview form/caregiver rating form*. Minnesota: Pearson Assessments, 2005.

- Spencer S, Huh L. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. *Lancet Neurol* 2008; 7:525-537.
- Sperling MR, O'Connor MJ. Auras and subclinical seizures: characteristics and prognostic significance. *Ann Neurology* 1990; 28:320-329.
- Springer JA, Binder JR, Hammeke TA, Swanson SJ, Frost JA, Bellgowan PS, Brewer CC, Perry HM, Morris GL, Mueller WM. Language dominance in neurologically normal and epilepsy subjects: a functional MRI study. *Brain* 1999; 122:2033-2046.
- Stafstrom CE, Lynch M, Sutula TP. Consequences of epilepsy in the developing brain: implications for surgical management. *Semin Pediatr Neurol*. 2000; 7:147-157.
- Stafstrom CE. Neurobiological mechanisms of developmental epilepsy: translating experimental findings into clinical application. *Semin Pediatr Neurol* 2007; 14:164-172.
- Stafstrom CE. Recognizing seizures and epilepsy: Insights from pathophysiology. In: Miller JW, Goodkin HP (eds). *Epilepsy*. Oxford: John Wiley & Sons, 2014.
- Stark RE, Bleile K, Brandt J, Freeman J, Vining EP. Speech-language outcomes of hemispherectomy in children and young adults. *Brain Lang* 1995; 51:406-421.
- Steinhoff BJ, Staack AM, Bilic S, Kraus U, Schulze-Bonhage A, Zentner J. Functional hemispherectomy in adults with intractable epilepsy syndromes: a report of 4 cases. *Epileptic Disord* 2009; 11:258-259.
- Stiles J. Neural Plasticity and Cognitive Development. *Dev Neuropsychol* 2000; 18:237-272.
- Sujansky E, Conradi S. Sturge-Weber syndrome: age of onset of seizures and glaucoma and the prognosis for affected children. *J Child Neurol* 1995; 10:49-58.

- Telfeian AE, Berquist C, Danielak C, Simon SL, Duhaime AC. Recovery of Language after Left Hemispherectomy in a Sixteen-Year-Old Girl with Late-Onset Seizures. *Pediatr Neurosurg* 2002; 37:19-21.
- Terra-Bustamante VC, Inuzuka LM, Fernandes RM, Escorsi-Rosset S, Wichert-Ana L, Alexandre V Jr, Bianchin MM, Araújo D, Santos AC, Oliveira dos Santos R, Machado HR, Sakamoto AC. Outcome of hemispheric surgeries for refractory epilepsy in pediatric patients. *Childs Nerv Syst* 2007; 23:321-326.
- Teuber HL. Why two brains? In: Schmitt FO, Worden FG (eds), *The neurosciences: third study program*. Cambridge: MIT Press, 1974; 71 - 74.
- Tewes U, Rossmann P, Schallberger U. *Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder III (HAWIK-III)*. Handbuch und Testanweisung. Bern: Huber, 1999.
- Tewes U, Wechsler D. *Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene: HAWIE-R*. Bern: Huber, 1991.
- Thomas SG, Chacko AG, Thomas MM, Babu KS, Russell PSS, Daniel RT. Outcomes of Disconnective surgery in intractable pediatric hemispheric and subhemispheric epilepsy. *Int J Pediatr* 2012; 527891. doi: 10.1155/2012/527891.
- Thomas SG, Daniel RT, Chacko AG, Thomas M, Russell PS. Cognitive changes following surgery in intractable hemispheric and sub-hemispheric pediatric epilepsy. *Childs Nerv Syst* 2010; 26:1067-1073.
- Thomas SV, Nair A. Confronting the stigma of epilepsy. *Ann Indian Acad Neurol* 2011; 14:158-163.
- Tinuper P, Andermann F, Villemure J-G, Rasmussen TB, Quesney LF. Functional Hemispherectomy for Treatment of Epilepsy Associated with Hemiplegia: Rational, Indications, Results, and Comparison with Callosotomy. *Ann Neurol* 1988; 24:27-34.

- Toga AW, Thompson PM. Mapping brain asymmetry. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4:37-48.
- van Empelen R, Jennekens-Schinkel A, Buskens E, Helders PJ, van Nieuwenhuizen O. Functional consequences of hemispherectomy. *Brain* 2004; 127:2071-2079.
- van Oijen M, De Waal H, Van Rijen PC, Jennekens-Schinkel A, van Huffelen AC, Van Nieuwenhuizen O. Resective epilepsy surgery in childhood: The Dutch experience 1992-2002. *Eur J Paediatr Neurol* 2006; 10:114-123.
- Van Schooneveld MMJ, Braun KP. Cognitive outcome after epilepsy surgery in children. *Brain Dev* 2013; 35:721-729.
- Van Schooneveld MMJ, Jennekens-Schinkel A, van Rijen PC, Braun KP, van Nieuwenhuizen O. Hemispherectomy: a basis for mental development in children with epilepsy. *Epileptic Disord* 2011; 13:47-55.
- Vanlancker-Sidtis D. When only the right hemisphere is left: studies in language and communication. *Brain Lang* 2004; 91:199-211.
- Varadkar S, Bien CG, Kruse CA, Jensen FE, Bauer J, Pardo CA, Vincent A, Mathern GW, Cross JH. Rasmussen's encephalitis: clinical features, pathobiology, and treatment advances. *Lancet Neurol* 2014; 13:195-205.
- Vargha-Khadem F, Mishkin M. Speech and language outcome after hemispherectomy in childhood. In : Toxhorn I, Holthausen H, Boenigk H (eds), *Pediatric epilepsy syndromes and their surgical treatment*. London: John Libbey and Co, 1997; 774-784.
- Vargha-Khadem F, Polkey CE. A review of cognitive outcome after hemidecortication in humans. In: Rose Fd, Johnson DA (eds), *Recovery from brain damage*. New York: Plenum, 1992; 137-151.

