

Prächirurgische Diagnostik und  
chirurgische Epilepsitherapie bei  
Patienten mit MRT-negativen fokalen Epilepsien

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

Miriam Szinay  
aus Porz am Rhein

2009

Angefertigt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. Christian Bien
2. Gutachter: Prof. Dr. Johannes Schramm

Tag der Mündlichen Prüfung: 28.09.2009

Aus der Universitätsklinik für Epileptologie des Universitätsklinikums Bonn  
Direktor: Prof. Dr. Christian Erich Elger

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>Abbildungs- und Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>7</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>8</b>
1.1 Definition .....	8
1.2 Grundlagen der Behandlung.....	8
1.3 Fragestellung und Ziel dieser Arbeit .....	9
<b>2 Patienten und Methoden</b> .....	<b>10</b>
2.1 Auswahl der Patienten .....	10
2.2 Datenerhebung .....	11
2.2.1 Patientenkollektiv .....	11
2.2.2 Magnetresonanztomografie (MRT) .....	11
2.3 Die Akquisition der klinischen und paraklinischen Daten.....	12
2.3.1 Histopathologische Analyse .....	13
2.3.2 Statistische Tests.....	13
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>14</b>
3.1 Prächirurgische Abklärung.....	14
3.2 Befunde der prächirurgischen Diagnostik bei den später operierten Patienten.....	16
3.3 Operatives Vorgehen .....	16
3.4 Histopathologie .....	17
3.5 Outcome .....	18
3.6 Ergebnisse der Re-Evaluation der präoperativ angefertigten MRT-Bilder.....	19
<b>4 Diskussion</b> .....	<b>21</b>
<b>5 Zusammenfassung</b> .....	<b>31</b>

<b>Anhang A: Ablauf der prächirurgischen Epilepsiediagnostik und operativen Epilepsietherapie am Universitätsklinikum Bonn</b> .....	<b>32</b>
A.1 Ziele der prächirurgischen Diagnostik und der operativen Epilepsietherapie .....	32
A.2 Voraussetzungen und Indikationen der epilepsiechirurgischen Diagnostik .....	33
A.3 Die nicht-invasive Phase.....	33
A.3.1 Anamnese.....	33
A.3.1.1 Anfallsanamnese und Semiologie.....	34
A.3.1.2 Pharmakotherapie.....	34
A.3.1.3 Potenziell epilepsierelevante Erkrankungen .....	34
A.3.1.4 Nicht-epileptische Anfälle.....	35
A.3.1.5 Familienanamnese.....	35
A.3.2 Neurologische und psychische Untersuchung.....	35
A.3.3 Internistische Untersuchung .....	36
A.3.4 Oberflächen-EEG.....	36
A.3.5 Magnetresonanztomografie (MRT) .....	36
A.3.6 Neuropsychologische Lokalisationsdiagnostik.....	37
A.3.7 Simultane Video-EEG-Doppelbilddarstellung (SDA).....	37
A.3.8 18-F-Flouro-Desoxy-Glukose-Positronen-Emissionstomografie (FDG-PET) .....	38
A.3.9 Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT).....	38
A.3.10 Subtraction ictal SPECT co-registered to MRI (SISCOM) .....	39
A.3.11 Funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT).....	39
A.3.12 Intrakarotidaler Amobarbitaltest (IAT) oder Wada-Test .....	40
A.4 Invasive Phase.....	41
A.4.1 Elektroden-Implantation .....	41
A.4.2 Anfallsaufzeichnung mit intrakraniellen Elektroden .....	41
A.4.3 Elektrostimulation.....	42
A.4.4 „Akute“ Elektrokortikografie (ECoG) .....	42

A.5 Operation .....	43
A.5.1 Kurative epilepsiechirurgische Eingriffe .....	43
A.5.1.1 Erweiterte Läsionektomie.....	43
A.5.1.2 Selektive Amygdala-Hippokampektomie.....	43
A.5.1.3 Topektomie .....	44
A.5.1.4 Lobektomie .....	44
A.5.1.5 Funktionelle Hemisphärektomie oder hemisphärielle Deafferentierung..	44
A.5.2 Palliative epilepsiechirurgische Eingriffe .....	45
A.5.2.1 Kallosotomie .....	45
A.5.2.2 Multiple subpiale Transsektionen (MST).....	45
A.6 Postoperative Phase .....	45
<b>Anhang B: Fallbeschreibungen .....</b>	<b>47</b>
<b>Anhang C: Übersicht über die individuellen Ergebnisse der präoperativen Untersuchungen, Operationen und Verläufe der operierten und der nicht operierten Patienten mit unauffälliger MRT.....</b>	<b>69</b>
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>70</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>77</b>
<b>Lebenslauf .....</b>	<b>78</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AHS = Ammonshornsklerose

AMTLR = anteromediale Temporallappenresektion

BOLD = Blood Oxygen Level Dependent

EEG = Elektroenzephalogramm

ECoG = Elektrokortikografie

FCD = Fokale kortikale Dysplasie (Einordnung in Typen nach Palmini und Lüders)

FDG-PET = 18-F-Fluordeoxyglukose-Positronen-Emissionstomografie

FE = Funktionseinheit

FLAIR = Fluid Attenuated Inversion Recovery

fMRT = funktionelle Magnetresonanztomografie

GWDS = Grau-Weiß-Differenzierungsstörung

ILAE = International League Against Epilepsy

LAFa = Low Amplitude Fast Activity

MRT = Magnetresonanztomografie

MST = multiple subpiale Transsektionen

n.s. = nicht signifikant

PET = Positronen-Emissionstomografie

SAH = selektive Amygdala-Hippokampektomie

SDA = simultane Video-EEG-Doppelbildaufzeichnung

SPECT = Single Photon Emission Computed Tomography

SISCOM = Subtraction ictal SPECT co-registered to MRI

TBAL = temporo-basal anterior links

TE = Topektomie

TL = temporo-lateral

TLL = temporo-lateral links

TLR = temporo-lateral rechts

TTLR = Tailored Temporal Lobe Resection

VNS = Vagusnervstimulator

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Entwicklung der Anzahl der Patienten mit nicht-läsioneller Epilepsie in Relation zur Gesamtzahl der prächirurgisch abgeklärten Patienten, bezogen auf den untersuchten Zeitraum.....	14
Abbildung 2:	Anteil der pro Jahr am Bonner Zentrum operierten Patienten aus der jeweiligen Jahreshkohorte der als nicht-läsionell eingestuften Patienten. Angaben in Prozent.....	22
Abbildung 3:	Histopathologisch festgestellte fokale Läsionen, die auf dem präoperativ angefertigten MRT-Bild übersehen wurden.....	25
Abbildung 4:	MRT-Diagnosen von anterioren temporalen Veränderungen mit unterschiedlichen histopathologischen Substraten.....	28

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Patientendaten zur prächirurgischen Evaluation. Werte sind angegeben als Mittelwert (Standardabweichung, Bereich) oder als Angaben in Prozent.....	15
Tabelle 2:	Art des operativen Vorgehens und der Histopathologie. Zahlen in Klammern = Individuen mit Anfallsfreiheit bei letztem verfügbarem Follow-up.....	18
Tabelle 3:	Ergebnisse der Follow-ups nach erfolgter prächirurgischer Evaluation im Vergleich. Alle Werte sind angegeben als Mittelwerte (mit Standardabweichung und Varianz) oder in Prozent.....	19
Tabelle 4	Histopathologie und Re-Evaluation der zerebralen Hirn-MRTs.....	20

## **1 Einleitung**

### **1.1 Definition**

Gemäß den Begriffsdefinitionen der International League Against Epilepsy (ILAE) ist eine Epilepsie ein chronisches neurologisches durch das Auftreten epileptischer Anfälle gekennzeichnetes Leiden. Epileptische Anfälle sind die Manifestation epileptischer exzessiver und/oder hypersynchroner, üblicherweise selbst-limitierter Aktivitäten von Neuronen im Gehirn (Fisher et al., 2005). Die Klassifikation und Terminologie epileptischer Anfälle und Syndrome durch die ILAE zeigt die Vielfalt der Erscheinungsformen dieser Erkrankung (<http://www.ilae-epilepsy.org>, Zugriff erfolgte am 22.11.2007). Daher sind die Therapiewahl und ihr Erfolg abhängig von der korrekten Diagnose und Zuordnung der Anfälle eines Patienten zu der jeweiligen Art der Epilepsie. Weltweit leiden circa 50 Millionen Menschen an epileptischen Erkrankungen (Stables et al., 2002).

### **1.2 Grundlagen der Behandlung**

Das Ziel der Behandlung ist die Anfallsfreiheit bei geringstmöglichen Therapienebenwirkungen. Grundlage der Behandlung einer Epilepsie bildet die Pharmakotherapie. Beginnend mit einer Monotherapie bei Diagnosestellung ergeben sich viele Optionen der Kombination zweier oder mehrerer Präparate im Falle mangelnder Therapieerfolge. Persistieren trotz mehrerer kombinierter Präparate die Anfälle oder verringern sie sich nur unter Dosierungen, welche intolerable Nebenwirkungen bedeuten, so ist die Epilepsie als pharmakoresistent zu beurteilen. Bis zu 30 % der Patienten werden unter medikamentöser Behandlung nicht anfallsfrei, einige Autoren sehen ihren Anteil bei 5 % bis 25 % (Stables et al., 2002). Eine in den heutigen Behandlungskonzepten wichtige Option sind die epilepsiechirurgischen Eingriffe. Deren Anfänge liegen in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts (Horsley, 1886). Operative Methoden wurden in solchen Fällen versucht, deren Ursachen in Tumoren oder anderen zerebralen Läsionen vermutet wurden. Die ersten epilepsiechirurgischen Operationen im deutschsprachigen Raum führten Fedor Krause in Berlin und Otfried Foerster in Breslau unter intraoperativem Einsatz der funktionellen Neurochirurgie mit elektrophysiologischen Methoden durch (Foerster, 1926).

Eine Epilepsie kann in jedem Lebensalter auftreten; sie beginnt jedoch häufig bereits im Kindes- oder Jugendalter (Hauser et al., 1993). Die Möglichkeit der operativen Therapie betrifft solche Epilepsien, deren Ursache in der epileptogenen Veränderung eines umschriebenen und begrenzten Areales des Kortex liegt. Typische morphologische Korrelate des epileptogenen Areals sind Hirnmissbildungen wie fokale kortikale Dysplasien, Narben oder Tumore. Die effizienteste

Methode zu deren Detektion ist die Magnetresonanztomografie (MRT), die häufig diese Areale sichtbar macht und die in den letzten Jahren zu einer unverzichtbaren Säule der präoperativen Diagnostik wurde. Durch ihre technische Weiterentwicklung werden Bildauflösungen erreicht, die auch geringe kortikale Läsionen entdecken können. Die Chancen auf langfristige ( $\geq$  fünf Jahre) postoperative Anfallsfreiheit betragen nach einer neueren Metaanalyse für temporale und extratemporale Resektionen 59 % (Tellez-Zenteno et al., 2005).

### **1.3 Fragestellung und Ziel dieser Arbeit**

Diese Arbeit beschäftigt sich mit Epilepsiepatienten, deren Behandlung mit Antikonvulsiva erfolglos verlief und deren kortikale Veränderungen, die die Anfälle verursachen, nicht mit Hilfe von magnetresonanztomografischen Bildern gesehen wurden. Ist die Bildgebung zwar unauffällig im Sinne eines normalen MRT-Bildes und wird dennoch eine Läsion vermutet, wird oft von kryptogenen Epilepsien gesprochen. Auch solchen Patienten kann in bestimmten Fällen ein epilepsiechirurgischer Eingriff angeboten werden, wenn im Verlauf der aufwendigen präoperativen Diagnostik ausreichend Hinweise für die Operabilität zusammengetragen worden sind.

Wie hoch die konkreten Chancen dieser Patienten mit den kryptogenen Epilepsien auf postoperative Anfallsfreiheit sind und die Frage nach den postoperativen Therapieerfolgen in Bezug auf die präoperativen diagnostischen Maßnahmen sind in der verfügbaren Literatur nur begrenzt behandelt. Diese Fragen sind Gegenstand dieser Untersuchung. Es wird ein Vergleich mit nicht operierten Patienten vorgenommen. Dies geschieht mit der Intention, sowohl den betroffenen Patienten als auch den Behandelnden die bisherigen Behandlungsergebnisse und somit die potenziellen Chancen einer operativen Behandlung darzulegen.

Ebenso betrachtet wird die Frage nach dem Beitrag, den einerseits die Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) und andererseits die operative Implantation intrakranieller Elektroden mit der anschließenden Phase der simultanen Video-EEG-Überwachung zum Auffinden eines potenziell operablen epileptogenen Areals leisten. Als Therapieerfolg wird hier die postoperative Anfallsfreiheit angesehen.

Zur Beantwortung dieser Fragen wurden aus den Jahren 2000 bis 2005 die Daten jener Patienten herangezogen, welche sich in der Klinik für Epileptologie der Universität Bonn einer präoperativen Diagnostik unterzogen und bei welchen in der MRT keinerlei epileptogene Läsionen festgestellt wurden.

## **2 Patienten und Methoden**

### **2.1 Auswahl der Patienten**

Die Patienten, welche für einen epilepsiechirurgischen Eingriff in Frage kommen, wurden im ambulanten Bereich ausgewählt. Am Bonner Epilepsiezentrum erfolgt die prächirurgische Kandidatenselektion in der Poliklinik für Epileptologie auf Überweisung eines Facharztes für Neurologie und Psychiatrie oder Kinderheilkunde. Da eine Operation nur für Patienten mit solchen Epilepsieformen in Frage kommt, die postoperativ eine Chance auf Anfallsfreiheit oder deren Operation eine relevante Verbesserung der Lebensqualität implizieren, wird den übrigen Patienten eine operative Therapieoption nicht in Aussicht gestellt.

Ein epilepsiechirurgischer Eingriff ist primär bei Patienten mit solchen Epilepsieerkrankungen eine Behandlungsoption, deren Ursache in einer umschriebenen intrakraniellen Läsion liegt. Diese Patienten müssen mehrere Voraussetzungen erfüllen. Sie leiden unter Epilepsien, welche erfolglos medikamentös therapiert wurden. Die Behandlung dieser so genannten pharmakoresistenten Epilepsien mit mindestens zwei verschiedenen Antikonvulsiva erwirkte keine Anfallsfreiheit oder nur Anfallsfreiheit unter Auftreten nicht tolerabler Nebenwirkungen. Ihre Anfallssemiologien und Untersuchungsergebnisse sind mit einem monofokalen Anfallsursprung vereinbar.

Schließlich sind der Wunsch und das Einverständnis jedes Patienten sowohl zu der umfangreichen, möglicherweise invasiven präoperativen Diagnostik als auch zu einer nachfolgenden operativen Therapie eine essenzielle Voraussetzung. Um unnötige Belastungen von Patient und Budget zu vermeiden, sind diese bereits im Vorfeld zu eruieren und sicherzustellen.

Die prächirurgische Diagnostik wird im Rahmen eines stationären Aufenthaltes vorgenommen. In dessen Verlauf wird der Anfallsursprung mit Hilfe anamnestischer, apparativer und neuropsychologischer Untersuchungen so dezidiert wie möglich ermittelt. Von deren Ergebnissen ist die Entscheidung abhängig, ob für eine Operation vorherige invasive Untersuchungen mittels intrakraniell implantierter Elektroden notwendig sind. Die Namen und Geburtsdaten dieser Patienten des Bonner Zentrums werden kontinuierlich und prospektiv dokumentiert.

## **2.2 Datenerhebung**

### **2.2.1 Patientenkollektiv**

Für diese Arbeit wurden aus der prospektiv geführten Liste der Patienten diejenigen ausgesucht, die in den Jahren 2000 bis 2005 bis zu einer abschließenden Entscheidung über die Operabilität prächirurgisch untersucht wurden und deren zerebrale MRTs ausweislich der schriftlichen MRT-Befunde aus der Klinik für Radiologie/FE Neuroradiologie des Universitätsklinikums Bonn im Rahmen der präoperativen Diagnostik hinsichtlich epileptogener Läsionen als unauffällig beurteilt worden waren. Die Befunde dieser MRTs beschrieben entweder eine unauffällige MRT oder Auffälligkeiten, welche nicht als typisch epileptogen gelten, zum Beispiel temporale Grau-Weiß-Differenzierungsstörungen oder subkortikale Abnormalitäten, welche keine Epilepsien auslösen (Choi et al., 1999; Mitchell et al., 1999; Mitchell et al., 2003). Diese Patienten wurden im Rahmen dieser Arbeit als „MRT-negativ“ oder als „nicht-läsionell“ eingruppiert.

Wurde in der Beurteilung der jeweiligen MRTs der Befund einer Ammonshornsklerose erhoben, also einer hippokampalen Atrophie und Signalanhebung in den T2/FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery)-Aufnahmen, so galten sie hier als „läsionell“.

### **2.2.2 Magnetresonanztomografie (MRT)**

Bis zum Jahre 2003 erfolgten die Aufnahmen auf 1,5-Tesla-Geräten (Gyrosan ACS-NT, Gyrosan NT-Intera, Gyrosan Intera, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands), seit dem Jahr 2003 dann vorzugsweise auf 3-Tesla-Geräten (Gyrosan 3 T Intera, Gyrosan 3 T Achieva, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands).

Das Protokoll zur Anfertigung der zerebralen MRT-Bilder umfasste die folgenden Sequenzen:

1. sagittale T1-gewichtete 3D-Gradientenecho-Sequenz mit 1 mm<sup>3</sup> großen isotropen Voxeln;
2. axiale T2-gewichtete Turbo-Spin-Echo-Sequenz mit 5 mm dicken Schichten;
3. axiale FLAIR-Sequenz mit 5 mm dicken Schichten;
4. koronare FLAIR-Sequenz mit 3 mm dicken Schichten;
5. koronare T1-gewichtete IR-Sequenz mit 5 mm dicken Schichten;
6. koronare diffusionsgewichtete Spin-Echo-Epi-Sequenz mit 5 mm dicken Schichten;
7. koronare T2-gewichtete Turbo-Spin-Echo-Sequenz mit 2 mm dicken Schichten und
8. koronare T2-Relaxometrie (2 Echos, 5 Schichten, 9 mm Schichtdicke).

Die routinemäßige Beurteilung der MRT-Bilder im Rahmen der prächirurgischen Evaluation führten verschiedene in der Neuroradiologie der Universitätsklinik Bonn tätige Neuroradiologen durch.

Für die vorliegende Arbeit wurden die prächirurgisch angefertigten MRT-Bilder der operierten Patienten erneut beurteilt: Mit Kenntnis der histopathologischen Untersuchungsergebnisse der intraoperativ gewonnenen Proben und des Operationssitus beurteilte ein erfahrener Neuroradiologe (Prof. Dr. med. Horst Urbach) erneut diese MRT-Bilder. Wurde im Zuge dieser Prüfung eine Auffälligkeit entdeckt, so wurde sie als zuvor übersehen bewertet.