- Vasconcellos E, Wyllie E, Sullivan S, Stanford L, Bulacio J, Kotagal P, Bingaman W. Mental retardation in pediatric candidates for epilepsy surgery: the role of early seizure onset. *Epilepsia* 2001; 42:268-274.
- Verity CM, Strauss EH, Moyes PD, Wada JA, Dunn HG, Lapointe JS. Long-term follow-up after cerebral hemispherectomy: neurophysiologic, radiologic, and psychological findings. *Neurology* 1982; 32:629-639.
- Villarejo-Ortega F, García-Fernández M, Fournier-Del Castillo C, Fabregate-Fuente M, Álvarez-Linera J, De Prada-Vicente I, Budke M, Ruiz-Falcó ML, Pérez-Jiménez MÁ. Seizure and developmental outcomes after hemispherectomy in children and adolescents with intractable epilepsy. *Childs Nerv Syst* 2013; 29:475-488.
- Villemure JG, Daniel RT. Peri-insular hemispherotomy in paediatric epilepsy. *Childs Nerv Syst* 2006; 22:967-981.
- Villemure JG, Mascott CR. Peri-insular hemispherotomy: surgical principles and anatomy. *Neurosurgery* 1995; 37:975-981.
- Villemure JG, Rasmussen TB. Functional Hemispherectomy: Methodology. *J Epilepsy* 1990; 3S:177-182.
- Vining EPG, Freeman JM, Pillas DJ, Uematsu S, Carson BS, Brandt J, Boatman D, Pulsifer MB, Zuckerman A. Why would you remove half a brain? The outcome of 58 children after hemispherectomy - The Johns Hopkins experience: 1968 to 1996. *Pediatrics* 1997; 100:163-171.
- Wada J, Rasmussen T. Intracarotid Injection of Sodium Amytal for the Lateralization of Cerebral Speech Dominance. Experimental and Clinical Observations. *J Neurosurgery* 1960; 17:266-282.

- Weber B, Wellmer J, Schür S, Dinkelacker V, Ruhlmann J, Mormann F, Axmacher N, Elger CE, Fernández G. Presurgical language fMRI in patients with drug-resistant epilepsy: effects of task performance. *Epilepsia* 2006; 47:880-886.
- Wechsler D. Wechsler Intelligence Scale for Children. New York: Psychological Corp, 1949.
- Wiebe S, Berg AT. Big epilepsy surgery for little people: what's the full story on hemispherectomy? *Neurology* 2013; 80:232-233.
- Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001; 345:311-318.
- Wieser H, Jallon P. Epilepsie. In: Hess K, Steck A (eds), *Neurologie-Kompodium*. Bern: Huber, 2002; 183-224.
- Wilder BJ. The mirror focus and secondary epileptogenesis. *Int Rev Neurobiol* 2001; 45:435-446.
- Wilson PJE. Cerebral hemispherectomy for infantile hemiplegia – A report of 50 cases. *Brain* 1970; 93:147-180.
- Wusthoff CJ, Kessler SK, Vossough A, Ichord R, Zelonis S, Halperin A, Gordon D, Vargas G, Licht DJ, Smith SE. Risk of later seizure after perinatal arterial ischemic stroke: a prospective cohort study. *Pediatrics* 2011; 127:e1550-1557.

Anhang

A1 Anschreiben



Klinik und Poliklinik für Epileptologie

Direktor: Prof. Dr. C. E. Elger, FRCP
www.epileptologie-bonn.de



Universitätsklinik für Epileptologie, Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn

Anstalt öffentlichen Rechts

Herrn «Zusatz»
«Vorname» «Nachname»
«Straße»
«Wohnort»

Bonn, den 28. April 2014

- Bereich Neuropsychologie -
Prof. Dr. Chr. Helmstaedter (Ltd. Psych.)
Priv. Doz. Dr. Ulrike Gleissner
Tel. +49 (0)228 287 - 16108
Fax +49 (0)228 287 - 14486
E-Mail: C.Helmstaedter@uni-bonn.de

Sehr geehrte Familie «Nachname»,

vor einigen Jahren hat sich «Vorname» «Nachname» in der Universitätsklinik Bonn einer Hemisphärektomie unterzogen. Dieser recht große Eingriff wird nur bei besonders schweren und schwer behandelbaren Epilepsien durchgeführt, die eine ganze Hirnhälfte betreffen. Die Operation führt erfreulicherweise häufig zur Anfallsfreiheit und damit auch zu Verbesserungen der Lebensqualität des Kindes und der Angehörigen. Nun bedeutet Epilepsie mehr, als Anfälle zu haben. Gerade so schwere Epilepsien gehen in der Regel mit einer Beeinträchtigung der Hirnleistungsfähigkeit bzw. einer Entwicklungsbehinderung einher. Mit der erfolgreichen Operation wünscht man sich natürlich auch eine Verbesserung der Leistungen und die Freisetzung von Entwicklungsmöglichkeiten,

Wir, die Klinik für Epileptologie, möchten Sie nun um Ihre aktive Mithilfe bitten. Speziell sind wir daran interessiert von Ihnen zu lernen, wie die geistige, schulisch-berufliche und soziale Entwicklung des Patienten seit der Operation verlaufen ist. Ist ein selbständiges Leben absehbar bzw. schon möglich, wie werden Alltagsanforderungen bewältigt?

Wir möchten Sie daher bitten, die beiliegenden Fragebögen auszufüllen und uns möglichst bald im vorfrankierten Briefumschlag zurückzuschicken. Ihnen entstehen dabei keine Portokosten.

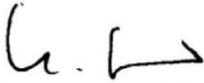
Patienten mit Hemisphärektomie sind selten. Deshalb ist Ihre Teilnahme an dieser Nacherhebung sehr wichtig! Wir erwarten uns von den Ergebnissen, dass wir in Zukunft Patienten und Angehörige, die vor einer Operationsentscheidung stehen, noch besser hinsichtlich der langfristigen Entwicklung nach dem Eingriff beraten können. Bitte senden Sie uns die Informationen deswegen unbedingt auch dann zu, wenn Sie mit der postoperativen Entwicklung nicht zufrieden waren.

Die Daten werden streng vertraulich behandelt, sie bleiben im Klinikbesitz und werden pseudonymisiert.

Zur Wahl stehen

- 20,- Euro
- Ein T-Shirt mit dem Logo der Epileptologie Größe M/L/XL
- Eine Tasse mit dem Logo der Epileptologie

Herzlichen Dank im Voraus für Ihre Bemühungen!
Mit freundlichen Grüßen



Professor Dr. C.E. Elger, FRCP
(Direktor der Klinik)



Professor Dr. C. Helmstaedter
(Ltd. Neuropsychologe)

A2 Fragebogen zur Entwicklung nach Hemisphärektomie

Fragebogen zur Entwicklung von Patienten nach Hemisphärektomie

Falls Ihr Kind intelligenzgemindert (geistig behindert) ist, bitten wir Sie um die folgenden Angaben:

Benötigt Ihr Kind eine ständige Aufsicht?

- Ja
 Nein

Ist Ihr Kind aktuell selbständig hinsichtlich.....?

- | | | |
|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Ankleiden | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| Toilette | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| Körperpflege | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| Mobilität im häuslichen Bereich | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| Mobilität außer Haus | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| Benutzung öffentlicher Verkehrsmittel | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| Umgang mit Geld | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |

Kann Ihr Kind mehr als 10 Wörter lesen?

- Ja
 Nein

Kann Ihr Kind mehr als 10 Wörter schreiben?

- Ja
 Nein

Bis zu welcher Zahl kann Ihr Kind zählen : _____

Kann Ihr Kind einfache Rechnungen (z.B. $5 + 8$, $24 - 7$) durchführen

- Ja
 Nein

Kann Ihr Kind seine Adresse angeben (Postleitzahl nicht nötig)

- Ja
 Nein

Damit die Entwicklung nach der Operation besser beurteilt werden kann, werden zunächst einige allgemeine Fragen gestellt, die auch den Verlauf vor der Operation abbilden.

Vor der Operation

Zum Zeitpunkt der Operation

- ging mein Kind in den Kindergarten
 ging mein Kind zur Schule (bitte Schulart und Klassenstufe angeben):

-
- war mein Kind in Ausbildung
 war mein Kind berufstätig
 war mein Kind arbeitslos

- war mein Kind erwerbsunfähig
 Sonstiges: _____

Seine Intelligenz zum Zeitpunkt der Operation schätze ich ein als

- Überdurchschnittlich
 Durchschnittlich
 Leicht unterdurchschnittlich
 Deutlich unterdurchschnittlich
 Extrem unterdurchschnittlich

Nach der Operation

Hat sich die geistige Leistungsfähigkeit Ihres Kindes nach der Operation insgesamt

- leicht verbessert
 deutlich verbessert
 nicht geändert
 leicht verschlechtert
 deutlich verschlechtert

Gab es nach der Operation Verbesserungen in

- Gedächtnis
 Sprechen
 Verstehen
 Aufmerksamkeit (allgemeine Wachheit, Interesse/Neugier)
 Arbeitstempo
 Visuell-räumliche Leistungen (z.B. zeichnen, bauen, schreiben)
 Schulische Leistungen
 Allgemeine Intelligenz
 Sonstiges: _____
 Es gab keine Veränderungen

Gab es nach der Operation Verschlechterungen in

- Gedächtnis
 Sprechen
 Verstehen
 Aufmerksamkeit (allgemeine Wachheit, Interesse/Neugier)
 Arbeitstempo
 Visuell-räumliche Leistungen (z.B. zeichnen, bauen, schreiben)
 Schulische Leistungen
 Allgemeine Intelligenz
 Sonstiges: _____
 Es gab keine Veränderungen

Gab es nach der Operation einen Schulwechsel?

- Ja
 Nein

Wenn ja, bitte beschreiben: _____

Beschreiben Sie bitte die Anfallssituation seit der Operation bis heute:

Gab es nach der Operation Verbesserungen im Verhalten?

- Ja
 Nein

Wenn ja, bitte beschreiben:

Gab es nach der Operation Verschlechterungen im Verhalten?

- Ja
 Nein

Wenn ja, bitte beschreiben:

Ist Ihr Kind aktuell:

- Komplette anfallsfrei
 Nicht anfallsfrei, aber verglichen mit der präoperativen Situation deutlich gebessert
 Nicht anfallsfrei, aber verglichen mit der präoperativen Situation leicht gebessert
 Keine Änderung verglichen mit der präoperativen Situation

Bitte geben Sie an, welche Medikamente Ihr Kind nimmt (mit Dosierung):

Medikament 1: _____ Dosierung _____

Medikament 2: _____ Dosierung _____

Medikament 3: _____ Dosierung _____

Nun noch einige allgemeine Angaben zur Entwicklung

Schwangerschaft und Geburt

Gab es in der Schwangerschaft irgendwelche Auffälligkeiten?

- Ja
 Nein

War Ihr Kind eine Frühgeburt?

- Ja
 Nein

Wenn ja, bitte die Schwangerschaftswoche angeben : _____

Gab es bei der Geburt Komplikationen?

- Ja
 Nein

Wenn ja, welche _____

Frühkindliche Entwicklung

Gab es in den ersten drei Lebensjahren Verzögerungen in der motorischen Entwicklung (z.B. allein sitzen, stehen, gehen)

- Ja
 Nein

Wenn ja, bitte beschreiben

Gab es in den ersten drei Lebensjahren Verzögerungen in der Sprachentwicklung:

- Ja
 Nein

Wenn ja, bitte beschreiben

Gab es in den ersten drei Lebensjahren Verhaltensauffälligkeiten:

- Ja
 Nein

Wenn ja, bitte beschreiben

Falls es in den ersten drei Lebensjahren sonstige Auffälligkeiten in der Entwicklung

gab, bitte beschreiben:

Kindergarten

Hat Ihr Kind einen Kindergarten besucht?

- Ja
 Nein

Wenn ja:

- Regelkindergarten
- Integrativer Kindergarten
- Sonstiges: _____

Wurde im Kindergarten irgendwann eine Entwicklungsverzögerung festgestellt?

- Ja
- Nein

Wenn ja, bitte näher beschreiben:

Hat Ihr Kind während der ersten 5 Lebensjahre eine Förderung erhalten?

- Heilpädagogische Förderung
- Sonderpädagogische Förderung
- Logopädie
- Ergotherapie
- Krankengymnastik
- Psychomotorik (Motopädie)
- Sonstiges: _____
- Keine

Wenn ja, bitte beschreiben Sie den Behandlungsgrund:

Grundschule

Mit wie vielen Jahren kam Ihr Kind in die Schule?

In welche Schule ging Ihr Kind?

- Grundschule
 - als Integrationskind in die integrative Grundschule
 - Sprachheilschule
 - Waldorfschule
 - Schule für Lernbehinderte
 - Schule für Körperbehinderte
 - Schule für Geistig Behinderte
 - Sonstiges (bitte beschreiben): _____
- _____

Wie waren im Durchschnitt die schulischen Leistungen Ihres Kindes?