### **2.3 Die Akquisition der klinischen und paraklinischen Daten**

Von den als nicht-läsionell befundenen und somit für diese Arbeit relevanten Patienten wurden mit Hilfe der Patientenunterlagen (Patientenakte) folgende Daten erhoben:

1. Die basisdemografischen Daten einschließlich des Alters bei Beginn der Epilepsie.
2. Folgende Daten zum Zeitpunkt der prächirurgischen Abklärung:
  - a) das Alter,
  - b) die Beurteilung der angefertigten MRT-Bilder (siehe oben),
  - c) die Art und Ergebnisse der Untersuchungen zur Lokalisation des epileptogenen Herdes wie interiktuales und iktuales EEG mit und ohne simultaner Videoaufzeichnung, PET, SPECT und neuropsychologische Testung,
  - d) die Anfallsfrequenzen, wobei einfach-partielle, komplex-partielle und generalisierte Anfälle gesondert betrachtet wurden, sowie im Falle einer bereits früher erfolgten epilepsiechirurgischen Operation deren Datum, Lokalisation und Art.
3. Das Outcome der Patienten bezogen auf die letzte verfügbare Verlaufsuntersuchung aus den Berichten der Ambulanzbesuche an der Bonner Epileptologie im Rahmen der postinterventionellen respektive allgemeinen epileptologischen Betreuung, und zwar das Alter des Patienten bei der letzten Vorstellung sowie seine Situation hinsichtlich Anfallsfreiheit oder Anfallsfrequenzen; als Zeitpunkt des Follow-up nach einer prächirurgischen Abklärung mit oder ohne erfolgter Operation wurde eine Dauer von mindestens einem Jahr angestrebt; fand der Ambulanzbesuch weniger als zwölf Monate nach der Operation statt, wurde der letztmögliche Zeitpunkt im Verlauf

des letzten Jahres gewertet; oder, im Falle der nicht operierten Patienten, der Zeitpunkt der prä-chirurgischen Abklärung. Wenn keine Verlaufsuntersuchung nach mindestens 0,5 Jahren verfügbar war, wurde wenn möglich die aktuelle Anfallssituation per Telefoninterview eruiert. Patienten mit einem Follow-up-Intervall unter 0,3 Jahren wurden als Patienten ohne Follow-up gewertet.

### **2.3.1 Histopathologische Analyse**

Die histopathologischen Proben der operierten Patienten wurden für diese Arbeit durch einen erfahrenen Neuropathologen (Prof. Dr. A. Becker) erneut untersucht und beurteilt, ohne dem Untersucher weitere klinische und paraklinische Daten der Patienten zur Verfügung zu stellen. Es wurden Hämatoxylin-Eosin- und Nissl-Luxol-Fast-Blue-Färbungen sowie weitere immun-histochemische Färbungen durchgeführt, soweit diese für die erneute Untersuchung und Beurteilung als erforderlich erachtet wurden.

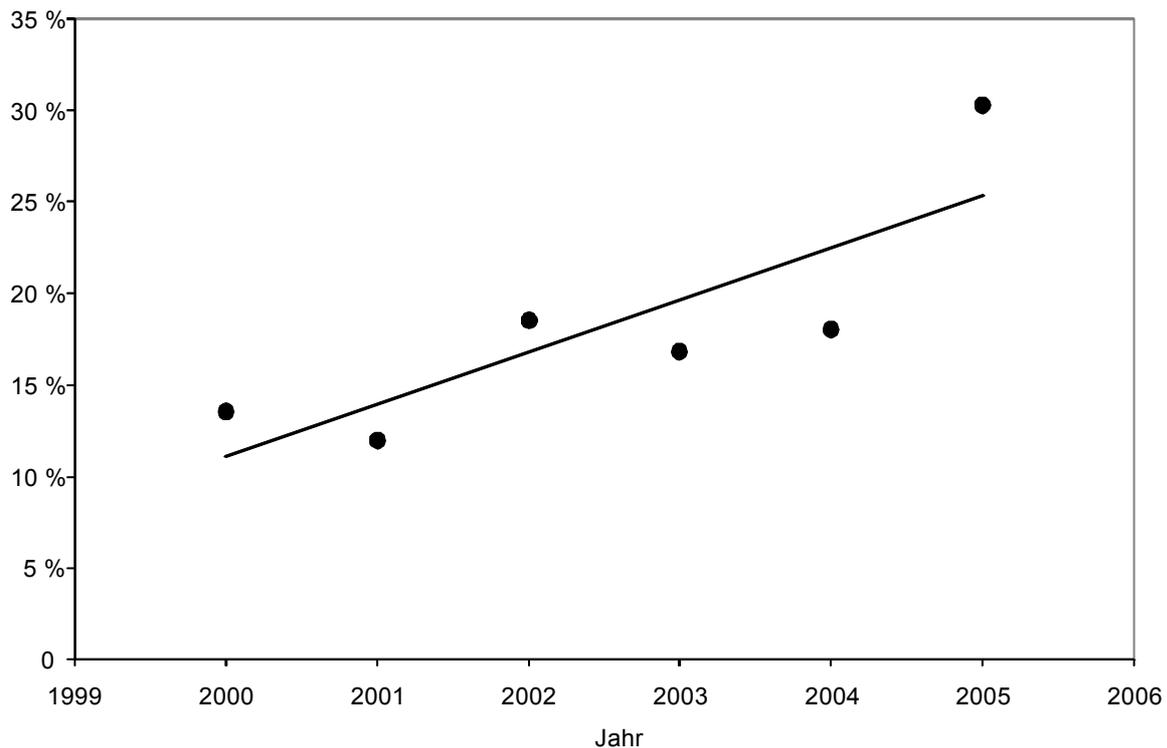
### **2.3.2 Statistische Tests**

Die Vergleiche zwischen den Patientengruppen wurden mittels zweiseitigem T-Test und Pearson-Chi<sup>2</sup>-Tests vorgenommen.

Ergab sich ein p-Wert unter 0,05, so wurde dieser als signifikant bewertet.

### 3 Ergebnisse

An der Klinik für Epileptologie der Bonner Universitätskliniken durchliefen 933 Patienten die prä-chirurgische Diagnostik im Zeitraum zwischen dem 01.01.2000 und dem 31.12.2005. Von diesen ergaben in 163 Fällen (17 %) die MRT-Aufnahmen einen unauffälligen Befund hinsichtlich epileptogener Läsionen. Der Anteil solcher Patienten stieg jährlich im Laufe des untersuchten Zeitraums. Dies ist in Abbildung 1 dargestellt.



**Abbildung 1:** Entwicklung der Anzahl der Patienten mit nicht-läsioneller Epilepsie in Relation zur Gesamtzahl der prä-chirurgisch abgeklärten Patienten, bezogen auf den untersuchten Zeitraum, in Prozent.

Es konnten letztendlich 17 (10 %) der 163 MRT-negativen Patienten epilepsiechirurgisch behandelt werden.

#### 3.1 Prä-chirurgische Abklärung

Die Details bezüglich des Umfangs der Untersuchungen zur prä-chirurgischen Abklärung sowohl der operierten als auch der nicht operierten Patienten sind in Tabelle 1 dargestellt. Die Untersuchungsmethoden im Rahmen der prä-chirurgischen Evaluation werden im Anhang erklärt.

**Tabelle 1:** Patientendaten zur prächirurgischen Evaluation. Werte sind angegeben als Mittelwert (Standardabweichung, Bereich) oder als Angaben in Prozent.

	Operierte Patienten N = 17	Nicht operierte Patienten N = 146	Signifikanz
% der Gesamtgruppe	10 %	90 %	
Weibliche Patienten	6 (35 %)	71 (49 %)	n.s.*
Alter zu Beginn der Epilepsie [Jahre]	12 (9; 2-31)	13 (10; 0-48)	n.s.**
Bestehen der Epilepsie zum Zeitpunkt der prächirurgischen Abklärung [Jahre]	17 (10; 3-34)	19 (10; 1-53)	n.s.**
Alter zum Zeitpunkt der prächirurgischen Evaluation [Jahre]	29 (14; 5-60)	32 (11; 12-70)	n.s.**
Frequenz einfach-partieller Anfälle (pro Woche)	2 (5; 0-21)	2 (6; 0-39)	n.s.**
Frequenz komplex-partieller Anfälle (pro Monat)	22 (38; 0-150)	20 (43; 0-345)	n.s.**
Frequenz sekundär-generalisierter tonisch-klonischer Anfälle (pro Jahr)	5 (13; 0-42)	13 (40; 0-365)	n.s.**
Vorangehende erfolglose resektive epilepsiechirurgische Eingriffe	1 (6 %)	5 (3 %)	n.s.*
<b>Prächirurgische Untersuchungen</b>			
Anfälle mittels Oberflächen-EEG aufgezeichnet	17 (100 %)	133 (91 %)	n.s.*
PET	7 (41 %)	59 (40 %)	n.s.*
SPECT (visuelle Auswertung)	7 (41 %)	64 (44 %)	n.s.*
SISCOM	6 (35 %)	54 (37 %)	n.s.*
Pat. mit intrakraniellen Elektroden	11 (65 %)	14 (10 %)	< 0,001*
19 Pat. mit Tiefenelektroden	8 (47 %)	11 (8 %)	< 0,001*
23 Pat. mit subduralen Streifenelektroden	10 (59 %)	13 (9 %)	< 0,001*
6 Pat. mit Gitterelektroden	3 (18 %)	3 (2 %)	0,001*
<b>Gründe für nicht durchgeführte Operationen</b>			
Fokus nicht identifiziert (nicht-invasives Monitoring)		62 (43 %)	
Multiple Foci (nicht-invasives Monitoring)		9 (6 %)	
Mit Hilfe des invasiven Monitorings kein monofokaler Anfallsursprung dokumentiert		14 (10 %)	
Neurologische/neuropsychologische Risiken		2 (1 %)	
Patient lehnt weitere Untersuchungen ab (insbesondere Elektrodenimplantation)		24 (16 %)	
Andere Gründe		27 (18 %)	
Mehr als ein Grund		8 (6 %)	

\* Pearson Chi<sup>2</sup>-Test, zweiseitig; \*\* T-Test, zweiseitig; n.s. = nicht signifikant.

Abgesehen von der Häufigkeit der intrakraniellen Untersuchungen, welche in der Gruppe der Operierten höher ist, ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen der operierten und der nicht operierten Patienten.

### **3.2 Befunde der prächirurgischen Diagnostik bei den später operierten Patienten**

Von den 163 als nicht-läsionell bewerteten Patienten unterzogen sich 17 (10 %) einem epilepsiechirurgischen Eingriff. Sechs Patienten waren weiblich, elf waren männlich. Der jüngste Patient zum Zeitpunkt der Operation war fünf Jahre alt, der älteste war 60 Jahre alt; das Durchschnittsalter betrug 29 Jahre. Die durchschnittliche Dauer der Epilepsieerkrankung zum Zeitpunkt der Operation betrug 16,6 Jahre. Die kürzeste Dauer betrug 3 Jahre, die längste Dauer betrug 30 Jahre. Die präoperative MRT ergab in vier Fällen eine GWDS, in 13 Fällen ergab die MRT einen unauffälligen Befund. Sieben Patienten wurden mit Hilfe der PET untersucht, deren Ergebnisse in drei Fällen rechts-temporal, in zwei Fällen links-temporal, in einem Fall bilateral temporal einen Hypometabolismus und in einem Fall keinerlei Veränderungen zeigten. Sieben Patienten wurden mit Hilfe der SPECT untersucht; die Ergebnisse zeigten bei visueller Analyse von ikturnaler und interikturaler Aufnahme eine ikturnale Hyperperfusion in zwei Fällen links-temporal, in einem Fall temporo-parieto-okzipital, in einem Fall bifrontal, in einem Fall links-okzipital, in einem Fall rechts-insulär und in einem Fall keine ikturnale Hyperperfusion. Die SISCOM wurde in sechs der sieben Fälle zur Fokussuche angewendet; sie ergab im Fall des temporo-parieto-okzipitalen und des okzipitalen visuell erhobenen SPECT-Befundes konkordante Ergebnisse; im Fall des rechts-insulären Befundes ergab die SISCOM einen rechts-frontalen Befund, das bifrontale SPECT-Ergebnis ergab eine rechts-frontale und das bifrontale in der SISCOM eine links-frontalen Hyperperfusion. Eine SISCOM ergab bei links-temporal auffälliger SPECT einen Normalbefund. Der in der visuellen SPECT-Analyse unauffällige Befund war ein ebensolcher in der SISCOM. Nach Durchsicht der Ergebnisse der nicht invasiven Untersuchungen unterzogen sich 11 der 17 Patienten (64,7 %) der invasiven Diagnostik mit intrakraniell implantierten Elektroden invasiven ikturnalen und interikturalen EEG-Ableitungen.

### **3.3 Operatives Vorgehen**

Die jeweiligen epilepsiechirurgischen Eingriffe waren folgender Art: Sieben antero-mediale Temporallappenresektionen (AMTLR) wurden viermal nach Elektrodenimplantation und dreimal ohne vorherige Implantation vorgenommen. In drei Fällen erfolgte jeweils eine selektive Amygdala-Hippokampektomie (SAH), zweimal mit und einmal ohne vorangehende invasive Diagnostik. Eine fronto-mediale und eine parietale Topektomie (TE) erfolgten jeweils nach Elektroden-

implantation; in einem Fall wurde nach der invasiven Diagnostik eine Topektomie plus multiple subpiale Transektion (MST) durchgeführt. Sogenannte maßgeschneiderte („tailored“) Temporalappenresektionen (TTLR) wurden viermal durchgeführt, zweimal mit und zweimal ohne vorangehende invasive Diagnostik.

Der mittlere Zeitabstand zwischen dem Beginn der prächirurgischen Diagnostik und einem nachfolgenden epilepsiechirurgischen Eingriff betrug vier Monate (bei einer Spannweite von ein bis zwölf Monaten).

Im Falle zweier Patienten erfolgten jeweils zwei operative Eingriffe, welche in zeitlichen Abständen von einer Woche respektive 3,8 Jahren stattfanden. In diesen Fällen wurde die Berechnung des letzten verfügbaren Follow-up nach der jeweils zweiten Operation angesetzt. (Diese beiden Patienten wiesen in der histopathologischen Aufarbeitung der OP-Präparate in beiden Fällen unspezifische Veränderungen auf. Keiner der beiden Patienten war zum Zeitpunkt des jeweiligen letzten verfügbaren Follow-up anfallsfrei.) Von den 17 Operationen wurden 14 (82 %) im Bereich des Temporallappens durchgeführt. Bei drei Patienten wurden selektive Amygdala-Hippokampektomien vorgenommen, während in den elf anderen Fällen ausgedehntere Resektionen durchgeführt wurden, also entweder antero-mediale Zweidrittelresektionen oder maßgeschneiderte Resektionen entsprechend den jeweiligen fallspezifischen Ergebnissen der prächirurgischen Diagnostik. Zwei Eingriffe wurden im Bereich des Frontallappens und einer im Parietallappenbereich durchgeführt.

Zum Vergleich: Im untersuchten Zeitraum wurden von den 770 als läsionell zu bezeichnenden Patienten 631 (82 %) operativ behandelt ( $p < 0,0001$ ).

### **3.4 Histopathologie**

Die histopathologische Untersuchung der Proben der 17 operierten Patienten ergab in sechs Fällen folgende Ergebnisse im Sinne eindeutiger histopathologischer Korrelate bezüglich epileptogener Läsionen: zwei fokale kortikale Dysplasien (FCD) Typ II nach Palmini, wovon eine temporal und eine extra-temporal reseziert wurde. Als Ergebnis einer temporalen Resektion und zweier SAH zeigten sich drei Ammonshornsklerosen mit mild ausgeprägtem fokalem Pyramidenzellverlust entsprechend Wyler Grad II (und von diesen in einem Fall zusätzlich eine GWDS), und schließlich ein temporo-lateral reseziertes Kavernom.

Von den übrigen elf Patienten hatten vier Patienten reine Grau-Weiß-Differenzierungsstörungen, und sieben Patienten wiesen keine eindeutigen histopathologisch diagnostizierbaren Abnormitäten auf. Zu diesen Angaben siehe Tabelle 2.

**Tabelle 2:** Art des operativen Vorgehens und der Histopathologie. Zahlen in Klammern = Individuen mit Anfallsfreiheit bei letztem verfügbarem Follow-up.

Operatives Vorgehen Histopathologie	Extratemporale Resektion	Temporale Resektion	SAH	Summe
<b>1. Typisch epileptogene Veränderungen</b>				
FCD IIA/IIB	1 (1)	1 (1)	-	2 (2)
Milde AHS (einschließlich eines Falles mit zusätzlicher GWDS)	-	1 (0)	2 (1)	3 (1)
Andere definierte Pathologie	0	1* (1)	0	1 (1)
Summe	1 (1)	3 (2)	2 (1)	6 (4)
<b>2. Nicht typisch epileptogene Veränderungen</b>				
Reine GWDS	-	4 (2)	-	4 (2)
Normal / unspezifisch	2** (0)	4 (2)	1 (1)	7 (3)
Summe	2 (0)	8 (4)	1 (1)	11 (5)
Total	3 (1)	11 (6)	3 (2)	17 (9)

AHS = Ammonshornsklerose

FCD = Fokale kortikale Dysplasie, Subtypen

GWDS = Grau-Weiß-Differenzierungsstörung

Temporale Resektion = MST oder standardisierte anteromediale Zweidrittelresektion

SAH = selektive Amygdala-Hippokampektomie

\* Temporolaterales Kavernom

\*\* Plus angrenzende multiple subpiale Transektionen (aufgrund angrenzenden funktionstragenden Kortexareals)

### 3.5 Outcome

Die mittlere Nachbeobachtungsdauer betrug für die operierten Patienten 1,6 Jahre und für die nicht operierten Patienten 2,3 Jahre. Informationen über die Anfallssituation waren von allen operierten Patienten verfügbar und von 116 (78 % dieser Untergruppe) der nicht operierten Patienten nach einem Minimum von 0,3 Jahren. Neun (53 %) der Gruppe der operierten Patienten gegenüber 18 (16 %,  $p < 0,001$ ) der Gruppe der nicht operierten Patienten waren beim letzten Nachuntersuchungstermin für mindestens ein Jahr anfallsfrei. Von den operierten Patienten wurden mehr derjenigen Patienten anfallsfrei, die nach histopathologischen Kriterien eine typische epileptogene Läsion aufwiesen (4 von 6, 67 %), als derjenigen, welche unspezifische

Veränderungen aufwiesen (5 von 11, 45 %, nicht signifikant). Einer von drei extratemporal durchgeführten Eingriffen führte zu postoperativer Anfallsfreiheit verglichen mit 8 von 14 (57 %) im Temporallappen durchgeführten Operationen (nicht signifikant). Für weitere Ergebnisse siehe Tabelle 3.

**Tabelle 3:** Ergebnisse der Follow-ups nach erfolgter prächirurgischer Evaluation im Vergleich. Alle Werte sind angegeben als Mittelwerte (mit Standardabweichung und Bereich) oder in Prozent.

	<b>Operierte Patienten N = 17</b>	<b>Nicht operierte Patienten N = 146</b>	<b>Signifikanz (P-Wert)</b>
Anzahl der Patienten mit Follow-up Quellen der Follow-up-Daten:	17 (100 %)	116 (78 %)	0.039*
Ambulanzbesuch	16 (94 %)	84 (57 %)	
Telefoninterview	1 (6 %)	32 (22 %)	
<b>Gründe für fehlende Follow-up-Daten</b>			
Keine relevante Information mittels Telefoninterview erhältlich	0	4 (3 %)	
Suizid des Patienten	0	1 (1 %)	
Kein Kontakt herstellbar	0	25 (17 %)	
Follow-up-Periode (Operation/Beginn der prächirurgischen Evaluation – letztes verfügbares Follow-up in Jahren)	1,6 (0,9; 0,5-3,5)	2,3 (1,5; 0,3-6,6)	0,004**
Anfallsfrei in den letzten 12 Monaten	9 (53 %)	18 (16 %)	< 0,001*
Frequenz einfach-partieller Anfälle (pro Woche)	3 (9; 0-35)	1 (3; 0-21)	n.s.**
Frequenz komplex-partieller Anfälle (pro Monat)	0 (1; 0-3)	9 (18; 0-150)	< 0,001**
Frequenz sekundär-generalisierter Anfälle (pro Jahr)	4 (10; 0-36)	7 (37; 0-365)	n.s.**

\* Pearson zweiseitiger Chi<sup>2</sup>-Test;

\*\* T-Test angewandt mit der Formel zur Determinierung des zweiseitigen 95%-CI für die mittlere Differenz im Falle ungleicher Varianz;

### 3.6 Ergebnisse der Re-Evaluation der präoperativ angefertigten MRT-Bilder

Bei der für diese Arbeit durchgeführten erneuten Durchsicht und Beurteilung der präoperativ angefertigten MRT-Aufnahmen der Fälle, in denen histopathologisch eine Abnormität diagnostiziert werden konnte, detektierte der Neuroradiologe im Gegensatz zu den im ersten Durchgang vorgenommenen Beurteilungen zweifelsfrei in allen MRT-Aufnahmen Korrelate zu den jeweiligen histopathologischen Befunden. Dies belegt, dass nicht die Erfassung und die Bildqualität der

MRT insuffizient waren, sondern die vorgenommenen Bewertungen und Beurteilungen der Bilder (siehe Abbildung 3). Es sei angemerkt, dass die histopathologisch diagnostizierte FCD IIA eines Patienten in der prächirurgisch angefertigten MRT als GWDS erschien (siehe Abbildung 4).

Bei der Durchsicht und Beurteilung der MRT-Bilder der Fälle ohne klare histopathologische Befunde des jeweiligen Resektates wurden auch in der erneuten Bewertung keine Auffälligkeiten gesehen. In zwei Fällen wurde aufgrund der präoperativen MRT im Vorfeld jeweils eine GWDS vermutet, die sich jeweils histopathologisch und in der erneuten Durchsicht der MRT-Bilder bestätigte; in zwei weiteren Fällen konnten weder in der präoperativen Diagnostik noch in der erneuten Beurteilung Auffälligkeiten gesehen werden. Die Ergebnisse der erneuten MRT-Beurteilungen sind zusammengefasst in Tabelle 4.

**Tabelle 4:** Histopathologie und Re-Evaluation der zerebralen Hirn-MRTs

Zerebrale MRT Histopathologie	Korrekte Identifizierung	Übersehen	Nicht nachweisbar
<b>1. Typische epileptogene Veränderungen</b>			
FCD IIA/IIB	-*	2**	0
Milde AHS		3	0
Kavernom		1	0
Summe		6	0
<b>2. Nicht typisch epileptogene Veränderungen</b>			
Reine GWDS	2	0	2
Unspezifisch/normal	7***	-*	-*
Summe	9	0	2

AHS = Ammonshornsklerose; FCD = Fokale kortikale Dysplasien, Subtypen

GWDS = Grau-Weiß-Differenzierungsstörung

\* Per Definition oder entsprechend der Einschlusskriterien müssen diese Zellen leer sein.

\*\* Im Fall des Patienten mit FCD IIA ergab der präoperative Befund der MRT eine GWDS.

\*\*\* Das heißt, es wurden keine „falsch positiven“ unspezifischen MRT-Auffälligkeiten gesehen.

## 4 Diskussion

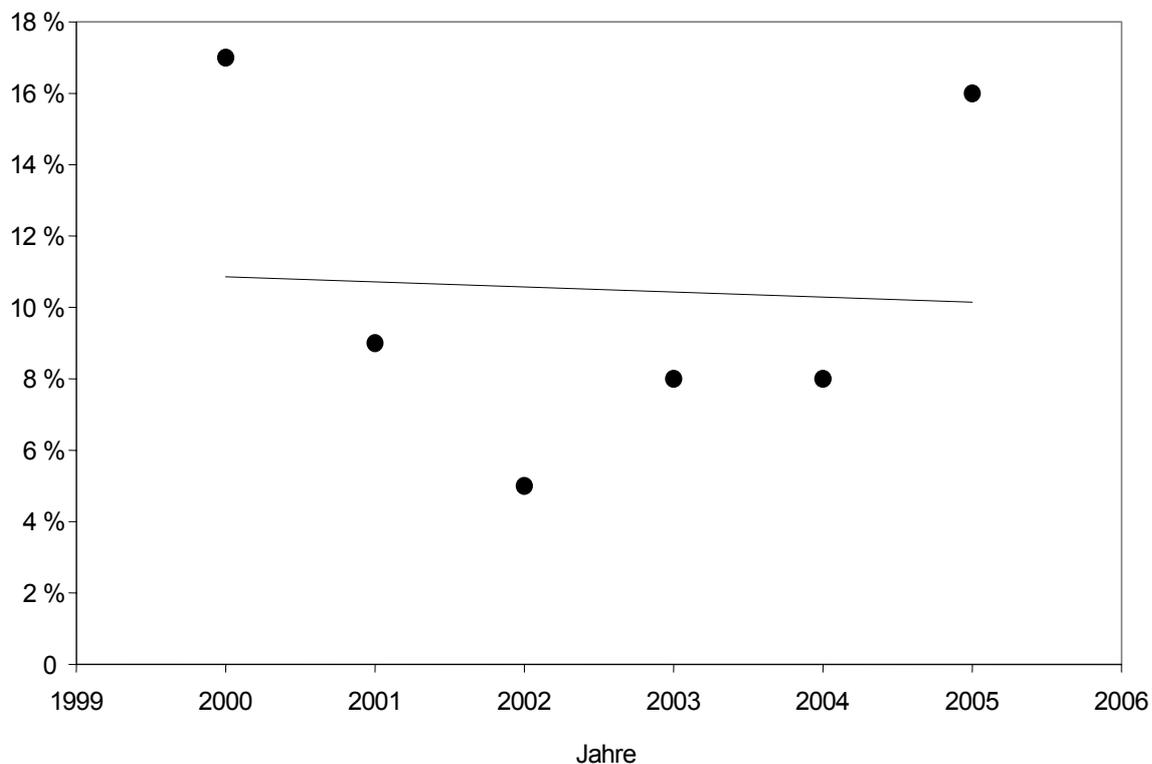
Der Anteil der Patienten im präoperativ untersuchten Patientenkollektiv, deren Hirn-MRT-Bilder als nicht läsionell bewertet wurden, stieg in den betrachteten Jahren von 2000 bis 2005 an dieser Klinik an. Insgesamt betrug ihr Anteil 17 %. Lediglich einem Zehntel von ihnen konnte ein epilepsiechirurgischer Eingriff angeboten werden. In der Gruppe der operierten Patienten wurde eine signifikant höhere Rate an Anfallsfreiheit erreicht als in jener der nicht operierten (53 % gegenüber 16 %). Ein Drittel aller operierten Patienten wies in ihren Resektaten in der histopathologischen Untersuchung typische epileptogene Veränderungen auf. Die erneute Evaluation der präoperativen MRT-Aufnahmen ergab in jedem dieser Fälle ein Korrelat in der Bildgebung.

In der verfügbaren Literatur finden sich nur wenige Daten bezüglich des Anteils solcher „nichtläsioneller“ Patienten an der Gesamtzahl derer, welche eine vergleichbare prächirurgische Diagnostik in spezialisierten Zentren durchlaufen haben. In einer prospektiven US-Multicenter-Studie betrug dieser Anteil 32 % (158 von 500 Patienten mit auswertbarer MRT) (Berg et al., 2003). Der Bericht des Institute of Neurology, Queens Square, London, umfasst die Jahre 1995 bis 1997; hier betrug der Anteil 18 % (40 von 222) (Scott et al., 1999). Das Bonner Epilepsiezentrum weist einen nahezu identischen Prozentsatz von 17 % auf.

Nicht geklärt ist die Frage, ob die Ursache hierfür in einer konservativen und damit zurückhaltenden Patientenauswahl oder in einer besonders sensitiven Anfertigung und Interpretation der MRT-Aufnahmen zu suchen ist. An der Bonner Universitätsklinik für Epileptologie stieg der Anteil der Patienten mit unauffälliger MRT im Verlauf des untersuchten Zeitraumes, obwohl die technischen Gegebenheiten im Sinne eines höherauflösenden 3-Tesla-MRT-Gerätes verbessert wurden und die Erfahrung in der Interpretation der MRT-Aufnahmen zunahm. Die Gründe für den Anstieg des Anteils „nicht-läsioneller“ Patienten an der Gesamtkohorte sind nicht erforscht und mögen Gegenstand von Spekulationen sein. Es ist denkbar, dass sich eine wachsende Zahl kleiner oder mittelgroßer prächirurgisch tätiger Zentren für Epilepsie bei der Behandlung tendenziell auf die weniger komplizierten Fälle beschränkt, insbesondere also auf solche mit eindeutigen in der MRT erkennbaren Läsionen. Somit bliebe den größeren Zentren verstärkt die Diagnostik und Behandlung der an sie verwiesenen schwer diagnostizierbaren Fälle – also vermehrt solche ohne MRT-Läsionen –, welche umfangreiche technische und personelle Voraussetzungen erforderlich machen.

Ein weiterer Grund kann sein, dass die Prävalenz der als pharmakoresistent einzustufenden Patienten, hauptsächlich solcher mit einer reinen Hippokampussklerose und daraus resultieren-

den Temporallappenanfällen, möglicherweise niedriger ist als bis dato angenommen. Dies würde bedeuten, dass nach 15jähriger chirurgischer Epilepsitherapie in Deutschland die Anzahl behandlungsbedürftiger Patienten mit solchen weniger komplizierten Epilepsien im Verlauf abgenommen hätte. Diese Überlegungen werfen die Frage auf, wie in den prächirurgisch tätigen Epilepsiezentren als Folge womöglich sinkender Zahlen „einfacher Patienten“ die Kandidatenselektion nun gestaltet wird und ob die Indikationen zu einer Operation großzügiger gestellt werden. Damit könnte die Zahl der epilepsiechirurgischen Behandlungen weitgehend konstant gehalten werden, wenn auch um den Preis sinkender Erfolge hinsichtlich der Chance der Patienten auf postoperative Anfallsfreiheit. Für das Bonner Zentrum kann - wohl als Konsequenz der diagnostischen Fortschritte - die liberalere Selektion potenzieller Kandidaten bestätigt werden, nicht jedoch das liberalere Stellen der Operations-Indikationen (siehe dazu Abbildung 2).



**Abbildung 2:** Anteil der pro Jahr am Bonner Zentrum operierten Patienten aus der jeweiligen Jahreshorte der als nicht-läsionell eingestuftten Patienten. Angaben in Prozent.

Vielmehr zeigen sie auf, dass die Patientenauswahl für epilepsiechirurgische Eingriffe weiterhin konservativ gehandhabt wird: Lediglich 10 % der als nicht-läsionell angesehenen Patienten gegenüber 82 % aller im gleichen Zeitraum als läsionell erachteten Patienten unterzogen sich letztendlich einem solchen Eingriff.

Zu ähnlich signifikant großen Unterschieden gelangte die große US-Multicenter-Studie mit Zahlen von 49 % gegenüber 81 % (Berg et al., 2003); vergleichbare Zahlen zeigt die Studie aus London, Queens Square mit 8 % gegenüber 55 % (Scott et al., 1999).

Die zahlenmäßig kleine Gruppe der hier operierten Patienten weist postoperative Anfallsfreiheitsraten auf, welche mit den Ergebnissen der anderen diesbezüglichen Studien von 29 % bis 81 % vergleichbar sind. Fasst man sämtliche Patienten dieser und weiterer Studien zusammen, beträgt der Anteil der postoperativ anfallsfreien Personen 47 % (Alarcón et al., 2006; Cukiert et al., 2001; Siegel et al., 2001). In der hier betrachteten Datenreihe ist die Zahl der postoperativ anfallsfrei gewordenen Patienten signifikant höher als diejenige in der nicht operierten Kohorte (16 % anfallsfreie nicht operierte Patienten beim letzten Follow-up). Das Outcome solcher letztendlich nicht operierter Patienten wurde bislang noch nicht untersucht. Auch wenn das Outcome mit 16 % anfallsfreier Patienten beim letzten Follow-up im Vergleich zu den Operierten gering ausfällt, so liegen diese 16 % doch nahe an den Anfallsfreiheitsraten von 21-24 % von Patienten, deren als pharmakoresistent eingeschätzte Epilepsien erfolgreich medikamentös therapiert wurden (Bien et al., 2006; Selwa et al., 2003).

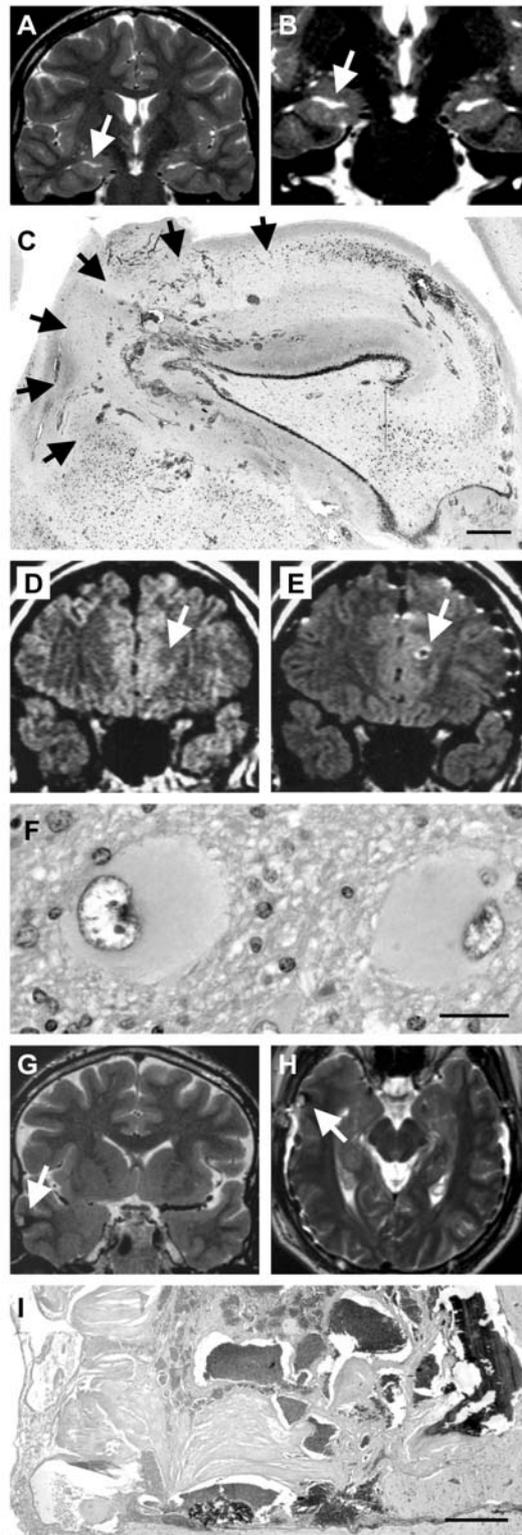
Eine andere und durchaus pessimistische Ansicht der hier diskutierten Ergebnisse sieht wie folgt aus: Auch wenn der Anteil der postoperativ anfallsfreien Patienten im Gegensatz zu der Anzahl der nicht operierten Anfallsfreien höher ist, so zeigt die Betrachtung der Gesamtzahl der Patientengruppe keineswegs eine Verbesserung bezüglich Anfallsfreiheit durch operative Eingriffe. Die folgende Betrachtung veranschaulicht dies: Unter der Annahme, dass keinem aus der Kohorte ein operativer Eingriff offeriert wurde, dass also 16 % der 133 Patienten mit verfügbarem Follow-up anfallsfrei wurden, betrüge deren Anzahl 21 von 133. Verglichen mit den tatsächlichen 27 von 133 inklusive operativ Therapierten ergibt sich kein signifikant schlechteres Ergebnis (27 von 133 anfallsfrei = 20 %,  $p = 0,3$ ). Das Entscheidende bleibt jedoch der Therapieerfolg im Falle des einzelnen Patienten, um dessentwillen der langwierige und aufwendige Prozess der Selektion und prächirurgischen Abklärung in Kauf genommen wird.

In früher erschienenen Studien über Patienten mit unauffälliger Hirn-MRT, die sich epilepsiechirurgischen Therapien unterzogen, fanden sich in 63 % der histopathologischen Untersuchungen der Resektate (146 von 232 insgesamt betrachteten Fällen) spezifische epileptogene Veränderungen (Alarcón et al., 2006; Chapman et al., 2005; Cukiert et al., 2001; Hong et al., 2002; Lee et al., 2005; Siegel et al., 2001; Sylaja et al., 2004). Keine dieser Studien führte eine erneute Untersuchung der präoperativ angefertigten MRT-Bilder unter Berücksichtigung der histopathologischen Ergebnisse durch. In der hier vorgelegten Studie ergab die histologische Begutach-

tung in 37 % der Fälle einen relevanten Befund hinsichtlich der Epileptogenität der Gewebeveränderungen. In allen diesen Fällen wurde bei erneuter Beurteilung der MRT-Bilder ein Korrelat entdeckt, was bedeutet, dass die Läsionen in der präoperativen Diagnostik übersehen wurden (siehe Abbildung 2).