- Sehr gut
- Gut
- Befriedigend
- Ausreichend
- Mangelhaft

Gab es Fächer, in denen Ihr Kind besonders gut war (bitte beschreiben):

Gab es Fächer, in denen Ihr Kind besonders schlecht war (bitte beschreiben):

Wurde bei Ihrem Kind irgendwann eine Lernschwierigkeit festgestellt?

- Lese-Rechtschreibschwäche (Legasthenie)
 - Rechenschwäche (Dyskalkulie)
 - Sonstiges (bitte beschreiben):
-

Hat Ihr Kind im Grundschulalter eine besondere Förderung erhalten?

- Lesetraining
 - Rechtschreibtherapie
 - Dyskalkulietherapie
 - Logopädie
 - Ergotherapie
 - Sonstiges (bitte beschreiben):
-

Weiterführende Schule

Auf welche Schule ging Ihr Kind nach der Grundschule?

- Gymnasium
 - Realschule
 - Hauptschule
 - Sprachheilschule
 - Waldorfschule
 - Lernbehindertenschule
 - Schule für Körperbehinderte
 - Schule für Geistig Behinderte
 - Sonstiges (bitte beschreiben):
-

Wie waren im Durchschnitt die schulischen Leistungen Ihres Kindes?

- Sehr gut
- Gut
- Befriedigend
- Ausreichend
- Mangelhaft

In welchem Fach war Ihr Kind besonders gut (bitte beschreiben):

In welchem Fach war Ihr Kind besonders schlecht (bitte beschreiben):

Welchen Schulabschluss hat Ihr Kind:

- Keinen
- Sonderschulabschluss
- Hauptschulabschluss (Berufsschulreife)
- Qualifizierender Hauptschulabschluss
- Realschulabschluss (mittlere Reife, Fachoberschulreife, Sekundarabschluss)
- Abitur
- Studium
- Sonstiges

Hat Ihr Kind irgendwann in der Schule eine Klasse wiederholt?

- Ja
- Nein

Wenn ja, bitte geben Sie an, welche Klasse(n) Ihr Kind wiederholt hat und den Grund dafür:

Hat Ihr Kind eine Berufsausbildung gemacht?

- Ja
- Nein

Wenn ja, bitte näher beschreiben:

Ist Ihr Kind aktuell berufstätig?

- Ja
- Nein

Wenn ja, in welchem Beruf?

Sein Bruttoeinkommen liegt:

- Unter 400 Euro
- Zwischen 401 und 800 Euro
- Zwischen 801 und 1200 Euro
- Zwischen 1201 und 1600 Euro
- Zwischen 1601 und 2000 Euro
- Zwischen 2001 und 2400 Euro
- Über 2400 Euro

Wie wohnt Ihr Kind aktuell?

- Im eigenen Haushalt

- Bei den Eltern
 In einer (nicht betreuten)Wohngemeinschaft
 In einer Betreuungseinrichtung (Heim, betreutes Wohnen, etc.):
-

Ist Ihr Kind

- In einer Partnerschaft
 Verheiratet
 Ledig

Allgemein:

Hat Ihr Kind aktuell eine motorische Behinderung (z.B. Hemiparese)?

- Ja
 Nein

Wenn ja, bitte beschreiben Sie worum es sich handelt:

Hat Ihr Kind aktuell eine Einschränkung seiner Sehwahrnehmung (z.B. Hemianopsie, Quadrantenanopsie, Farbenblindheit, u.ä.)

- Ja
 Nein

Wenn ja, bitte beschreiben: _____

Hat Ihr Kind aktuell eine Einschränkung beim Hören (z.B. Schwerhörigkeit, Taubheit, u.ä.)

- Ja
 Nein

Wenn ja, bitte beschreiben: _____

War Ihr Kind irgendwann in psychiatrischer Behandlung?

Wenn ja, wann und weshalb: _____

War Ihr Kind irgendwann in psychotherapeutischer Behandlung?

Wenn ja, wann und weshalb: _____

Wurde bei Ihrem Kind irgendwann eine Verhaltensstörung diagnostiziert?

- Aufmerksamkeitsdefizit (ADS, ADHS, HKS, ADHD)
 Störung des Sozialverhaltens (z.B. Oppositionelle Störung, dissoziales Verhalten)
 Psychosomatische Störung
 Autismus (Tiefgreifende Entwicklungsstörung)
 Depression
 Angststörung (z.B. Trennungsangst, Phobie, Schulangst, generalisierte Angststörung)
 Sucht
 Schlafstörung
 Tic-Störung
 Sonstiges: _____

Wenn ja, bitte näher beschreiben:

Wann wurde die Diagnose der Verhaltensstörung gestellt?

Wie schätzen Sie aktuell die Intelligenz Ihres Kindes ein:

- Überdurchschnittlich
- Durchschnittlich
- Leicht unterdurchschnittlich
- Deutlich unterdurchschnittlich
- Extrem unterdurchschnittlich

Noch einige Fragen zu den Eltern:

Welchen Bildungsabschluss hat die Mutter?

- Keinen
- Sonderschulabschluss
- Hauptschulabschluss (Berufsschulreife)
- Qualifizierender Hauptschulabschluss
- Realschulabschluss (mittlere Reife, Fachoberschulreife, Sekundarabschluss)
- Abitur
- Studium
- Sonstiges: _____

Welchen Bildungsabschluss hat der Vater?

- Keinen
- Sonderschulabschluss
- Hauptschulabschluss (Berufsschulreife)
- Qualifizierender Hauptschulabschluss
- Realschulabschluss (mittlere Reife, Fachoberschulreife, Sekundarabschluss)
- Abitur
- Studium
- Sonstiges: _____

Herzlichen Dank für Ihre Mühe!!! 😊

A3 Detaillierte Statistik und Einzelgruppenvergleiche

Tabelle 7: Statistik deskriptive Charakteristika. Ätiologie (erworben / entwicklungsbedingt / progredient), Ätiologie erworben (erworben / nicht erworben), Ätiologie entwicklungsbedingt (entwicklungsbedingt / nicht entwicklungsbedingt), Ätiologie progredient (progredient / nicht progredient); N = Anzahl; J = Jahre; ns nicht signifikant, * signifikant ($p < 0,05$), ** hoch signifikant ($p < 0,01$), *** sehr hoch signifikant ($p < 0,001$).