In einem Fall wurde bei einem Kind präoperativ die Diagnose einer GWDS gestellt, postoperativ wurde jedoch eine FCD IIA diagnostiziert. Das übliche histopathologische Korrelat einer GWDS nach MRT-Kriterien ist eine Verminderung des Myelins in oberen subkortikalen Anteilen des anterioren Temporallappens. Dies wird heute eher als Folge einer frühkindlichen Hirnschädigung angesehen denn als epileptogene Läsion (Adachi et al., 2006; Choi et al., 1999; Mitchell et al., 2003). Im Falle dieses Kindes mit einer FCD IIA imitierte offenbar eine Anhäufung dysmorpher Neurone im Grenzbereich zwischen Kortex und weißer Substanz das charakteristische Erscheinungsbild einer GWDS in der MRT (siehe Abbildung 3 A-E).

Auch unter Berücksichtigung dieser „Fehldiagnose“ lässt die erneute Evaluation der MRT-Bilder der Fälle aller histopathologisch gesicherten Befunde vermuten, dass die Sensitivität moderner MRT-Geräte in Relation zum Goldstandard der Histopathologie nahezu 100 % beträgt, eine adäquat sensitive Beurteilung der angefertigten Bilder vorausgesetzt.



**Abbildung 3:** Histopathologisch festgestellte fokale Läsionen, die auf dem präoperativ angefertigten MRT-Bild übersehen wurden.

Erläuterungen siehe nächste Seite.

### **Erläuterungen zu Abbildung 3:**

**A-C:** 25-jährige Patientin mit therapierefraktären Temporallappenanfällen seit dem siebten Lebensjahr. Histopathologisch wurde eine milde Ammonshornsklerose des Grades II nach Wyler mit teilweise Nervenzellverlust im CA1 (Cornu Ammonis)-Sektor der Pyramidenzellschicht diagnostiziert. Die Patientin erreichte nach der Engel-Klassifikation eine Anfallssituation des Grades IB, es traten postoperativ noch Auren auf.

**A:** In der erneuten Begutachtung ihrer präoperativ angefertigten mäßig „verrauschten“ zerebralen 1,5-Tesla-MRT-Aufnahmen wurde eine leichte, aber unverkennbare Signalanhebung in der T2-Wichtung dieses Hippokampus ohne Atrophie beobachtet, welche in der Relaxometrie bestätigt wurde.

**B:** Vergrößerung des mittleren Bildanteiles von A mit verstärkter Kontrastierung zur Verdeutlichung der unterschiedlichen Signalintensitäten der beiden Hippokampi.

**C:** Histopathologische Färbung des resezierten Hippokampus mit dem neuronalen Marker NeuN; Pfeile kennzeichnen den Bereich verminderter Pyramidenzellichte im CA1-Abschnitt. Balken: 0,5 mm.

**D-F:** Dieser 37-jährige Patient hatte Frontallappenanfälle seit seinem dritten Lebensjahr.

**D:** Der Patient erhielt drei hochauflösende MRT-Untersuchungen; alle drei waren durch Bewegungsartefakte beeinträchtigt, so dass keine klare Sicherheit in der Diagnose erreicht wurde. Der Pfeil kennzeichnet eine bandartige Hyperintensität, ausgehend von einem möglicherweise verdickten Teil des linken anterioren Gyrus cinguli bis in die subkortikale weiße Substanz, welches bei der MR-Re-Evaluation vereinbar mit einer fokalen kortikalen Dysplasie (FCD) Grad IIB erschien.

**E:** Beide Frontallappen wurden umfangreich mittels intrakranieller Elektroden untersucht. Der Anfallsursprung wurde mittels der im suspekten medio-frontalen Areal platzierten Tiefenelektrode aufgezeichnet (Pfeil); sie wurde aufgrund der fraglichen Läsion (band-ähnliche Struktur wiederum per Pfeil gekennzeichnet) und wegen der zu einem medio-frontalen Fokus passenden Anfallssemiologie implantiert. Die ausgedehnte Resektion des Areales ließ den Patienten anfallsfrei werden.

**F:** Die histopathologische Untersuchung des Gehirnpräparates zeigte eine FCD IIB nach Palmi-

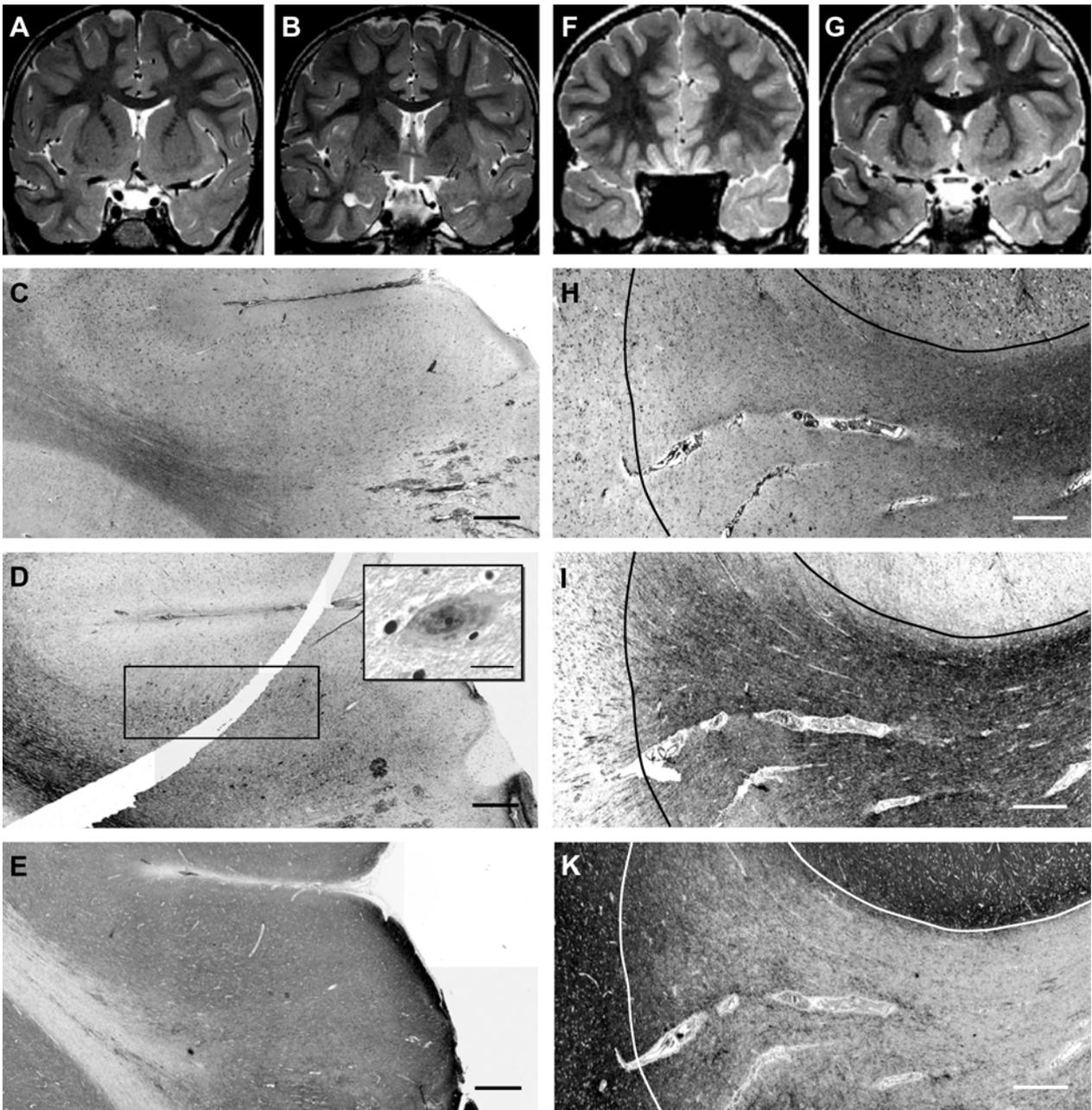
ni. Die Hämatoxilin-Eosin-Färbung zeigt zwei Ballonzellen aus dieser Läsion. Balken: 25 µm.

**G-I:** Dieser 28-jährige Patient hatte seit seinem 18. Lebensjahr mit einem temporalen Ursprung vereinbare therapierefraktäre Anfälle.

**G:** Die rechts-temporo-laterale Läsion (Pfeil) wurde präoperativ übersehen.

**H:** Die temporo-laterale Elektrodenimplantationen deckten nicht die Läsion ab. Die frühesten iktualen EEG-Veränderungen wurden jedoch durch sie aufgezeichnet. Die vorgenommene antero-mediale temporale Zweidrittelresektion ließ den Patienten anfallsfrei werden.

**I:** Die histopathologische Aufarbeitung des Präparates offenbarte ein subpiales Kavernom (Meningen links im Bild). Hämatoxilin-Eosin-Färbung. Balken: 0,5 mm.



**Abbildung 4:** MRT-Diagnosen von Grau-Weiß-Differenzierungsstörungen mit verschiedenen histopathologischen Substraten.

Erläuterungen zu Abbildung 4:

**A-E:** Im Falle dieses fünfjährigen Mädchens begannen die Anfälle im zweiten Lebensjahr. Die Resektion der anterioren vier Zentimeter dieses Temporallappens erzielte postoperative Anfallsfreiheit bei der Patientin.

**A und B:** Die koronare T2-gewichtete MRT-Aufnahme (3-Tesla) zeigt eine unscharfe Demarka-

tionslinie von grauer und weißer Substanz im linken anterioren Temporallappen.

**C-E:** Die histopathologische Aufarbeitung des Präparates zeigte eine fokale kortikale Dysplasie Grad IIA nach Palmini.

**C:** Die Nissl-Luxol-Färbung zeigt eine unregelmäßige Schichtung des Kortex. Balken: 1 mm.

**D:** In der immunhistochemischen Anfärbung der Neurofilamente wird diese Auffälligkeit der kortikalen Architektur noch deutlicher. Balken: 1 mm. Der Kasten zeigt die Grenzzone zwischen kortikaler grauer und subkortikaler weißer Substanz. Hier findet sich eine Häufung abnorm großer Neurone. Die eingefügte Abbildung zeigt eines dieser Neurone im Detail (Hämatoxylin-Eosin-Färbung). Balken: 25  $\mu$ m.

**E:** Immunhistochemische Synaptophysin-Färbung. Das subkortikale Signal entspricht dysmorphen Neuronen, die sich in der weißen Substanz befinden. Balken: 1 mm.

Die zusammenfassende Interpretation der MRT und der histopathologischen Bilder deutet darauf hin, dass die Unschärfe des Übergangs von grauer und weißer Substanz durch die gestörte Architektur des Kortex verursacht ist; hier finden sich multiple dysmorphe Neurone in den unteren kortikalen und in den oberen subkortikalen Bereichen.

**F-K:** Dieser elfjährige Patient litt seit dem vierten Lebensjahr unter therapierefraktären Anfällen. Die Resektion der in der MRT als auffällig diagnostizierten Bereiche links-temporo-polar brachten keine Verbesserung der Anfallssituation; es musste davon ausgegangen werden, dass das epileptogene Areal durch den operativen Eingriff nicht erfasst wurde.

**F und G:** Koronare T2-gewichtete MRT (3-Tesla, Schichten annähernd in derselben Position wie in A; B) zeigt eine Unschärfe der Übergangszone von grauer und weißer Substanz im linken anterioren Temporallappen.

**H:** Die Nissl-Luxol-Fast-Blue-Färbung zeigt einen Verlust des Myelins in den unmittelbar angrenzenden subkortikalen Bereichen. Die schwarze Linie kennzeichnet die Grenze von grauer (nach links und oben) und weißer (rechter und unterer Bereich des Bildes) Substanz. Balken: 1 mm.

**I:** In der Zone des Myelinverlustes ist auch das Neurofilamentsignal abgeschwächt. Balken: 1 mm.

**K:** Die verwaschene Grenzzone von grauer und weißer Substanz ist in dieser Synaptophysin-Färbung ebenfalls deutlich sichtbar. Balken: 1 mm.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in der MRT sichtbare Differenzierungsstörungen von grauer und weißer Substanz einer verminderten Myelin-axonalen Dichte in den obersten Millimetern der subkortikalen weißen Substanz entsprechen. In diesem Bereich scheint die Synapsendichte gesteigert zu sein.

## 5 Zusammenfassung

Die Befunde einer erheblichen Anzahl von Patienten, deren MRT-Bilder keine epileptogene Läsion erkennen lassen, bedürfen einer ausführlichen prächirurgischen Abklärung. Ihre Größenordnung bewegt sich an großen Epilepsiezentren zwischen 17 % und 32 %. Sie bleiben schwer zu diagnostizierende und einzuordnende Fälle. Gerade einmal 8 % bis 49 % können für einen Eingriff vorgeschlagen werden – in der vorliegenden Serie liegt ihre Anzahl bei zehn Prozent –, und von diesen wiederum werden lediglich 37 % bis 47 % anfallsfrei; in der vorliegenden Serie beträgt ihre Anzahl 53 %. Dennoch ist die Anfallsfreiheitsrate in der epilepsiechirurgisch behandelten Gruppe im Vergleich zu den konservativ behandelten Patienten höher.

Der Anteil der operierten Patienten, deren Resektate im Zuge der postoperativen histopathologischen Beurteilung entgegen der präoperativen Vermutungen doch eine kortikale Läsion als Ursache für ihre Epilepsie zeigen, beträgt 41 % bis 67 %; die vorliegende Studie zeigt hier einen Anteil von 59 %. Bei Re-Evaluation der präoperativ angefertigten MRT-Bilder in Kenntnis der histopathologischen Befunde sind diese Läsionen erkennbar. Es ist zu erwarten, dass in naher Zukunft durch morphologische Diagnosen basierend auf weiter vorangeschrittener Anfertigung und Interpretation von MRT-Bildern des Gehirns (einschließlich der vermehrten Anwendung moderner Nachbearbeitungs-Techniken) eine annähernd 100 % korrekte präoperative Diagnose der zerebralen Veränderungen mittels der Bildgebung möglich ist. Dies wird wahrscheinlich in jenen Fällen bessere Operationsergebnisse ermöglichen, in welchen die präoperative Diagnose bislang „nicht-läsionell“ lautete.

## **Anhang A: Ablauf der prächirurgischen Epilepsiediagnostik und operativen Epilepsitherapie am Universitätsklinikum Bonn**

Im Folgenden ist der Ablauf der prächirurgischen Epilepsiediagnostik und operativen Epilepsitherapie am Universitätsklinikum Bonn beschrieben. Besonders werden solche Patienten berücksichtigt, deren zerebrale MRT einen unauffälligen Befund hinsichtlich epileptogener Veränderungen zeigt. Zur Erläuterung sind nachfolgend die Anamnesen und Untersuchungsverläufe von sieben Patienten aus der untersuchten Gruppe beschrieben.

### **A.1 Ziele der prächirurgischen Diagnostik und der operativen Epilepsitherapie**

Epileptische Anfälle im Rahmen lokalisationsbezogener Epilepsien können in einem einzelnen Fokus im Gehirn oder multifokal entstehen (Commission on Classification and Terminology of the ILAE, 1989); die Ursprungszone kann beschränkt sein auf eine Hemisphäre oder sich beidseits finden. Dem Leiden können verschiedene Ursachen zugrunde liegen; Beispiele sind anlagebedingte Fehlbildungen, traumatisch erworbene Läsionen oder Neoplasien.

Das Ziel der prächirurgischen Diagnostik ist die Bestimmung der anfallserzeugenden Zone, das heißt des epileptogenen Areals, und ihrer Grenzen in Bezug zu eloquenten Hirnarealen. Hierdurch soll die Frage geklärt werden, ob die operative Entfernung der anfallsgenerierenden Gewebe ohne Verursachung neuer neurologischer Defizite möglich ist.

Das Ziel der kurativen operativen Epilepsitherapie ist, eine dauerhafte postoperative Anfallsfreiheit ohne neurologische Defizite durch die Operation zu induzieren. Hierzu erfolgt entweder eine komplette Resektion des epileptogenen Areals oder die totale Trennung des Anfallsursprunges von dem symptomatischen kortikalen Bereich (diskonnektierende Verfahren) (Rosenow und Lüders, 2004). Nur bestimmte Arten der Epilepsie können chirurgisch kurativ behandelt werden. Der Anfallsursprung muss unifokal sein und er darf nicht in Arealen liegen, deren Resektion oder Diskonnektion nicht kompensierbare neurologische Ausfälle mit sich brächte. Wenn dies nicht möglich ist, wird in ausgewählten Fällen die Möglichkeit einer palliativen Operation geprüft.

Mit palliativen Eingriffen soll eine Reduktion der Schwere und Frequenz von Anfällen erreicht werden, beispielsweise durch eine Kallosotomie bei Epilepsiepatienten mit schweren Sturzanfällen. Eine weitere Option ist die Durchtrennung der neuronalen Ausbreitungswege durch oberflächliche Kortexritzungen, sogenannte multiple subpiaie Transsektionen (MST). Sie kommen im Bereich des eloquenten Kortex zum Einsatz, wenn dieser zur Anfallsursprungszone gehört.

Kombinationen von Resektion und MST sind anzustreben, weil die Chance auf Anfallsfreiheit höher ist als bei MST allein (Hufnagel et al., 1997).

## **A.2 Voraussetzungen und Indikationen der epilepsiechirurgischen Diagnostik**

Ein Epilepsiepatient ist in aller Regel bei einem Facharzt für Neurologie in Behandlung. Eine Überweisung durch diesen an die Klinik für Epileptologie zur prächirurgischen Diagnostik setzt die Diagnose einer lokalisationsbezogenen Epilepsie, den Patientenwunsch nach einer operativen Therapie und erwiesene Pharmakoresistenz voraus. Der Begriff der Pharmakoresistenz beschreibt den Sachverhalt, dass Patienten unter der Einnahme mindestens zweier verschiedener Antikonvulsiva in Mono- und Kombinationstherapie auch nach langfristiger Therapie keine verbesserte Anfallsituation entwickeln oder eine solche nur unter Auftreten nicht tolerabler Nebenwirkungen (Stern, 2006). Es gibt über 20 antikonvulsive Medikamente; dennoch erweisen sich annähernd 30 % der epilepsiekranken Patienten als pharmakoresistent (Kwan und Brodie, 2000).

Als günstige Voraussetzung für eine erfolgreiche prächirurgische Diagnostik ist eine monomorphe Anfallssemiologie anzusehen, vor allem, wenn diese als konkordant mit einer bereits bekannten Hirnläsion interpretiert werden kann. Der Patient wird von der Ambulanz der Klinik zur stationären Aufnahme angemeldet.