	F - S	F - M	M - S	Gesamt
Geschlecht (N=61)	ns	ns	ns	ns
asymptotisch	0,621	0,613	1,000	0,849
exakt	0,751	0,756	1,000	0,853
Fisher	0,751	0,756	1,000	0,853
λ^2	0,244	0,256	0,000	0,327
Zellen mit erwarteter Anzahl < 5	0	0	0	0
Aktuelles Alter (N=61)	***	**	***	***
asymptotisch	0,000	0,005	0,000	0,000
exakt	0,000	-	-	-
Kruskal-Wallis	28,500	7,826	28,775	42,117
Mann-Whitney-U	380,000	316,000	433,000	-
Alter bei Beginn der Epilepsie (N=59)	**	**	ns	**
asymptotisch	0,001	0,009	0,140	0,002
exakt	0,001	0,011	0,149	-
Kruskal-Wallis	10,801	6,757	2,175	12,860
Mann-Whitney-U	304,000	279,500	254,000	-
Dauer der Epilepsie (N=59)	***	***	***	***
asymptotisch	0,000	0,000	0,000	0,000
exakt	0,000	0,000	0,000	-
Kruskal-Wallis	28,503	22,816	23,974	46,473
Mann-Whitney-U	380,000	360,000	381,000	-
Follow-up Intervall (N=61)	ns	ns	ns	ns
asymptotisch	0,261	0,229	0,940	0,408
exakt	0,270	-	-	-
Kruskal-Wallis	1,263	1,446	0,006	1,795
Mann-Whitney-U	150,000	163,000	217,000	-
Operationsseite (N=61)	ns	ns	ns	ns
asymptotisch	0,882	0,678	0,789	0,914
exakt	1,000	0,758	1,000	0,948
Fisher	1,000	0,758	1,000	0,948
λ^2	0,022	0,173	0,072	0,179
Zellen mit erwarteter Anzahl < 5	0	0	0	0
Chirurgische Technik (N=61)	ns	ns	ns	ns
asymptotisch	0,705	0,782	0,824	0,892
exakt	0,681	0,831	0,878	0,907
Fisher	0,681	0,831	0,978	0,906
λ^2	1,400	1,078	0,907	2,280
Zellen mit erwarteter Anzahl < 5	6 (75 %)	6 (75 %)	6 (75 %)	9 (75 %)
Inkomplette Diskonnektion (N=61)	ns	ns	ns	ns
asymptotisch	0,517	0,463	0,789	0,700
exakt	0,605	0,588	1,000	0,680
Fisher	0,605	0,588	1,000	0,680
λ^2	0,419	0,538	0,072	0,713
Zellen mit erwarteter Anzahl < 5	2 (50 %)	2 (50 %)	2 (50 %)	3 (50 %)

	F - S	F - M	M - S	Gesamt
Ätiologie (N=58)	ns	ns	ns	ns
asymptotisch	0,090	0,090	0,962	0,142
exakt	0,109	0,095	1,000	0,146
Fisher	0,109	0,095	1,000	0,165
λ^2	4,810	4,818	0,078	6,878
Zellen mit erwarteter Anzahl < 5	4 (67 %)	4 (67 %)	4 (67 %)	6 (67 %)
Ätiologie erworben (N=58)	*	*	ns	ns
asymptotisch	0,033	0,041	0,873	0,050
exakt	0,049	0,057	1,000	0,050
Fisher	0,049	0,057	1,000	0,056
λ^2	4,560	4,174	0,025	5,978
Zellen mit erwarteter Anzahl < 5	0	0	0	0
Ätiologie entwicklungsbedingt (N=58)	ns	ns	ns	ns
asymptotisch	0,092	0,066	0,916	0,093
exakt	0,124	0,112	1,000	0,100
Fisher	0,124	0,112	1,000	0,112
λ^2	2,837	3,370	0,011	4,744
Zellen mit erwarteter Anzahl < 5	2 (50 %)	2 (50 %)	2 (50 %)	3 (50 %)
Ätiologie progredient (N=58)	ns	ns	ns	ns
asymptotisch	0,376	0,519	0,787	0,649
exakt	0,447	0,706	1,000	0,717
Fisher	0,447	0,706	1,000	0,717
λ^2	0,784	0,416	0,073	0,864
Zellen mit erwarteter Anzahl < 5	2 (50%)	2 (50%)	2 (50%)	3 (50%)
Auffälligkeiten Schwangerschaft (N=58)	ns	ns	ns	ns
asymptotisch	0,290	0,946	0,316	0,538
exakt	0,604	1,000	0,605	0,680
Fisher	0,604	1,000	0,605	0,680
λ^2	1,118	0,005	1,004	1,239
Zellen mit erwarteter Anzahl < 5	2 (50%)	2 (50%)	2 (50%)	3 (50%)
Frühgeburt (N=58)	ns	ns	ns	ns
asymptotisch	0,071	0,267	0,323	0,145
exakt	0,230	0,342	1,000	0,208
Fisher	0,230	0,342	1,000	0,208
λ^2	3,257	1,232	0,975	3,860
Zellen mit erwarteter Anzahl < 5	2 (50%)	2 (50%)	2 (50%)	3 (50%)
Geburtskomplikationen (N=56)	ns	ns	ns	ns
asymptotisch	0,072	0,165	0,603	0,175
exakt	0,094	0,204	0,743	0,191
Fisher	0,094	0,204	0,743	0,191
λ^2	3,243	1,931	0,271	3,489
Zellen mit erwarteter Anzahl < 5	0	0	0	0
Motorische Retardierung \leq 3 J (N=59)	*	*	ns	ns
asymptotisch	0,027	0,044	0,076	0,069
exakt	0,062	0,069	1,000	0,071
Fisher	0,062	0,069	1,000	0,071
λ^2	4,886	4,043	0,067	5,354
Zellen mit erwarteter Anzahl < 5	0	1 (25%)	0	0