Mit der stationären Aufnahme beginnt die nicht-invasive Phase der prächirurgischen Diagnostik. Diese besteht aus elektrophysiologischen, bildgebenden und neuropsychologischen Untersuchungen. Die präoperativen diagnostischen Methoden sind im Folgenden beschrieben.

Eine unabdingbare Voraussetzung für das Gelingen einer prächirurgischen Diagnostik ist die effiziente interdisziplinäre Zusammenarbeit der involvierten Bereiche. Neben dem epileptologisch erfahrenen Team von Neurologen sind versierte Neuroradiologen, Nuklearmediziner, Neuropsychologen, EEG-Assistenten und Pflegepersonal eine ebenso wichtige Voraussetzung. Die notwendigen aufwendigen apparativen Ausstattungen sind tertiären Zentren für Epileptologie vorbehalten.

## **A.3 Die nicht-invasive Phase**

### **A.3.1 Anamnese**

Grundsätzlich muss initial geklärt werden, ob der untersuchte Patient tatsächlich an fokalen epileptischen Anfällen leidet. Es ist auszuschließen, dass der Patient Anfälle nur aufgrund einer

besonderen Gelegenheit hatte (Gelegenheitsanfälle, akute symptomatische Anfälle), wie zum Beispiel akuter Drogenabusus oder -entzug, dass er psychogene, das heißt nicht durch körperliche Veränderungen, sondern psychisch induzierte Anfälle hat, oder dass er an einer generalisierten Epilepsie leidet (Moshe und Pedley, 1997).

Die gründliche Anamnese des Epilepsiekranken ist hierfür von herausragender Bedeutung. Besonderes Augenmerk muss in Hinblick auf eine epilepsiechirurgische Diagnostik darauf gerichtet werden, ob der Patient bezüglich seines Allgemeinzustandes und der Form seiner Epilepsie für einen operativen Eingriff in Frage kommt.

#### *A.3.1.1 Anfallsanamnese und Semiologie*

Die Anamnese umfasst eine detaillierte eigen- und fremdanamnestisch erhobene Anfallssemiologie inklusive Erstmanifestation, die Frage nach Auren oder anderen Anfalls-Vorboten, Anfallsdauer und -frequenzen, bekannten internen oder externen Triggerfaktoren, wie zum Beispiel Schlafentzug oder visuellen Reizen, und postiktualen Defiziten wie Spracharrest, Umdämmerung und anderes.

Die Semiologie eines Anfalls kann die Lokalisation und Lateralisation des betroffenen kortikalen Areals anzeigen: Zeigt ein Patient beispielsweise zu Beginn eines Anfalls motorische Sprechunfähigkeit bei erhaltenem Verständnis, so wird das betroffene Gebiet sehr wahrscheinlich im links-fronto-lateralen Bereich liegen, da sich hier bei der großen Mehrzahl aller Menschen das motorische Sprechzentrum befindet.

#### *A.3.1.2 Pharmakotherapie*

Die Anfallsanamnese im Kontext der prächirurgischen Diagnostik umfasst die genaue Dokumentation der Pharmakoresistenz, welche der Patient aufweist.

Die bisherige Pharmakotherapie muss hinsichtlich ihrer Wirkung und ihrer Nebenwirkungen vollständig eruiert werden. Ein wichtiger Faktor ist die Compliance des Patienten bezüglich der verordneten Medikation; unter Umständen liegt hierin bereits eine Ursache für die insuffiziente anti-convulsive Wirkung der Medikation (eine Ursache einer sogenannten Pseudoresistenz).

#### *A.3.1.3 Potenziell epilepsierelevante Erkrankungen*

Bestimmte Ereignisse und Erkrankungen können Epilepsien auslösen. Sie werden eruiert, um die Krankheitsursache einzugrenzen und die Erfolgsaussicht eines epilepsiechirurgischen Eingriffes abschätzen zu können. Als potenziell epilepsierelevante Erkrankungen werden unter an-

deren Komplikationen unter der Geburt, Fieberanfälle im Kindesalter – ein häufiger Grund für die Erkrankung an Temporallappenepilepsie und Ammonshornsklerose, welche eine günstige Anfallsfreiheitsprognose nach Temporallappenoperation hat. Als ebenso relevant werden Schädel-Hirn-Traumen oder zerebrale Infektionen angesehen; bei den beiden letztgenannten bestehen aufgrund häufig vorhandener multifokaler ZNS-Affektionen vermutlich geringere Chancen auf Anfallsfreiheit.

#### *A.3.1.4 Nicht-epileptische Anfälle*

Ebenso wichtig ist der Ausschluss nicht-epileptischer Anfälle, insbesondere psychogen bedingter Anfälle, die als solche nicht ohne weiteres von epileptischen Anfällen zu unterscheiden sind. Diese Anfälle zeigen keine Korrelate im EEG oder keine vorübergehende Aufhebung von Reflexen, wie es bei komplex-partiellen Anfällen zu beobachten ist, und können unter Umständen suggestiv, zum Beispiel mit intravenöser Gabe von isotonischer Kochsalzlösung ausgelöst werden (Mellers, 2005). Diese Anfälle wären operativ nicht behandelbar und bedürfen in aller Regel einer psychologischen Therapie.

#### *A.3.1.5 Familienanamnese*

Die Familienanamnese gibt Hinweise auf mögliche genetische Ursachen. Durch die Sozialanamnese werden Wechselwirkungen der Epilepsie mit den privaten und beruflichen Lebensvollzügen des Patienten erfasst. Zu eruieren sind neben der ausführlichen fremd- und eigenanamnestisch erhobenen Anfallssemilogie auch die Einstellung des Patienten und seines Umfeldes zu seiner Erkrankung, der Umgang damit, die Krankheit beeinflussende Verhaltensweisen wie zum Beispiel Alkoholkonsum oder Schichtarbeit, das Ausmaß des Leidensdruckes und die empfundenen oder tatsächlichen Einschränkungen der Lebensführung durch die Anfälle. Der individuell empfundene Leidensdruck des Epilepsiekranken ist nicht notwendigerweise kongruent zum quantitativen und qualitativen Ausmaß der Anfälle.

### **A.3.2 Neurologische und psychische Untersuchung**

Bei Aufnahme erfolgen eine neurologische und psychopathologische Untersuchung des Patienten.

Es sollen neurologische und psychische Defizite oder Auffälligkeiten erkannt werden, die Folge oder Begleiterscheinung einer epileptischen Erkrankung sein können, die jedoch keineswegs in Zusammenhang mit der Epilepsie stehen müssen. Zerebrale Auswirkungen systemischer Erkrankungen, metabolische Veränderungen, medikamentöse Fehldosierungen oder zerebelläre

Ursachen können ebenso neurologische und psychische Symptome bedingen und sind von einer Epilepsie abzugrenzen.

Ebenso muss präoperativ ein neurologischer und psychischer Status erhoben worden sein, um sicherzustellen, dass der Patient der psychischen Belastung einer prächirurgischen Diagnostik und gar einer epilepsiechirurgischen Operation gewachsen ist. Schließlich erlaubt der präoperativ erhobene Status später das Erkennen eventueller epilepsiechirurgisch bedingter postoperativer Defizite.

### **A.3.3 Internistische Untersuchung**

Im Zuge einer orientierenden internistischen Untersuchung bei Aufnahme sollen Erkrankungen erkannt werden, die gegen die – stets elektive – Durchführung einer prächirurgischen Diagnostik oder eines epilepsiechirurgischen Eingriffs sprechen würden.

### **A.3.4 Oberflächen-EEG**

Oberflächen-EEGs werden in aller Regel nach dem internationalen 10/20-Schema mit temporo-basalen Zusatzelektroden (T1/T2 oder Sphenoidalelektroden Sp1/Sp2) angelegt. Ein Ruhe-Wach-EEG, dessen Aufzeichnung etwa 15 Minuten dauert, wird meist bereits im Zuge der ambulanten Vorstellung zu einer ersten orientierenden Einschätzung angefertigt. Ein Langzeit-EEG über 24 Stunden detektiert interiktuelle Veränderungen, unbemerkte, sogenannte „subklinische“ ictuale Ereignisse und Veränderungen in der Schlafphase. Damit leistet diese Untersuchungsmethode Beiträge zur prächirurgischen Lokalisationsdiagnostik (Lee et al., 2003).

### **A.3.5 Magnetresonanztomografie (MRT)**

Die heute maßgebliche Bildgebung für die Epilepsiediagnostik ist die MRT, welche auch geringe intrakraniell gelegene strukturelle Läsionen und Veränderungen zeigen kann. Das Prinzip der MRT beruht auf dem Effekt der magnetischen Kernspinresonanz; verschiedene Relaxationszeiten der Wasserstoffkerne und der Protonendichte aufgrund chemischer oder konzentrativer Gegebenheiten bedingen einen bildgebenden Effekt. Die Stärke des elektrischen Feldes eines Scanners wird in Tesla (SI-Einheit für die magnetische Flussdichte) angegeben, üblich sind gegenwärtig 1,5- oder 3-Tesla-Scanner. Standardmäßig kommen T1- und T2- gewichtete Aufnahmen und Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery-Aufnahmen (FLAIR-Aufnahmen) zum Einsatz. Sie bilden die Basis der epileptologischen MRT-Diagnostik. Erweiterungen dieses Standards um sogenannte Inversion-Recovery- oder kontrastmittelverstärkte Aufnahmen sind möglich.

Die Bilder werden entsprechend der Fragestellung mit Schichtdicken von zwei bis fünf Millimetern axial, koronar und sagittal angefertigt. Um einen für die Auswertung sinnvollen Aufnahme Winkel zu erreichen, wird die Angulierung der Sequenzen nach der semiologisch und elektro-physiologisch gestützten ersten Fokushypothese angelegt: Für die Bildgebung im Rahmen der Diagnostik einer Temporallappenepilepsie beispielsweise ist es wichtig, den Hippokampus entlang seiner Achse oder senkrecht dazu abzubilden (Urbach, 2005). Als problematisch wird von einigen Patienten die Enge der Röhre, der Geräuschpegel und die Anweisung zu einem weitgehend bewegungslosen Verhalten über eine Untersuchungsdauer von 30 bis 45 Minuten angesehen. Bei Angst oder Unruhe sollten Sedativa eingesetzt werden, da qualitätsgeminderte Bilder nur eingeschränkt beurteilbar sind und die Untersuchung wiederholt werden müsste. Menschen, denen ein bewegungsarmes Verhalten während der Untersuchung nicht möglich ist, werden gegebenenfalls in Kurznarkose untersucht. Kontraindikationen für eine MRT sind fest implantierte magnetisierbare Gegenstände wie Schädelplatten, magnetisch beeinflussbare Geräte wie Herzschrittmacher oder ein für das Gerät zu großer Körperumfang (Cascino, 1997).

Wird die MRT als nicht-läsionell beurteilt, so werden lokalisationsbezogene rezidivierende unprovokierte Anfälle als Ausdruck einer „kryptogenen Epilepsie“ angesehen. Dies zieht eine wesentlich komplexere Fokussuche nach sich als bei läsionsbedingten Erkrankungen. Das Ziel ist auch in den Fällen der „kryptogenen“ Epilepsie, eine Empfehlung zu einer kurativen epilepsiechirurgischen Operation geben zu können.

### ***A.3.6 Neuropsychologische Lokalisationsdiagnostik***

Bestimmte kognitive Funktionen können entsprechenden Hirnarealen zugeordnet werden; um die jeweiligen Fähigkeiten gezielt zu fordern, werden dem Patienten standardisierte Aufgaben gestellt. Defizite in deren Ausführung erlauben Rückschlüsse auf funktionell beeinträchtigte Hirnareale und leisten einen weiteren Beitrag zur Lokalisationsdiagnostik (Elger et al., 2004; Lassonde et al., 2006). Die Tests und ihre Auswertung werden von Neuropsychologen durchgeführt.

### ***A.3.7 Simultane Video-EEG-Doppelbildaufzeichnung (SDA)***

Der Patient wird in speziell ausgerüsteten Zimmern permanent per Video aufgezeichnet, nachts per Nachtsichtkamera. Gleichzeitig versieht man den Patienten mit einem Oberflächen-EEG. Die Elektroden werden in der Regel auf die Kopfhaut aufgeklebt. Das EEG wird simultan zur Videoaufzeichnung abgeleitet. So können das EEG und das Verhalten zwischen den Anfällen (interiktual) und in Anfällen (iktual) kontinuierlich dokumentiert werden (Cascino, 2002).

Die in lokalisationsdiagnostischer Hinsicht besonders aussagekräftige Anfallsaufzeichnung erlaubt zum Beispiel im Falle eines Anfalles auf Grund einer Temporallappenepilepsie zu Beginn und im Verlauf die visuelle Dokumentation der typischen Semiologie des Innehaltens, der oralimentären Automatismen und des Nestelns, und, elektrophysiologisch durch die synchrone EEG-Aufzeichnung, die Aufzeichnung der rhythmischen Aktivität in den temporalen Elektrodenkontakten.

Neben der MRT stützt sich die präoperative Diagnostik bei der Generierung einer Fokushypothese wesentlich auf Ergebnisse dieses Verfahrens. Während der Zeit der Ableitung wird die antikonvulsive Medikation reduziert oder völlig abgesetzt, um die Wahrscheinlichkeit eines Anfallsereignisses zu erhöhen. In seltenen Fällen muss diese Untersuchung wegen fehlender Anfallsereignisse abgebrochen werden.

#### **A.3.8 18-F-Flouro-Desoxy-Glukose-Positronen-Emissionstomografie (FDG-PET)**

Bei der FDG-PET macht man sich die Tatsachen zunutze, dass das Gehirn unter normalen nutritiven Bedingungen als Energieträger ausschließlich Glukose metabolisiert und dass epileptogene Bereiche häufig einen verminderten Metabolismus aufweisen (Chassoux et al., 2004).

Mit dem Flour-Isotop  $^{18}\text{F}$  radioaktiv markierte Glukose wird interiktual infundiert, zerebral metabolisiert und entsprechend der Stoffwechselaktivität angereichert (Mauguiere und Ryvlin, 2004).

In der Tomografie zeigen sich dann minderperfundierte Regionen mit geringerer Anreicherung, die wiederum zur Präzisierung der epileptologischen Fokushypothese von Nutzen sein können; insbesondere der hypometabole Temporallappenbereich bei Patienten mit Temporallappenepilepsie korreliert stark mit klinischen und neurophysiologischen Befunden (Akanuma et al., 2003).

#### **A.3.9 Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)**

Ziel der Untersuchung ist die Detektion hyperperfundierter Areale im Anfallsbeginn als Hinweis auf den epileptogenen Fokus beziehungsweise die epileptogenen Foci (Van Paesschen, 2004). Dieses Verfahren ist insbesondere bei Patienten mit nicht-läsioneller Hirn-MRT zur Generierung oder Bekräftigung einer Fokushypothese von Nutzen (Cascino et al., 2004a). Unter simultaner Video-EEG-Ableitung wird eine lipophile Substanz mit dem radioaktiven stabilisierten Tracer  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Hexamethylenpropylenaminnoxim ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO) mit Beginn eines Anfalls sofort intravenös appliziert. Die Substanz weist eine maximale zerebrale Aufnahme innerhalb der ersten 30 bis 60 Sekunden nach Injektion auf (Cascino et al., 2004a). Innerhalb ihrer Halb-

wertzeit von in etwa vier Stunden nach Fertigstellung der Substanz müssen sowohl die Injektion als auch die SPECT-Aufnahme erfolgen, da innerhalb dieses Zeitfensters hyperperfundierte und dadurch mit dem Radiopharmazeutikum angereicherte Areale sichtbar sind. Zur Auswertung zwei Tage später wird als Referenz eine interiktuale SPECT angefertigt. Die Auswertung erfolgt durch visuellen Vergleich der iktualen und interiktualen Aufnahmen. Eine interiktuale SPECT zeigt variabel eine Hypoperfusion in der epileptogenen Region (Cascino et al., 2004b). Interiktuale SPECTs allein haben sich allerdings als wenig sensitiv und als relativ häufig falsch positiv bei Temporallappenepilepsien erwiesen (Berkovic und Newton, 1997).

Die iktuale SPECT bringt bedingt durch die begrenzte Halbwertzeit und damit Brauchbarkeit des radioaktiven Materials logistische Schwierigkeiten mit sich, da Herstellung, Lieferung und Applikation in engem Zeitrahmen zu absolvieren sind. Da Anfallsereignisse nicht vorhersehbar auftreten, erfordert die zeitgerechte Applikation beim Personal hohe Aufmerksamkeit, Erfahrung und sofortiges Bemerkens des Anfallsbeginns. Die Injektion wird an der Bonner Klinik ferngesteuert durch einen Injektor (MR injector XD 7000, Ulrich Medizintechnik, Ulm, Deutschland) vollzogen, wodurch der Injektionszeitpunkt zeitnah am Anfallsbeginn liegt und medizinisches Personal in einer Anfallssituation des Patienten nicht in direktem Kontakt mit dem radioaktiven Material arbeiten muss.

#### ***A.3.10 Subtraction ictal SPECT co-registered to MRI (SISCOM)***

Bei dieser computergestützten Überlagerungstechnik wird das interiktuale SPECT-Bild vom iktualen subtrahiert und mit dem MRT-Bild überlagert. Das Ergebnis ist im günstigen Fall die Detektion und Darstellung eines anatomisch gut lokalisierbaren iktual abnorm hyperperfundierten Hirnareals, welches die gestellte Arbeitshypothese eines epileptogenen Fokus in diesem Bereich stützt und präzisiert (Ahlhede et al., 2007).

Die Methode kommt innerhalb der prächirurgischen Evaluation vorzugsweise bei Patienten mit unauffälliger MRT als Beitrag zur Generierung einer Fokushypothese zum Einsatz (O'Brien et al., 1999; O'Brien et al., 2000)

#### ***A.3.11 Funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT)***

In der prächirurgischen Epilepsiediagnostik wird bei Klärungsbedarf hinsichtlich der Lateralisation des Sprachzentrums diese Untersuchung vorgenommen: Der Patient führt bestimmte Sprachtests und Aufgaben aus, während gleichzeitig alle drei bis vier Sekunden kraniale MRT-Bilder angefertigt werden, die die zerebrale Hämodynamik mit Hilfe des BOLD-Effektes (BOLD = Blood Oxygen Level Dependant) quantifizieren (Adcock et al., 2003; Wellmer et al., 2005).

Das Prinzip des BOLD-Effektes beruht auf der Sichtbarmachung unterschiedlicher magnetischer Eigenschaften von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin, insbesondere den paramagnetischen Eigenschaften des Desoxyhämoglobins (Norris, 2006). Der Patient befolgt, im MRT-Gerät liegend, eine sprachbezogene Aufgabenstellung. In den dabei aktivierten Gebieten folgt auf eine sehr kurze verminderte Sauerstoffversorgung durch Stickstoff-induzierte Vasodilatation eine stark vermehrte Perfusion der Gebiete; die magnetischen Inhomogenitäten ergeben eine schwache Intensitätserhöhung, die computergestützt verstärkt und visuell dargestellt werden können. Mit dieser Methode ist nicht nur eine Lateralisation der sprachrelevanten Areale möglich, sondern auch eine Aussage zur Lokalisation bestimmter Bereiche, zum Beispiel primär motorischer Areale (Detre, 2004). Ein Vorteil der fMRT gegenüber dem im Folgenden beschriebenen Wada-Test ist das geringere Komplikationsrisiko, da sie nicht invasiv ist. Zwei Einschränkungen der fMRT sind zu bedenken: Erstens zeigen fMRT-Untersuchungen Gebiete an, die bei der Ausführung der gegebenen Aufgabe aktiviert werden; dies bedeutet jedoch nicht, dass diese Gebiete für die Ausführung der Aufgabe unverzichtbar sind. Eine Antwort auf die Frage, ob ein bestimmtes Gebiet ohne Funktionsverlust operativ entfernt werden darf, erlauben nur „Läsions“-Studien wie der Wada-Test oder die Elektrostimulation (siehe unten). Zweitens sind bei der Interpretation von Sprach-fMRTs nur typische Linksdominanzmuster verbindlich als solche beurteilbar; bihemisphärische oder rechts-hemisphärische Aktivierungsmuster erlauben nicht mehr als den Verdacht auf eine atypische Sprachdominanz, so dass zur Klärung gegebenenfalls eine weiterführende Diagnostik in Form des Wada-Tests indiziert ist.

### **A.3.12 Intrakarotidaler Amobarbitaltest (IAT) oder Wada-Test**

Dieser 1949 erstmals von Juhn Wada angewendete Test dient der Bestimmung der sprachdominanten Hemisphäre und der seitengetrennten Sprach- und Gedächtnisprüfung (Wada und Rasmussen, 1960). Er kommt in solchen Fällen zum Einsatz, in welchen die Ergebnisse der fMRT keine ausreichende Aussage bezüglich der Sprachlateralisation ermöglichen. Im Wada-Test werden zunächst angiografisch die intrakraniellen Gefäßverhältnisse dargestellt. Anschließend wird unter simultaner Video-EEG-Ableitung nacheinander in die Arteriae carotides internae das Barbiturat Amobarbital [oder neuerdings: Methohexital (Buchtel et al., 2002)] appliziert, welches für einige Minuten selektiv das vom vorderen Kreislauf versorgte Gebiet einer Hemisphäre narkotisiert. Innerhalb dieser Zeit wird die „wache“ Hemisphäre nach einem standardisierten Muster getestet. Die jeweiligen Ausfallmuster ermöglichen eine hemisphärielle Lateralisierung sprachlicher Funktionen und Teilfunktionen (Kurthen, 1993).

## **A.4 Invasive Phase**

### ***A.4.1 Elektroden-Implantation***

Für die intrakranielle Implantation von Elektroden existieren verschiedene Indikationen. Sie wird notwendig, wenn nach Abschluss der nicht-invasiven Diagnostik weder eine klare Operationsempfehlung noch ihre Ablehnung ausgesprochen werden kann. Dies ist der Fall, wenn das epileptogene Areal zwar in etwa benannt, aber nicht ausreichend präzise zum Zwecke einer konkreten Resektionsempfehlung bezeichnet werden kann. Eine typische Situation ist die Elektrodenimplantation bei Patienten mit nicht-läsioneller MRT. Eine andere Indikation ergibt sich im Fall einer Lokalisation des Fokus in mutmaßlicher Nähe zu eloquenten Hirnarealen. Hier dienen intrakranielle Elektroden dazu, die Ausdehnung dieser eloquenten Areale in Relation zum Anfallsursprungsgebiet durch Elektrostimulation einzugrenzen.

Die Durchführung sieht folgendermaßen aus: In oder auf die suspekten Hirnareale werden im Zuge eines neurochirurgischen Eingriffes intrazerebrale Tiefenelektroden implantiert. Dabei handelt es sich um subdurale Streifenelektroden oder Plattenelektroden (sogenannte Grids); gegebenenfalls werden beide Elektrodenarten implantiert. Sie ermöglichen sowohl ein direktes Abgreifen physiologischer und pathologischer elektrischer Hirnaktivität, als auch eine punktuelle Elektrostimulation oder auch die Aufzeichnung Ereignis-korrelierter Potenziale. Diese intrakranielle Implantation birgt intra- und postoperative Risiken, über die der Betroffene oder, wenn notwendig, sein rechtlicher Betreuer, im Vorfeld der Operation aufgeklärt werden müssen. Die hauptsächlichen Risiken sind neben den allgemeinen Operationsrisiken der perioperativ erworbenen Infektionen, Blutungen oder Todesfolge die besonderen der neurochirurgischen Operationen, also epidurale oder intrakranielle Blutungen mit den je nach Lokalisation möglichen transienten oder residenten neurologischen Ausfällen oder die akzidentelle Verletzung gesunden Hirnparenchyms. Die Wahrscheinlichkeit einer perioperativen Komplikation steigt mit Größe und Anzahl der implantierten Elektroden, der Verweildauer der Elektroden, dem Patientenalter und der Komorbidität der Patienten als Faktor für ein allgemein erhöhtes Operationsrisiko (Hamer et al., 2002). Von 160 Bonner Patienten mit intrakraniellen Elektroden (insgesamt 157 Streifenelektroden, 15 Gridelektroden und 36 Tiefenelektroden) erlitt keiner eine bleibende Komplikation (Behrens et al., 1994).

### ***A.4.2 Anfallsaufzeichnung mit intrakraniellen Elektroden***

Prächirurgisch wird ein detaillierter Plan zur Platzierung der intrakraniellen Elektroden erarbeitet, nach welchem der Neurochirurg die Implantation vornimmt. In der Regel beginnt am nächsten Tag die kontinuierliche simultane Video-EEG-Doppelbildaufzeichnung. Die iktualen EEG-Muster

lassen die Anfallsursprungszone artefaktfrei und mit höherer räumlicher Auflösung als das Oberflächen-EEG erkennen. Mit dieser Information kann dem Operateur präzise das zu resezierende Gebiet dargelegt werden.

#### **A.4.3 Elektrostimulation**

Intrakranielle Elektroden ermöglichen nicht nur das Abgreifen und Aufzeichnen der spontanen hirnelektrischen Aktivität, sondern auch die elektrische Stimulation des unter der Elektrode liegenden Bereiches. Kognitive Leistungen, motorische, sensorische oder sprachliche Funktionen sind eng an die Unversehrtheit umschriebener kortikaler Regionen geknüpft. Befinden sich auf diesen Arealen subdurale Elektroden, so kann mit Einzel- oder Serienreizen (bis 15 mA bei einer Spannung von 150 mV) die von diesem Kortextbereich gesteuerte Funktion gestört und damit die Ausdehnung des eloquenten Areals bestimmt werden. Die Voraussetzung dafür ist, dass der Patient kooperieren kann. Die Untersuchung erfordert oft mehrere Stunden und wird in der Regel auf mehrere Tage aufgeteilt. Bei der Untersuchung der Motorik muss der Patient vielfach die zu untersuchenden Muskelgruppen vorinnervieren und bei der Sprachprüfung eine Serie einfacher sprachlicher Aufgaben absolvieren, die die wesentlichen sprachlichen Teilleistungen repräsentieren.

Die Elektrostimulation ermöglicht eine präoperative Kartierung motorischer, sensorischer oder kognitiver Bereiche. Ziel ist eine möglichst genaue Abgrenzung des zu entfernenden Areals gegen die funktionstragenden, um postoperative Störungen zu vermeiden oder zu minimieren (Lachhwani und Dinner, 2004).

Nach Beendigung der Diagnostik und Auswertung all ihrer Ergebnisse wird eine Empfehlung zur epilepsiechirurgischen Therapie ausgesprochen oder aber diese ausgeschlossen. Eine Operation kann empfohlen werden, wenn ein Fokus detektiert wurde, dessen Entfernung keine oder keine maßgeblichen postoperativen neurologischen Defizite nach sich zieht.

#### **A.4.4 „Akute“ Elektrokortikografie (ECoG)**

Die akute ECoG wird angewendet, wenn über die gewonnenen Daten der nicht-invasiven Phase hinaus Informationen über das zu resezierende (epileptogene) Areal ermittelt werden sollen, aber das Risiko einer chronischen Ableitung durch intrakranielle Elektroden vermieden werden soll. Bei dieser Art des intraoperativen Neuromonitorings wird mittels auf der Gehirnoberfläche aufliegender Streifen- oder Gitterelektroden die interiktuale kortikale hirnelektrische Aktivität direkt aufgezeichnet. Mehr als im Falle der anderen prächirurgischen Untersuchungsmethoden fehlen für dieses Verfahren jedoch klare Durchführungs- und Interpretationsregeln, so dass sei-

ne Ergebnisse nicht mehr als eine Modifikation des präoperativ gefassten Resektionsplanes erlauben.

An anderen Zentren wird auch das Verfahren der „Awake Craniotomy“ angewandt, bei welcher der lokal anästhesierte Patient intraoperativ geweckt wird, um ihn einer abgekürzten Elektrostimulations-Untersuchung zur Ermittlung eloquenter Areale zu unterziehen (Duffau et al., 2003).

## **A.5 Operation**

Epilepsiechirurgische Eingriffe werden mit dem als kurativ bezeichneten Ziel der Anfallsfreiheit vollzogen. Gelegentlich soll eine Minderung oder Milderung der Anfälle im palliativen Sinn erreicht werden. Stellt sich prinzipiell die Möglichkeit einer chirurgischen Therapie, so sollte eine Evaluation nicht als Ultima Ratio angesehen, sondern frühzeitig in das Behandlungskonzept einbezogen werden.

### **A.5.1 Kurative epilepsiechirurgische Eingriffe**

#### *A.5.1.1 Erweiterte Läsionektomie*

Angeborene oder erworbene epileptogene Substanzdefekte wie Tumore, Hirnmissbildungen, Gefäßmissbildungen (Kavernome) oder Traumafolgen sind in aller Regel in der MRT sichtbar. Sie können in den benachbarten Hirnstrukturen zu Störungen der neuronalen Interaktionen führen und somit dort die Epileptogenität eines morphologisch gesund erscheinenden Gewebes induzieren. Dieses Areal muss mit Hilfe der präoperativen Diagnostik bestimmt werden, um es dann zusammen mit dem Substanzdefekt operativ zu entfernen. Erweiterte Läsionektomien weisen bei monofokalen Epilepsien hohe Anfallsfreiheitsraten von über 60 % auf.

#### *A.5.1.2 Selektive Amygdala-Hippokampektomie*

Dieser Eingriff wurde von Wieser und Yasargil in die moderne chirurgische Epilepsie­therapie eingeführt (Wieser und Yasargil, 1982). Er stellt am Bonner Zentrum die häufigste epilepsiechirurgische Operation dar. Es besteht mit 50 % bis 80 % eine hohe Chance auf postoperative Anfallsfreiheit. Typischerweise wird dieser Eingriff bei Patienten mit Ammonshornsklerose (Hippokampussklerose) durchgeführt. Diese medio-temporale Veränderung ist durch einen fokalen Nervenzellverlust im Pyramidenzellband (teilweise auch im Corpus amygdaloidem) mit fasergliotischem („sklerotischem“) Ersatz gekennzeichnet (Wieser und ILAE Commission on Neurosurgery for Epilepsy, 2004). Die Ammonshornsklerose wird typischerweise mit vorangegangenen „Initial Precipitating Injuries“, wie komplizierten Fieberanfällen, intrakraniellen Entzündungen oder Traumata, in Verbindung gebracht (Mathern et al., 1995).

### *A.5.1.3 Topektomie*

Ist das Ergebnis der präoperativen Diagnostik ein genau zu lokalisierendes kortikales Areal, welches in den bildgebenden Verfahren keine Veränderungen aufweist, kann es dennoch als resezierbar angesehen werden. Die Operation wird dann als Topektomie bezeichnet. Im Zuge der histologischen Aufarbeitung des Resektates kann (bei technisch begrenzter präoperativer Bildgebung) eine charakteristische pathologische Läsion wie die oben genannten festgestellt werden; häufig sind jedoch ein unauffälliger Befund oder unspezifische Veränderungen möglich.

### *A.5.1.4 Lobektomie*

Dieses Verfahren ist gewissermaßen noch weniger „spezifisch“ als die Topektomie. Hier wird ohne Läsionsbezug ein Lappen oder ein standardisierter Teil hiervon reseziert. Für Jahrzehnte war die antero-mediale Temporallappenresektion („Zweidrittelresektion“ unter Einschluss von Hippokampus und Amygdala) der epilepsiechirurgische Standardeingriff schlechthin. Er wurde bei allen Temporallappenepilepsien angewandt, wegen ihrer Häufigkeit vor allem bei solchen mit Ammonshornsklerose. Heute ist diese Operation als weitgehend obsolet anzusehen, da gezieltere und somit gewebesparende Eingriffe möglich sind. Das Konzept der antero-medialen Temporallappenresektion spielt noch eine gewisse Rolle bei nicht-läsionellen Temporallappenepilepsien.

### *A.5.1.5 Funktionelle Hemisphärektomie oder hemisphärielle Deafferentierung*

Wenn das epileptogene Areal eine ganze Hemisphäre oder große Teile davon einnimmt und der Verlust dieser Hemisphäre keine intolerablen zusätzlichen Funktionsausfälle erwarten lässt (entweder, weil die betreffenden Funktionen bereits verloren gegangen sind oder weil sie in der kontralateralen Hemisphäre repräsentiert sind), kommt zur Behandlung pharmakoresistenter Anfälle dieser Eingriff in Frage. Hier werden die Projektions- und Kommissurenfasern deafferentiert und nur zum Zwecke des operativen Zugangs Kortexanteile reseziert. Es existieren verschiedene Operationstechniken, die sich im Wesentlichen durch ihren Zugangsweg voneinander unterscheiden (Rasmussen, 1993; Schramm et al., 1995). Typischerweise werden pädiatrische Patienten mit ausgedehnten unihemisphärischen zerebralen Missbildungen oder mit „ausgebrannter“ Rasmussen-Enzephalitis auf diese Weise epilepsiechirurgisch behandelt (Cook et al., 2004). Die Chance auf Anfallsfreiheit ist – je nach zugrunde liegender Erkrankung – als mäßig (im Falle einer Hemimegalenzephalie) bis hoch (im Falle einer Rasmussen-Enzephalitis) zu bezeichnen.

### **A.5.2 Palliative epilepsiechirurgische Eingriffe**

Eine weitere Option besteht in operativen Eingriffen mit palliativer Zielsetzung, die sich in Fällen ausgeprägter, schwerwiegender und gefährdender Anfälle, wie zum Beispiel schweren Sturzanfällen oder Anfällen mit extremen Frequenzen von bis zu Hunderten pro Tag, anbieten. Bereits präoperativ wird nicht von postoperativer Anfallsfreiheit ausgegangen, sondern von einer verminderten Anfallsfrequenz mit oder ohne verminderter Ausprägung der Anfälle. Dies ermöglicht eine erleichterte Lebensführung.

#### *A.5.2.1 Kallosotomie*

Wenn verletzungssträchtige Sturzanfälle nicht kurativ operativ angegangen werden können, kann ihre Ausprägung durch diese Operationsart gemindert werden (Nei et al., 2006). Zumeist werden diese Anfälle multifokal bifrontal generiert und breiten sich jeweils rasch nach kontralateral aus. Die Durchtrennung des Corpus callosum verhindert diesen Ausbreitungsweg und damit die oftmals schweren iktualen Stürze, nicht jedoch die Anfälle selbst.

#### *A.5.2.2 Multiple subpiale Transsektionen (MST)*

Hier reseziert man nicht die Anfallsursprungszone, sondern durchtrennt oberflächlich kortikal selektiv neuronale Ausbreitungswege der Anfälle, ohne die „senkrecht“ in die Tiefe ziehenden, funktionell wichtigen langen Nervenbahnen zu beeinträchtigen. Dieses Verfahren wird, wenn sich epileptogenes und eloquentes Gebiet überlappen, in der Regel in Kombination mit Läsionektomien oder Teil-Läsionektomien angewandt und verbessert in diesen Fällen die Chance auf postoperative Anfallsfreiheit (Devinsky et al., 2003; Schramm et al., 2002; Spencer, 2002).

## **A.6 Postoperative Phase**

Die Anfallssituation des operierten Patienten kann sich abhängig von seiner Erkrankungsursache, seiner Verfassung, dem Operationsverlauf und postoperativen Verläufen in verschiedenen Richtungen entwickeln: Als Erfüllung des Therapiezieles kann sich Anfallsfreiheit einstellen; Frequenz und Ausprägung der Anfälle können sich verringern, unverändert bleiben oder selten steigen.

Ein komplikationsloser postoperativer Verlauf gestaltet sich derart, dass der Patient nach kurzer Überwachungsphase in der Neurochirurgie zur postoperativen Pflege stationär verbleibt, bis er entlassen werden kann. Drei, sechs, zwölf und 24 Monate nach der Operation soll der Patient zu postoperativen Kontrolluntersuchungen in die epileptologische Ambulanz kommen. Innerhalb weniger Tage postoperativ auftretende Anfälle werden noch nicht als Therapieversagen gewer-

tet (Engel J, Jr. et al., 1993). Ein Teil der Patienten wird erst verzögert anfallsfrei, was als „Running-down Phenomenon“ interpretiert wurde (Salanova et al., 1996).

Die antikonvulsive Medikation wird postoperativ mindestens für ein bis zwei Jahre fortgeführt. Erst bei persistierender Anfallsfreiheit kann mit einer stufenweisen Reduktion begonnen werden. Das Rezidivrisiko nach Absetzen wird mit circa 30 % beziffert, wovon nach Wiederaufnahme der antikonvulsiven Medikamenten-Einnahme 90 % wieder anfallsfrei werden (Schmidt et al., 2004).

Bei postoperativer Anfallspersistenz wird im Verlauf der ambulanten Kontrollen in Kooperation mit dem betreuenden niedergelassenen Neurologen ein neues pharmakologisches Therapiekonzept erarbeitet.

Auch nach einem als erfolglos zu wertenden epilepsiechirurgischen Eingriff bestehen Chancen auf eine medikamentöse Kontrolle der Anfälle, die von einer für den Patienten akzeptablen Minderung bis zur Anfallsfreiheit reicht. Eine Verstärkung oder Veränderung der Anfälle kann für eine operationsbedingte oder gänzlich neu aufgetretene Ursache sprechen, die eruiert werden muss. Wie im unten beschriebenen Fall zwei geschehen, ist eine unveränderte postoperative Anfallssituation möglicherweise Folge inkompletter Resektion bedingt durch präoperativ sehr eng gesteckte Resektionsgrenzen (hier aufgrund der hohen neurologischen Risiken).