	F - S	F - M	M - S	Gesamt
Sprachliche Retardierung ≤ 3 J (N=59)	***	**	ns	***
asymptotisch	0,000	0,003	0,184	0,000
exakt	0,000	0,004	0,216	0,000
Fisher	0,000	0,004	0,216	0,000
λ^2	16,286	8,976	1,766	16,355
Zellen mit erwarteter Anzahl < 5	0	0	0	0
Verhaltensauffälligkeiten ≤ 3 J (N=53)	ns	ns	ns	ns
asymptotisch	0,783	0,891	0,873	0,962
exakt	1,000	1,000	1,000	1,000
Fisher	1,000	1,000	1,000	1,000
λ^2	0,076	0,019	0,025	0,077
Zellen mit erwarteter Anzahl < 5	1 (25%)	1 (25%)	0	1 (17%)
Entwicklungsverzögerung im Kindergarten (N=49)	**	ns	*	*
asymptotisch	0,008	0,691	0,016	0,020
exakt	0,012	0,752	0,033	0,020
Fisher	0,012	0,752	0,033	0,019
λ^2	7,036	0,158	5,783	7,856
Zellen mit erwarteter Anzahl < 5	0	0	0	0
Fördermaßnahmen frühe Kindheit (N=59)	***	**	**	***
asymptotisch	0,000	0,001	0,005	0,000
exakt	0,000	-	-	-
Kruskal-Wallis	19,598	10,382	8,000	24,573
Mann-Whitney-U	35,00	88,50	110,50	-
Fördermaßnahmen Grundschule (N=52)	*	ns	ns	*
asymptotisch	0,017	0,126	0,114	0,034
exakt	0,021	0,152	0,135	-
Kruskal-Wallis	5,740	2,346	2,503	6,784
Mann-Whitney-U	61,00	129,00	102,50	-

Tabelle 8: Statistik medizinische Ergebnisse. ^a zweistufige Skalierung: Aktueller Anfallsstatus (anfallsfrei / nicht anfallsfrei); AED Antiepileptische Medikation; N = Anzahl; ns nicht signifikant, * signifikant ($p < 0,05$), ** hoch signifikant ($p < 0,01$), *** sehr hoch signifikant ($p < 0,001$).

	F - S	F - M	M - S	Gesamt
Aktueller Anfallsstatus (N=61)	*	ns	ns	ns
asymptotisch	0,035	0,177	0,382	0,111
exakt	0,065	0,249	0,515	0,100
Fisher	0,065	0,249	0,515	0,100
λ^2	4,439	1,821	0,764	4,394
Zellen mit erwarteter Anzahl < 5	1 (25 %)	2 (50 %)	0	1 (17 %)
AED vollständig abgesetzt (N=61)	*	ns	ns	ns
asymptotisch	0,034	0,699	0,067	0,066
exakt	0,054	0,744	0,120	0,067
Fisher	0,054	0,744	0,120	0,071
λ^2	4,496	0,149	3,356	5,449
Zellen mit erwarteter Anzahl < 5	0	0	0	0
Anzahl AED (N=61)	*	ns	ns	ns
asymptotisch	0,028	0,636	0,081	0,058
Exakt	0,047	-	-	-
Kruskal-Wallis	4,848	0,224	3,054	5,686
Mann-Whitney-U	260,50	263,50	283,00	-
Aktuelle motorische Behinderung (N=61)	ns	ns	ns	ns
asymptotisch	0,323	-	0,288	0,353
exakt	1,000	-	0,476	0,639
Fisher	1,000	-	0,476	0,639
λ^2	,975	-	1,127	2,084
Zellen mit erwarteter Anzahl < 5	2 (50 %)	-	2 (50 %)	3 (50 %)
Aktuelle visuelle Einschränkung (N=60)	ns	ns	ns	ns
asymptotisch	0,113	0,835	0,153	0,197
exakt	0,176	1,000	0,197	0,215
Fisher	0,176	1,000	0,197	0,227
λ^2	2,514	,043	2,046	3,250
Zellen mit erwarteter Anzahl < 5	0	2 (50 %)	0	0
Aktuelle auditorische Einschränkung (N=61)	ns	ns	ns	ns
asymptotisch	,970	0,276	0,288	0,558
exakt	1,000	0,463	0,476	0,531
Fisher	1,000	0,463	0,476	0,531
λ^2	0,001	1,187	1,127	1,169
Zellen mit erwarteter Anzahl < 5	2 (50 %)	2 (50 %)	2 (50 %)	3 (50 %)

Tabelle 9: Statistik kognitiv-behaviorale Ergebnisse. ^a dreistufige Skalierung: Intelligenz (durchschnittlich od. überdurchschnittlich / leicht unterdurchschnittlich / deutlich od. extrem unterdurchschnittlich), Veränderung der Intelligenz (besser / unverändert / schlechter); ^b zweistufige Skalierung: Aktuell durchschnittliche Intelligenz (durchschnittlich / nicht durchschnittlich), Intellektuelle Verbesserung (besser/unverändert od. schlechter), intellektuelle Verschlechterung (schlechter / unverändert od. besser); ^c Abgeleitet von Veränderung der Intelligenz; N = Anzahl; ns nicht signifikant, * signifikant ($p < 0,05$), ** hoch signifikant ($p < 0,01$), *** sehr hoch signifikant ($p < 0,001$).