Eine erneute präoperative Evaluation wird in solchen und ähnlichen Fällen diskutiert werden; der treibende Faktor ist der Leidensdruck des Patienten. Wie im Fall drei beschrieben, ist die Implantation eines Nervus-vagus-Stimulators (VNS) eine weitere Therapieoption, führt jedoch nur selten zu Anfallsfreiheit (Schwartz und Spencer, 2001). Typische Gründe für die ärztliche Ablehnung einer epilepsiechirurgischen Therapie sind die folgenden: nicht lokalisierter Fokus; Multifokalität; neurologisches oder neuropsychologisches Operationsrisiko. Gelegentlich lehnt auch der Patient eine ihm angebotene chirurgische Therapie ab, etwa, weil ihm die damit verbundenen Risiken letztlich doch zu hoch erscheinen. Allen diesen Patienten wird in Bonn die weitere ambulante Mitbetreuung durch die Universitätspoliklinik angeboten. Es können neue oder veränderte medikamentöse Therapiekonzepte angewandt werden, deren Chance auf Anfallsfreiheit nicht zu niedrig veranschlagt werden darf. Zwei neuere Untersuchungen ergaben Raten von 21 % beziehungsweise 24 % von nicht für eine Operation geeigneten Patienten, die im Verlauf noch für mindestens ein Jahr anfallsfrei wurden (Bien et al., 2006; Selwa et al., 2003).

## Anhang B: Fallbeschreibungen

Anhand von sieben klinischen Einzelfalldarstellungen aus dem im Hauptteil dieser Untersuchung beschriebenen Patientenkollektiv sollen im Folgenden exemplarisch typische Epilepsieverläufe bei prächirurgisch untersuchten Patienten mit MRT-negativer lokalisationsbezogener Epilepsie dargestellt werden. Nur ein Teil dieser therapierefraktären Patienten konnte einer invasiven Diagnostik zugeführt werden, und von den invasiv untersuchten Patienten wurde nur ein geringer Teil überhaupt epilepsiechirurgisch therapiert. Von den operierten Patienten wiederum wird nur ein Teil unmittelbar anfallsfrei; die genauen Prozentzahlen werden im Hauptteil dieser Arbeit diskutiert. Andererseits gibt es durchaus Verläufe, bei denen durch pharmakologische Therapie im Langzeitverlauf doch noch Anfallsfreiheit bei einem sogenannten pharmakoresistenten Patienten erreicht wird. Beispielhaft werden hier dargestellt:

**Fall eins:** Eine mittels intrakranieller Elektroden untersuchte, operierte und postoperativ anfallsfreie Patientin.

**Fall zwei:** Ein mit intrakraniellen Elektroden untersuchter, operierter und postoperativ nicht anfallsfreier Patient.

**Fall drei:** Eine invasiv untersuchte Patientin, die nicht operativ therapierbar ist, da multifokale Anfallsursprünge nachgewiesen wurden. Sie wurde im weiteren Verlauf durch einen VNS zusätzlich zur pharmakologischen Therapie behandelt, wird aber nicht anfallsfrei.

**Fall vier:** Ein invasiv untersuchter Patient, der nicht operativ therapierbar ist, da kein Fokus identifiziert werden konnte. Unter weiterer pharmakologischer Therapie wird der Patient anfallsfrei.

**Fall fünf:** Eine invasiv untersuchte Patientin, bei der zwar der epileptische Fokus nachgewiesen wurde, die aber wegen unvertretbarer neurologischer Risiken nicht operiert werden konnte.

**Fall sechs:** Eine nicht-invasiv untersuchte Patientin, bei der keine Implantationshypothese und keine Operationsplanung möglich waren, die aber nach Veränderung der medikamentösen Therapie anfallsfrei wurde.

**Fall sieben:** Ein nicht-invasiv abgeklärter Patient, bei dem keine Implantationshypothese erstellt werden konnte, und der trotz medikamentöser Umstellungen auch weiterhin nicht anfallsfrei ist.

## **Fall eins: weiblich, prächirurgische Epilepsiediagnostik im 60. Lebensjahr**

### **1. Vorgeschichte bis zum Beginn der prächirurgischen Epilepsiediagnostik:**

Anfallsmanifestation

30. Lebensjahr

Potenziell epilepsierelevante Vorerkrankungen

keine

Familienanamnese bezüglich Epilepsien

leer

Sozialanamnese

Die Patientin ist examinierte Krankenschwester und 27 Jahre nach Anfallsmanifestation als erwerbsunfähig anerkannt. Sie ist geschieden, hat ein Kind und lebt in eheähnlicher Gemeinschaft.

Antikonvulsiva-Anamnese

Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Valproat (hierunter Tremor).

### **2. Prächirurgische Epilepsiediagnostik**

2.1 Nicht-invasive Phase im Jahr 2000, 30 Jahre nach Anfallsmanifestation)

a) Anfallssemiologie anamnestisch

Die Patientin hat komplex-partielle Anfälle mit sekundärer Generalisierung. Komplex-partielle Anfälle: ohne Aura, Starren, Bewusstseinsverlust. Schmatzen, Schlucken, ungeformte Vokalisationen, Nesteln, postiktual desorientiert. Frequenz zwei bis drei pro Monat. Sekundäre Generalisierung während der ersten 27 Erkrankungsjahre.

b) Hirn-MRT

Die MRT ist unauffällig hinsichtlich typischerweise epileptogener Läsionen. Erkennbar ist eine leichte Hirnvolumenminderung mit fronto-temporalen Akzentuierung.

c) Video-Doppelbildaufzeichnung mit Sphenoidalelektroden

Interiktuelle Aktivität: im Schlaf rechts-temporale Spikes und Spike-Waves mit Phasenumkehr bei T4. Iktuale Aktivität: Beginn: Artefakte, nach sechs Sekunden rechts-temporales iktuales Spike-Muster, nach weiteren knapp zehn Sekunden generalisierte Muskelartefakte.

d) Neuropsychologische Lokalisationsdiagnostik

Die Ergebnisse verweisen auf deutliche bitemporale Funktionsminderungen.

e) FDG-PET

Hier zeigt sich eine diskrete Minderanreicherung rechts-temporo-mesial.

Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse der nicht-invasiven Phase

Die Semiologie der Anfälle, das Oberflächen-EEG und die PET lassen einen rechts-temporo-medialen Anfallsursprung vermuten. Somit wird eine Empfehlung zur Implantation von intra-hippokampalen Tiefenelektroden beidseits zur Sicherung der Anfallsursprungszone ausgesprochen.

2.2 Invasive Phase im Jahr 2000, 30 Jahre nach Anfallsmanifestation

Nach Implantation von zwei intrahippokampalen Elektroden können fünf Anfälle aufgezeichnet werden.

Video-Doppelbildaufzeichnung mit Tiefenelektroden

Intrakranielles EEG interiktual: Intermittierend Spikes in beiden Tiefenelektroden. Intrakranielles EEG iktual: Während der simultanen Video-EEG-Aufzeichnung werden fünf Anfälle aufgezeichnet. Zu Beginn zeigt sich rhythmische Theta-Aktivität, dann LAFA, dann Spikes rechts-temporal (hippokampal). Ausbreitung nach 15 bis 20 Sekunden in die linke Tiefenelektrode.

Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse der prächirurgischen Epilepsiediagnostik und Procedere

Die aufgrund der nicht-invasiven Befunde implantierten Tiefenelektroden zeigen konkordant zu den Voruntersuchungen einen rechts-temporo-medial gelegenen Anfallsursprung. Angesichts der nicht-läsionellen MRT (also auch des Fehlens einer Ammonshornsklerose) wird zur Erhöhung der Chance auf Anfallsfreiheit nicht nur eine Resektion des rechten Hippokampus, sondern eine rechtsseitige antero-mediale Temporallappenstandardresektion angeboten. Es wird eine gute Chance auf postoperative Anfallsfreiheit prognostiziert.

### **3. Epilepsiechirurgische Operation**

Es erfolgt eine komplikationslose rechtsseitige antero-mediale Temporallappenresektion.

#### Zusammenfassung und Interpretation des postoperativen Verlaufes

Im Operationsmaterial wird histologisch eine ausgeprägte Gliose ohne Anhalt für eine distinkte Läsion diagnostiziert. Die Patientin stellt sich zu den postoperativen Kontrollterminen ambulant vor und berichtet nach einer Periode gesteigerter Müdigkeit über anhaltende Anfallsfreiheit bei im Verlauf gutem Allgemeinbefinden. Das letzte Follow-up wird zweieinhalb Jahre nach dem Eingriff dokumentiert. Die Patientin erhält zu diesem Zeitpunkt als antikonvulsive Pharmakotherapie eine Kombination aus Carbamazepin und Levetiracetam, deren sukzessive Reduktion in Betracht gezogen wird.

## **Fall zwei: männlich, prächirurgische Epilepsiediagnostik im 21. Lebensjahr**

### **1. Vorgeschichte bis zum Beginn der prächirurgischen Epilepsiediagnostik**

Anfallsmanifestation:

10. Lebensjahr

Potenziell epilepsierelevante Vorerkrankungen

keine

Familienanamnese bezüglich Epilepsien

leer

Sozialanamnese

Der Patient ist Goldschmied und besucht zum Zeitpunkt der zweiten Diagnostik eine Goldschmiede-Meisterschule.

Antikonvulsiva-Anamnese

Lamotrigin, Levetiracetam, Phenytoin, Pregabalin, Topiramate, Valproat, Vigabatrin.

### **2. Prächirurgische Epilepsiediagnostik**

2.1 Nicht-invasive Phase im Jahr 2005, 19 Jahre nach Anfallsmanifestation

a) Anfallssemiologie anamnestisch

Der Patient hat komplex-partielle Anfälle mit sekundärer Generalisierung.

Typ eins: Aura, dann kurze unterbrechbare Desorientiertheit mit folgender Konzentrationsstörung. Frequenz zwei bis vier pro Monat.

Typ zwei: Innehalten, Linkswendung des Kopfes, Umherschauen, ungeformte Vokalisationen, motorische Unruhe, Kopf- und Blickwendung nach rechts. Dauer ein bis zwei Minuten, Reorientierungsdauer bis 30 Minuten, postiktual teils aggressive Verbalentäußerungen. Frequenz zwei bis vier pro Monat.

Typ drei: sekundäre Generalisierung. Frequenz zwei bis vier pro Monat.

b) Hirn-MRT

Die MRT ist unauffällig bezüglich typischerweise epileptogener Läsionen, auch unter Kenntnis des SISCO-M-Ergebnisses (siehe unten).

## c) Oberflächen-EEG interiktual

Alpha-EEG um 10 pro Sekunde mit spezifischem Herdbefund links-temporo-posterior im Sinne eines ausgeprägten, sehr langsamen und aktiven umschriebenen links-temporo-dorsalen bis okzipitalen Verlangsamungsherdes mit teils rhythmischen, teils kontinuierlichen Sharp-Wave- und Slow-Wave-Komplexen links-temporal. Der Herd ist auch im Schlaf erkennbar, jedoch im Wachen betont.

## d) Oberflächen-EEG iktual

Anfallsbeginn in den ersten 15 Sekunden subklinisch im interiktual sichtbaren Herd mit Theta-Rhythmisierung initial temporo-parieto-okzipital links. Im Verlauf generalisierte Theta-Aktivität um fünf pro Sekunde, dann generalisierte Theta-Delta-Verlangsamung ohne Seitenbetonung.

e) Neuropsychologische Lokalisationsdiagnostik Die erstmalige Testung im 21. Lebensjahr führt zum Verdacht auf eine eher rechtshemisphärische, nicht näher lokalisierbare Funktionsminderung. Neun Jahre später deutet das Ergebnis auf eine rechts-frontale Störung hin.

## f) Funktionelle Sprach-MRT

Hier zeigt sich eine linksseitige Sprachlateralisation.

## g) Wada-Test

Das Ergebnis der Sprachtestung zeigt eine inkomplette Linksdominanz; die qualitative Subklassifizierung ergibt eine positive Bilateralität.

## h) Iktuale/interiktuale SPECT (visuelle Analyse)

Es werden zwei iktuale SPECT-Tracer-Injektionen erfolgreich durchgeführt. Die erste iktuale SPECT zeigt links-hemisphärische Anreicherungen in der Reihenfolge abnehmender Intensität temporo-parieto-okzipital, temporo-okzipital im Bereich des Gyrus fusiforme, des Gyrus temporalis inferior und insulär. Die vier Tage später angefertigte interiktuale SPECT ist unauffällig. In der zweiten iktualen SPECT ist die Tracerakkumulation wiederum links-hemisphärisch und zeigt eine ausgedehnte Hyperperfusion temporo-parieto-okzipital.

## i) SISCOM

Die Analyse ergibt eine multifokale Aktivitätsanreicherung mit deutlichen Maxima links temporo-dorsal im Gyrus temporalis inferior mit Ausdehnung nach temporo-mesial sowie im links temporo-okzipito-parietalen Grenzgebiet. Links insulär und rechts präzentral zeigen sich weitere, weniger stark ausgeprägte Anreicherungen. Das Ergebnis wird wie folgt beurteilt: Multifokale Hyperperfusion mit führenden Maxima der Aktivitätsanreicherung links-temporal im dorsalen Gyrus

temporalis sowie im temporo-parieto-okzipitalen Übergang. Die übrigen Hyperperfusionen sind deutlich weniger stark ausgeprägt.

#### Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse der nicht-invasiven Phase

Die Suche nach einem epileptogenen und potenziell operablen Fokus führt bei diesem Patienten zu nur partiell konkordanten Untersuchungsergebnissen. Nach der Anfallssemiologie des Patienten wird von einem links-temporal gelegenen Fokus ausgegangen; im EEG zeigt sich jedoch ein links gelegener spezifischer Herd temporo-okzipital, und die Ergebnisse der SPECT sowie der SISCOm zeigen einen noch ausgedehnteren temporo-parieto-okzipitalen Herd; mehrfache MRT-Aufnahmen sind unverändert unauffällig bezüglich epileptogener Foci. Um eine Operationsempfehlung möglicherweise aussprechen zu können, muss hier eine invasive Diagnostik erfolgen, bei welcher der links-temporale und temporo-okzipitale Kortex exploriert wird.

#### 2.2 Invasive Phase im Jahr 2005, 20 Jahre nach Anfallsmanifestation

Dem Patienten wurden zwei 32-kontaktige Plattenelektroden temporo-okzipital links und drei Streifenelektroden temporo-basal links implantiert. Wegen der gut erhaltenen verbalen Gedächtnisleistungen wird auf die Einpflanzung einer links-hippokampalen Tiefenelektrode (die die verbale Gedächtnisleistung verschlechtern könnte) verzichtet. Es können im Verlauf der invasiven Diagnostik fünf Anfälle aufgezeichnet werden.

##### a) Intrakranielles EEG iktual

Jedes Mal wird die früheste epileptiforme Aktivität über der links-temporal anterior/polar gelegenen Streifenelektrode mit vier Kontakten registriert.

##### b) Elektro-Stimulation

Durch Stimulation der temporo-basal antero-lateral (TBAL) platzierten Elektrode kann ein habituellder Anfall ausgelöst werden. Weiter posterior gelegen gelingt der Nachweis dort befindlicher sprachrelevanter Funktionen.

#### Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse der prächirurgischen Epilepsiediagnostik und Procedere

Nach Implantation von zwei Grid-Elektroden mit je 32 Kontakten temporo-okzipital links und drei temporo-basalen Streifenelektroden links können fünf konstant im Bereich der anterioren temporo-basalen Streifenelektrode beginnende Anfälle aufgezeichnet werden. Ein in der Elektrostimulation ausgelöster Anfall ist konkordant dazu. Es wird eine epilepsiechirurgische Therapieempfehlung ausgesprochen zur Resektion des linken anterioren lateralen Temporallappens un-

ter Schonung der nahe an dem suspekten Areal gelegenen, durch Elektrostimulation als sprachrelevant erwiesenen Region.

### **3. Epilepsiechirurgische Operation**

Die intrakraniellen Elektroden werden intraoperativ explantiert und es erfolgt eine anteriore Zweidrittel-Temporallappenresektion links 4,5 Zentimeter ab Temporalpol ohne Amygdala-Hippokampektomie. Die Resektion soll nicht weiter nach posterior ausgedehnt werden, um die eng angrenzenden funktionstragenden kortikalen Areale zu schonen.

### **4. Postoperativer Verlauf**

Im Resektat wird histologisch eine Grau-Weiß-Differenzierungsstörung beschrieben, also eine eher unspezifische, jedenfalls nicht typisch epileptogene Veränderung. Beim letztem Follow-up ein Jahr nach der Operation persistieren die Anfälle bekannter Semiologie in unveränderter Frequenz.

Mögliche weiterhin anfallsgenerierende Foci werden im nicht mit invasiven Elektroden explorierten linken Hippokampus vermutet oder im Bereich des verbliebenen linken posterioren Temporallappens, welcher an das Operationsgebiet angrenzt. Eine erneute invasive Diagnostik wird aufgrund der unveränderten Anfallssituation diskutiert, jedoch verworfen; sie birgt zu hohe Risiken und verspricht keine operativen Konsequenzen, weswegen sich bei diesem Patienten die therapeutische Option auf eine Erweiterung oder Umstellung der antikonvulsiven Medikation beschränkt.

## **Fall drei: weiblich, prächirurgische Epilepsiediagnostik im 32. und 33. Lebensjahr**

### **1. Vorgeschichte bis zum Beginn der prächirurgischen Epilepsiediagnostik**

Anfallsmanifestation:

im vierten Lebensjahr

Potenziell epilepsierelevante Vorerkrankungen:

keine.

Familienanamnese bezüglich Epilepsien:

leer.

Sozialanamnese:

Die Patientin ist verheiratet, hat eine Tochter und ist von Beruf Krankenpflegehelferin.

Antikonvulsiva-Anamnese:

Unter Mono- und Kombinationstherapien mit den folgenden Substanzen wurde keine Anfallsfreiheit erzielt: Carbamazepin, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Phenytoin, Primidon, Topiramamat (hierunter Gewichtsverlust), Valproat.