	F - S	F - M	M - S	Gesamt
Präoperative Intelligenz (N=57)^a	*	ns	*	*
asymptotisch	0,017	0,944	0,022	0,033
exakt	0,019	1,000	0,023	0,031
Fisher	0,021	1,000	0,023	0,032
λ^2	8,120	,116	7,669	10,46
Zellen mit erwarteter Anzahl < 5	2 (33 %)	4 (67 %)	1 (17 %)	4 (44 %)
Aktuelle Intelligenz (N=58)^a	**	ns	ns	*
asymptotisch	0,002	0,085	0,265	0,011
exakt	0,002	0,098	0,287	0,010
Fisher	0,001	0,098	0,287	0,009
λ^2	12,764	4,942	2,653	13,013
Zellen mit erwarteter Anzahl < 5	0	2 (33 %)	1 (17 %)	0
Aktuell durchschnittliche Intelligenz (N=58)^b	**	(*)	ns	**
asymptotisch	0,001	0,044	0,151	0,006
exakt	0,003	0,091	0,200	0,005
Fisher	0,003	0,091	0,200	0,004
λ^2	10,364	2,048	2,063	10,295
Zellen mit erwarteter Anzahl < 5	0 (0 %)	2 (50 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Veränderung der Intelligenz (N=55)	*	ns	*	(*)
asymptotisch	0,024	0,749	0,035	0,050
exakt	0,016	0,809	0,029	0,045
Fisher	0,016	0,809	0,029	0,039
λ^2	7,473	0,578	6,681	9,504
Zellen mit erwarteter Anzahl < 5	2 (33 %)	2 (33 %)	2 (33 %)	3 (33 %)
Intellektuelle Verbesserung (N=55)^{b, c}	ns	ns	ns	ns
asymptotisch	0,150	0,709	0,060	0,153
exakt	0,273	0,749	0,096	0,164
Fisher	0,273	0,749	0,096	0,144
λ^2	2,076	0,139	3,548	3,756
Zellen mit erwarteter Anzahl < 5	0	0	0	0
Intellektuelle Verschlechterung (N=55)^{b, c}	(*)	ns	ns	ns
asymptotisch	0,048	0,451	0,157	0,155
exakt	0,086	0,637	0,487	0,176
Fisher	0,086	0,637	0,487	0,176
λ^2	3,896	0,569	2,093	3,726
Zellen mit erwarteter Anzahl < 5	2 (50 %)	2 (50 %)	2 (50 %)	3 (50 %)
Verbesserte kognitive Domänen (N=58)	*	ns	**	*
asymptotisch	0,044	0,219	0,009	0,016
exakt	0,047	-	-	-
Kruskal-Wallis	4,053	1,508	6,805	8,213
Mann-Whitney-U	119,50	255,50	117,50	-

	F - S	F - M	M - S	Gesamt
Verschlechterte kognitive Domänen (N=57)	ns	ns	ns	ns
asymptotisch	0,128	0,211	0,819	0,306
exakt	0,257	0,373	0,862	-
Kruskal-Wallis	2,322	1,563	0,052	2,366
Mann-Whitney-U	207,50	199,50	207,00	-
Besserung des Verhaltens (N=58)	ns	*	ns	*
asymptotisch	0,095	0,013	0,435	0,040
exakt	0,181	0,024	0,509	0,041
Fisher	0,181	0,024	0,509	0,041
λ^2	2,786	6,208	0,609	6,454
Zellen mit erwarteter Anzahl < 5	0	0	0	0
Verschlechterung des Verhaltens (N=58)	ns	ns	ns	ns
asymptotisch	0,310	0,272	-	0,330
exakt	1,000	0,459	-	0,630
Fisher	1,000	0,459	-	0,630
λ^2	1,030	1,209	-	2,218
Zellen mit erwarteter Anzahl < 5	2 (50 %)	2 (50 %)	-	3 (50 %)

Tabelle 10: Statistik psychosoziale Ergebnisse. ^a dreistufige Skalierung: Berufstätigkeit (Erwerbstätig / geschützte Beschäftigung / keine Beschäftigung, Schulabschluss (Regelschulabschluss / Förderschulabschluss / kein Abschluss); ^b zweistufige Skalierung: Regelgrundschule (Grundschule od. Waldorfschule / andere Schularten), Regelschule weiterführend (Gymnasium od. Realschule od. Hauptschule od. Waldorfschule / andere Schularten), Regelschulabschluss (Regelschulabschluss / Förderschulabschluss od. kein Abschluss), Unabhängiges Wohnen (eigener Haushalt od. nicht betreute Wohngemeinschaft / andere Wohnform), Beziehungsstatus (verheiratet od. Beziehung / alleinstehend); ^c im Schulalter operiert (6 - 20 Jahre, N=30, F/M/S: 4/22/4); ^d ≥16 Jahre zum Untersuchungszeitpunkt (N=40, F/M/S: 7/14/20); ^e ≥19 Jahre zum Untersuchungszeitpunkt (N=35, F/M/S: 5/10/20); ns nicht signifikant, * signifikant ($p < 0,05$), ** hoch signifikant ($p < 0,01$), *** sehr hoch signifikant ($p < 0,001$).

	F - S	F - M	M - S	Gesamt
Selbstständigkeit (Domänen) (N=41)	ns	ns	ns	ns
asymptotisch	0,208	0,952	0,285	0,418
exakt	0,226	0,953	0,313	-
Kruskal-Wallis	1,585	0,004	1,145	1,745
Mann-Whitney-U	116,00	118,50	82,00	-
Regelkindergarten (N=56)	***	*	ns	**
asymptotisch	0,000	0,014	0,093	0,001
exakt	0,000	0,019	0,167	0,001
Fisher	0,000	0,019	0,167	0,001
λ^2	14,002	6,008	2,824	13,950
Zellen mit erwarteter Anzahl < 5	0	0	0	0
Regelgrundschule (N=60)^b	***	*	ns	**
asymptotisch	0,000	0,014	0,130	0,002
exakt	0,000	0,023	0,204	0,002
Fisher	0,000	0,023	0,204	0,001
λ^2	12,776	6,070	2,295	12,608
Zellen mit erwarteter Anzahl < 5	1 (25 %)	2 (50 %)	0	1 (17 %)
Schulleistungen Grundschule (N=45)	*	ns	ns	ns
asymptotisch	0,034	0,064	0,720	0,073
exakt	0,055	0,089	0,772	-
Kruskal-Wallis	4,500	3,433	0,128	5,228
Mann-Whitney-U	56,00	53,50	135,00	-
Schulleistungen verbessert (N=30)^c	ns	ns	ns	ns
asymptotisch	0,446	0,446	1,000	0,600
exakt	0,614	0,614	1,000	0,591
Fisher	0,614	0,614	1,000	0,591
λ^2	5,80	5,80	0,000	1,023
Zellen mit erwarteter Anzahl < 5	2 (50 %)	2 (50 %)	4 (100 %)	4 (67 %)
Regelschule weiterführend (N=40)^{b, d}	**	ns	ns	*
asymptotisch	0,008	0,070	0,208	0,026
exakt	0,021	0,123	0,296	0,028
Fisher	0,010	0,123	0,296	0,022
λ^2	7,025	3,281	1,588	7,309
Zellen mit erwarteter Anzahl < 5	2 (50 %)	2 (50 %)	0	2 (33 %)
Schulleistungen weiterführend (N=33)^d	ns	ns	ns	ns
asymptotisch	0,078	0,068	0,696	0,140
exakt	0,120	0,090	0,746	-
Kruskal-Wallis	3,116	3,340	0,153	3,930
Mann-Whitney-U	22,00	12,50	101,00	-

	F - S	F - M	M - S	Gesamt
Schulabschluss (N=40) ^{a, d}	**	ns	ns	*
asymptotisch	0,006	0,070	0,172	0,015
exakt	0,002	0,123	0,209	0,013
Fisher	0,002	0,123	0,167	0,011
λ^2	10,371	3,281	3,522	12,351
Zellen mit erwarteter Anzahl < 5	4 (67 %)	2 (50 %)	4 (67 %)	6 (67 %)
Regelschulabschluss (N=40) ^{b, d}	**	ns	ns	**
asymptotisch	0,002	0,102	0,062	0,005
exakt	0,005	0,099	0,085	0,004
Fisher	0,005	0,099	0,085	0,004
λ^2	9,579	4,571	3,478	10,426
Zellen mit erwarteter Anzahl < 5	2 (50 %)	5 (83 %)	0	2 (33 %)
Berufsausbildung (N=33) ^e	ns	ns	*	ns
asymptotisch	0,364	0,164	0,021	0,060
exakt	0,615	0,357	0,029	0,062
Fisher	0,615	0,357	0,029	0,049
λ^2	0,825	1,938	5,305	5,616
Zellen mit erwarteter Anzahl < 5	2 (50 %)	3 (75 %)	1 (25 %)	3 (50 %)
Berufstätigkeit (N=33) ^{a, e}	ns	*	ns	*
asymptotisch	0,125	0,031	0,093	0,028
exakt	0,168	0,021	0,121	0,024
Fisher	0,219	0,021	0,138	0,046
λ^2	4,167	6,964	4,744	10,849
Zellen mit erwarteter Anzahl < 5	5 (83 %)	6 (100 %)	3 (50 %)	7 (78 %)
Bruttoeinkommen > 400€ (N=33) ^e	ns	ns	ns	ns
asymptotisch	0,119	0,411	0,234	0,177
exakt	0,274	1,000	0,371	0,261
Fisher	0,274	1,000	0,371	0,261
λ^2	2,431	0,677	1,418	3,461
Zellen mit erwarteter Anzahl < 5	2 (50 %)	3 (75 %)	1 (25 %)	4 (67 %)
Unabhängiges Wohnen (N=34) ^{b, e}	(*)	ns	*	*
asymptotisch	0,028	0,334	0,038	0,023
exakt	0,093	0,560	0,058	0,021
Fisher	0,093	1,00	0,058	0,025
λ^2	4,800	0,933	4,286	7,577
Zellen mit erwarteter Anzahl < 5	2 (50 %)	1 (75 %)	1 (25 %)	3 (50 %)
Beziehungsstatus (N=35) ^{b, e}	ns	ns	ns	ns
asymptotisch	0,211	0,283	0,093	0,458
exakt	0,544	0,524	0,121	0,621
Fisher	0,544	0,524	0,138	0,723
λ^2	1,563	1,154	4,744	1,563
Zellen mit erwarteter Anzahl < 5	3 (75 %)	3 (75 %)	3 (50 %)	4 (67 %)
Lesen > 10 Wörter (N=40)	ns	ns	ns	ns
asymptotisch	0,334	0,925	0,311	0,558
exakt	0,418	1,000	0,400	0,644
Fisher	0,418	1,000	0,400	0,644
λ^2	0,934	0,009	1,028	1,166
Zellen mit erwarteter Anzahl < 5	1 (25 %)	0	2 (50 %)	1 (17 %)

	F - S	F - M	M - S	Gesamt
Schreiben > 10 Wörter (N=41)	ns	ns	ns	ns
asymptotisch	0,334	0,755	0,231	0,480
exakt	0,418	1,000	0,389	0,555
Fisher	0,418	1,000	0,389	0,555
λ^2	0,934	0,098	1,434	1,469
Zellen mit erwarteter Anzahl < 5	1 (25 %)	0	1 (25 %)	1 (17 %)
Zählen bis... (N=32)	ns	ns	ns	ns
asymptotisch	0,058	0,228	0,062	0,075
exakt	0,066	0,236	0,064	-
Kruskal-Wallis	3,595	1,455	3,480	5,173
Mann-Whitney-U	59,000	114,500	47,500	-
Einfache Rechnungen (N=40)	ns	ns	ns	ns
asymptotisch	0,114	0,492	0,311	0,286
exakt	0,202	0,723	0,400	0,301
Fisher	0,202	0,723	0,400	0,301
λ^2	2,493	0,473	1,028	2,502
Zellen mit erwarteter Anzahl < 5	2 (50 %)	0	2 (50 %)	2 (33 %)
Adresse (N=40)	ns	ns	ns	ns
asymptotisch	0,918	0,570	0,572	0,787
exakt	1,000	0,654	1,000	0,862
Fisher	1,000	0,654	1,000	0,862
λ^2	0,011	0,322	0,320	0,479
Zellen mit erwarteter Anzahl < 5	2 (50 %)	2 (50 %)	2 (50 %)	3 (50 %)
Ständige Aufsicht (N=43)	ns	ns	ns	ns
asymptotisch	0,454	0,692	0,294	0,577
exakt	0,669	0,731	0,402	0,591
Fisher	0,669	0,731	0,402	0,591
λ^2	0,560	0,157	1,103	1,101
Zellen mit erwarteter Anzahl < 5	1 (25 %)	0	2 (50 %)	2 (33 %)
Psychiatrische Behandlung (N=57)	ns	ns	ns	ns
asymptotisch	0,289	0,506	0,643	0,545
exakt	0,603	0,647	1,000	0,663
Fisher	0,603	0,647	1,000	0,663
λ^2	1,125	0,442	0,215	1,215
Zellen mit erwarteter Anzahl < 5	2 (50 %)	2 (50 %)	2 (50 %)	3 (50 %)
Psychotherapeutische Behandlung (N=57)	ns	ns	ns	ns
asymptotisch	0,371	0,907	0,303	0,563
exakt	0,658	1,000	0,418	0,697
Fisher	0,658	1,000	0,418	0,697
λ^2	0,800	0,014	1,061	1,148
Zellen mit erwarteter Anzahl < 5	2 (50 %)	2 (50 %)	2 (50 %)	3 (50 %)