### **2. Prächirurgische Epilepsiediagnostik:**

2.1 Nicht-invasive Phase im Jahr 2003, 28 Jahre nach Erstmanifestation

#### **a) Anfallsemiologie**

Typ eins: Schrei, starrer Blick, Mund geöffnet, Arme tonisch gebeugt. Frequenz im Mittel einmal pro Monat. Selten sekundäre Generalisation. Die Patientin selbst kann keine Angaben zum Anfallsgeschehen machen, bemerkt aber zuweilen postiktual Muskelschmerzen und Zungenbiss. Typ zwei: Kribbeln/Verkrampfung im rechten Bein. Gegenwärtig selten, keine genauere Angabe erhältlich. Auftreten des Typen zwei gehäuft während der Schwangerschaft.

#### **b) Hirn-MRT**

Die MRT ist unauffällig hinsichtlich einer typischerweise epileptogenen Läsion.

#### **c) Video-EEG-Doppelbildaufzeichnung**

Oberflächen-EEG interiktual: Es zeigt sich kein Herdbefund.

Oberflächen-EEG iktual: Im Verlauf ereignen sich vier Anfälle, von denen im EEG keiner beurteilbar ist, und die sich semiologisch äußern in einer Kopfreklination, Strecken des rechten Ar-

mes, zum Teil tonischer Beugung des linken Arms, ungeformten Vokalisationen, teilweise verzerrtem Gesicht und teilweiser sekundärer Generalisierung. Bei einem Anfall ist der oben beschriebenen Semiologie Folgendes vorgeschaltet: Aufmerken, Augenöffnen, motorische Automatismen der Beine.

d) Suggestiver Anfallsprovokationstest mit intravenöser Applikation eines als Konvulsivum bezeichneten Placebos zur diagnostischen Auslösung nicht-epileptischer psychogener Anfälle: Hierbei werden Kribbelparästhesien im rechten Bein ausgelöst, die dem von der Patientin geschilderten Anfallstypen zwei ähneln.

e) Neuropsychologische Lokalisationsdiagnostik

Die Tests ergeben Hinweis auf frontale und, unter Annahme einer linksseitigen Sprachdominanz, rechts-temporale Funktionsminderungen.

f) Funktionelle Sprach-MRT

Die Untersuchung ergibt eine Linksdominanz.

g) SPECT iktal und interiktal, visuelle Analyse

Es ergibt sich kein konkreter Hinweis auf eine fokale Hyperperfusion als Hinweis auf einen epileptogenen Fokus.

h) SISCOM

Die SISCOM-Auswertung ergibt das Bild einer maximalen Hyperperfusion und Projektion auf das supplementär-motorische Areal links. Deutlich weniger ausgeprägt zeigt sich eine diffuse Anreicherung in der Insel beidseits und bitemporal, jeweils links mehr als rechts.

#### Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse der nicht-invasiven Phase

Die fremdanamnestiche und videodokumentierte Semiologie lässt auf einen möglichen frontalen Ursprung im Bereich des supplementär-motorischen Areals oder anterioren Cingulum schließen; damit vereinbar ist das SISCOM-Ergebnis und der Befund der neuropsychologischen Testung. Auch ein links oder rechts gelegener fronto-lateraler Ursprung wird in Betracht gezogen. Die Ergebnisse der EEGs der simultanen Doppelbildableitung und der MRT geben keine Hinweise auf die Lokalisation eines epileptogenen Fokus, so dass eine invasive Diagnostik mit Hilfe intrakranieller Elektroden in den Bereichen der im SISCOM erkennbaren Areale notwendig wird, um zu einer belastbaren Fokushypothese zu gelangen. Die Entscheidung darüber, ob die Anfälle des zweiten Types psychogener Natur sind oder nicht, kann nicht definitiv getroffen werden.

## 2.2 Invasive Phase im Jahr 2003, 28 Jahre nach Anfallsmanifestation

Es erfolgt die Implantation von je zwei frontalen subduralen Streifenelektroden rechts und links (fronto-polar und fronto-lateral) sowie je drei interhemisphärischen Streifenelektroden rechts und links.

### a) Video-EEG-Doppelbildaufzeichnung mit intrakraniellm EEG

Intrakranielles EEG interiktual: Das interiktuale EEG zeigt eine multifokale Spike-Aktivität bilateral interhemisphärisch.

Intrakranielles EEG iktual: Hier zeigt sich eine Anfallsgenerierung bilateral interhemisphärisch.

### b) Wada-Test

Es wird ein linksseitiger Wada-Test mit Injektion in die Arteria cerebri anterior durchgeführt. Es handelt sich um einen sogenannten „EEG-Wada-Test“ mit der Fragestellung, ob der Nachweis einer sekundären Verursachung der interiktualen Spikes rechts oder links durch Amobarbital-Injektion gelingt. Die Untersuchung muss abgebrochen werden, als sich während der angiographischen Darstellung durch Verschluss eines Seitenastes der Arteria cerebri media eine transiente Plegie des rechten Armes sowie eine Parese des rechten Beines entwickelt. Die Symptome sind innerhalb einer halben Stunde vollständig remittiert.

### Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse der prächirurgischen Diagnostik

Im Verlauf der invasiven Diagnostik unter Abdosierung der antikonvulsiven Medikation ereignen sich drei Anfallsereien mit Entwicklung postiktual produktiven und unter Solian remittierten Psychosen, spontan remittierter Inkontinenz, Parästhesien des rechten Beines und zeitweiser Desorientiertheit. Ein EEG-Wada-Test muss aufgrund eines embolischen Ereignisses ergebnislos abgebrochen werden. Insofern bleibt es bei dem Befund eines mittels invasiver EEG-Ableitung dokumentierten bilateral interhemisphärischen Anfallsursprungs. Dieser schließt einen epilepsiechirurgischen Eingriff aus.

### **3. Weiterer Verlauf nach der prächirurgischen Diagnostik**

Die antikonvulsive Medikation wird wieder eindosiert, die intrakraniellen Elektroden werden explantiert. Der Patientin wird ein VNS implantiert, dessen Wirkung von der Patientin nach anfänglichen leichten Problemen als gut toleriert und positiv bewertet wird. Der Stimulator muss nach drei Jahren problemloser Funktion wegen unklarer Tachykardien der Patientin für drei Monate ausgeschaltet werden. Im Verlauf ist die Patientin für mehrere Monate anfallsfrei, auch mit zwischenzeitlich zweimalig abgeschaltetem Stimulator.

Es ist ein Gewichtsverlust unter Topiramat zu verzeichnen. Fremdanamnestisch werden nächtliche Anfälle in Form von Verkrampfungen des rechten Beines berichtet; die Patientin selbst erlebt unruhiges nächtliches Erwachen, welches fraglich als epileptisch zu werten ist. Letztendlich treten wieder Anfälle auf. Die Pharmakotherapie aus Lamotrigin, Topiramat und Zonisamid wird verändert durch Abdosierung von Topiramat und Aufdosierung von Zonisamid. Der VNS wird wieder eingeschaltet. Beim letzten Follow-up dreieinhalb Jahre nach der prächirurgischen Abklärung ist die Patientin nicht anfallsfrei.

## **Fall vier: männlich, prächirurgische Epilepsiediagnostik im 54. Lebensjahr**

### **1. Vorgeschichte bis zum Beginn der prächirurgischen Diagnostik**

Anfallsmanifestation:

17. Lebensjahr

Potenziell epilepsierelevante Vorerkrankungen:

keine

Familienanamnese bezüglich Epilepsie:

leer

Sozialanamnese:

Der Patient ist verheiratet. Er ist gelernter Gas-Wasserinstallateur und zuletzt in einer Polsterei beschäftigt; während dieser Anstellung kommen vereinzelte Auseinandersetzungen mit Vorgesetzten vor. Der Patient bezieht nun Berufsunfähigkeits-Rente bei laufendem Verfahren zur Erwerbsunfähigkeits-Rente. Der Grad der Behinderung beträgt 70.

Antikonvulsiva-Anamnese:

Carbamazepin, Lamotrigin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Primidon, Valproat, Vigabatrin.

Subjektive Gedächtnisverschlechterung und rezidivierende depressive Episoden werden als medikamentenbedingte Nebenwirkungen bewertet.

### **2. Prächirurgische Diagnostik**

2.1 Nicht-invasive Phase im Jahr 2000, 43 Jahre nach Anfallsmanifestation

a) Anfallssemiologie

Typ eins: aufsteigende Übelkeit für Minuten. Die Frequenz ist nicht eruierbar.

Typ zwei: tritt nur nachts auf, dabei läuft der Patient umher.

Typ drei: Arme und Beine tonisieren. Es treten keine Enuresis, Enkopresis, Stürze oder Verletzungen auf. Frequenz zwei bis drei pro Monat. Zum Teil Zungenbiss.

b) Hirn-MRT

Die Auswertung des MRT-Bildes ergibt den Verdacht auf eine temporo-polare Differenzierungsstörung rechts; es sind keine weiteren Läsionen zu sehen.

## c) Oberflächen-EEG interiktual

Das EEG zeigt diskontinuierliche Theta-Dysrhythmien und einzelne Sharp-Wave-verdächtige Potenziale links-temporal. Zu sehen sind seltene steile Wellen vor allem rechts-temporal.

## d) Oberflächen-EEG iktual

Es werden vier Anfälle aufgezeichnet. Die Anfälle eins und zwei beginnen mit Artefakten ohne iktuales Muster; die Grundaktivität bleibt ohne wesentliche Änderung. Beim dritten Anfall folgen auf eine fünf Sekunden kurze Theta-Rhythmisierung sphenoidal rechts schnell rhythmisierte Sharp Waves rechts sphenoidal mehr als links, in den Längsreihen links-temporal und schließlich eine Generalisierung der Anfälle. Anfall vier zeigt im EEG rhythmische Sharp Waves und Spikes sphenoidal links mehr als rechts, in den Längsreihen nur links-temporal; auch dieser generalisiert.

## e) Neuropsychologische Lokalisationsdiagnostik

Es zeigen sich Auffälligkeiten in fast allen Leistungsbereichen bei deutlicher psychomotorischer Verlangsamung. Betroffen ist vor allem die Gedächtnisleistung bezüglich der Lernleistung, hier zeichnet sich eine leichte Verschlechterung im Vergleich zu Voruntersuchungen ab, die sechs und vier Jahre früher stattfanden. Die Auswertung weist auf links-temporal betonte Funktionsdefizite hin.

## f) Hirn-FDG-PET

Es zeigt sich eine sehr diskrete, nicht sicher als pathologisch bewertbare, Minderanreicherung rechts-temporo-polar.

### Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse der nicht-invasiven Phase

Die Befunde der nicht-invasiven Phase lassen keine eindeutige Empfehlung oder Ablehnung eines epilepsiechirurgischen Eingriffes zu. Aufgrund der Semiologien und der MRT wird der Herd temporal vermutet, wobei die Seite unklar bleibt. Daher wird die Empfehlung zur invasiven Abklärung ausgesprochen.

#### 2.2 Invasive Phase im Jahr 2000, 43 Jahre nach Anfallsmanifestation

Der Empfehlung folgend, werden dem Patienten bitemporale Streifen- und Tiefenelektroden implantiert.

a) Intrakranielles EEG interiktual

Es zeigen sich in beiden Tiefenelektroden temporo-basal und temporo-lateral intermittierende Spikes und Spike-Waves von wechselnder bilateraler Häufigkeit und Dauer.

b) Intrakranielles EEG iktual

Der Anfall eins zeigt rhythmische Spikes, dann Low Amplitude Fast Activity (LAFA) links-temporal, nach drei Sekunden auch rechts. Im Anfall zwei sind zwei fragliche Startkomplexe in beiden Tiefenelektroden zu sehen, dann LAFA zeitgleich in beiden Tiefenelektroden, gefolgt von rhythmischen Spikes in der linken und nach vier Sekunden in der rechten Tiefenelektrode. Es folgt eine sekundäre Generalisation. Der Anfall drei zeigt bei rhythmischen Spikes in der linken Tiefenelektrode keine klinischen Symptome.

Zusammenfassung und Interpretation der invasiven Phase

Die intrakranielle Ableitung und Aufzeichnung der Anfälle verweist auf bitemporale oder sogar extratemporale Foci. Somit ist eine epilepsiechirurgische Therapie ausgeschlossen.

Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse der prächirurgischen Epilepsiediagnostik

Dem Patienten wird die Option einer Implantation eines VNS dargelegt, welche er ablehnt. Die antikonvulsive Medikation wird adaptiert; der Patient hat ein rezidivierendes depressives Syndrom, welches medikamentös behandelt wird. Er ist beim letzten Follow-up sechseinhalb Jahre nach prächirurgischer Abklärung im Verlauf der ambulanten Betreuung nach weiterer Umstellung der Antikonvulsiva 45 Jahre nach Anfallsmanifestation seit 2002 anfallsfrei.

## **Fall fünf: weiblich, prächirurgische Epilepsiediagnostik im Jahr 2000, im 28. Lebensjahr**

### **1. Vorgeschichte (bis zum Beginn der prächirurgischen Epilepsiediagnostik)**

Anfallsmanifestation:

19. Lebensjahr

Potenziell epilepsierelevante Vorerkrankungen:

Keine Auffälligkeiten in Geburt und Entwicklung. Im 19. Lebensjahr erleidet die Patientin während des Handballspiels ein Kopfaufpralltrauma mit nur fraglicher Bewusstlosigkeit.

Familienanamnese bezüglich Epilepsien:

leer

Sozialanamnese:

Zum Zeitpunkt der Erstevaluation befindet sich die Patientin in einem Lehramtsstudium.

Antikonvulsiva-Anamnese:

Carbamazepin, Clobazam, Gabapentin, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Sultiam, Tiagabin, Topiramate, Valproat, Zonisamid.

### **2. Prächirurgische Epilepsiediagnostik**

#### 2.1 Nicht-invasive Phase 9 Jahre nach Anfallsmanifestation

##### a) Anfallssemiologie anamnestisch

Epilepsie mit komplex-partiellen und sekundär generalisierten Anfällen.

Typ eins: Starren, Verharren, Festhalten, Nesteln, orofaziale Automatismen, Hypersalivation. Selten nachts. Dauer zwei bis fünf Minuten, kein Vorgefühl, rasche Reorientierung. Frequenz: null bis fünf pro Monat, stressbedingte Häufung.

Typ zwei: Generalisierung mit tonisch-klonischen Konvulsionen. Frequenz zwei pro Jahr. Letztmals im Jahr 2000.

##### b) Hirn-MRT

Die Erstaufnahme ergibt ein unauffälliges Bild.

##### c) Oberflächen-EEG interiktual

Theta-Delta-Verlangsamung intermittierend links-temporal, teilweise bis frontal. Eingelagerte

Spikes, Sharp Waves und Sharp Slow Waves. Wach selten, im Schlaf häufiger rechts-temporale Spikes und Sharp Waves sowie Poly-Spikes links-temporal.

d) Oberflächen-EEG iktual

Das iktuale EEG zeigt eine Theta-Rhythmisierung links-temporal mit Ausbreitung frontal und posterior sowie in die gesamten rechtshemisphärischen Elektroden.

e) Neuropsychologische Lokalisationsdiagnostik

Die lokalisationsdiagnostische Auswertung zeigt eine links-temporal, mesial betonte Leistungsminderung. Unterdurchschnittlich sind psychomotorische Geschwindigkeit, Wortflüssigkeit, Aufmerksamkeit, Kurzzeitgedächtnis und antizipatorisch exekutive Leistungen. Das Arbeitsgedächtnis ist durchschnittlich. Die Ergebnisse verweisen auf eine links-temporo-mesiale Funktionsminderung.

f) Wada-Test

Der Wada-Test zeigt eine linksseitige Sprachdominanz.

g) Hirn-FDG-PET

Die Ergebnisse lassen einen Hypometabolismus in einem links-temporalen Herd vermuten.

Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse der nicht-invasiven Phase

Die bezüglich eines epileptogenen Herdes unauffällige MRT gibt keinen Hinweis auf eine epileptogene Region. Iktuales und interiktuales Oberflächen-EEG zeigen epileptogene Irregularitäten links-temporo-zentral. Die FDG-PET deutet auf einen links-temporalen Herd hin; die neuropsychologische Testung verweist auf eine links-temporo-mesiale Funktionsminderung; jedoch reichen diese Befunde für eine Empfehlung zu einem epilepsiechirurgischen Eingriff nicht aus. Der Patientin wird daher eine invasive Diagnostik empfohlen.

2.2 Invasive Phase 9 Jahre nach Anfallsmanifestation

Nach der Implantation von hippocampalen Tiefenelektroden sowie temporo-lateralen und -basalen Streifenelektroden beidseits erfolgt die invasive Diagnostik.

a) Intrakranielles EEG iktual

Anfall eins: Es zeigt sich eine rhythmische niederamplitudige (30 pro Sekunde) Aktivität in allen links-temporo-lateralen Kontakten sowie nahezu gleichzeitig in der rechten temporo-basal posterior-lateralen Elektrode innerhalb weniger Sekunden deren Ausbreitung nach temporo-lateral

rechts (TLR) und 12 Sekunden später nach temporal links (TL).

Anfall zwei: Dieser läuft wie Anfall eins ab, jedoch mit schnellerer Ausbreitung nach TL.

Anfall drei: Es zeigen sich Beta-Spikes nahezu gleichzeitig bei TBAL zwei bis vier und TLL.

Nach 20 Sekunden erfolgt die Ausbreitung nach rechts-temporal.

b) Kognitive Potenziale, aufgezeichnet über die intrahippokampalen Tiefenelektroden

Diese Untersuchung ergibt, dass ein erhöhtes Risiko für postoperative Gedächtnisdefizite besteht.

c) Neuropsychologische Testung nach Elektrodenimplantation

Hier ergibt sich im verbalen Gedächtnis eine deutliche Abrufstörung, die auch in der ersten Testung beschrieben ist; insgesamt werden die Leistungen nach Implantation als unverändert bewertet.

#### Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse der prächirurgischen Epilepsiediagnostik

Die invasive simultane Video-EEG-Ableitung zeigt einen links-temporo-lateralen Anfallsursprung. Eine Operationsempfehlung wird aus zwei Gründen aufgeschoben: erstens aufgrund des erhöhten Risikos postoperativer Gedächtnisdefizite und zweitens wegen des erhöhten Risikos, dass eine implantationsbedingte rechtsseitige Kontusionblutung selber epileptogen werden könnte. Um diese potenzielle Epileptogenität zu eruieren, wird abgewartet. Problematisch erscheint weiterhin die rasche Ausbreitung nach rechts-temporal beim ersten intrakraniell dokumentierten Anfall.

### **3. Weiterer Verlauf**

Fünf Jahre darauf erfolgt eine weitere prächirurgische Abklärung, nachdem die Patientin ihr Lehramtsstudium beendet und krankheitsbedingt ihre Anstellung im Schuldienst verloren hat. Die erneute Auswertung der intrakraniellen EEGs ergibt einen nicht genau begrenzbaren Fokus, der über den temporalen Bereich nach posterior reicht; es kann nicht ausgeschlossen werden, dass sprachrelevante Bereiche mit involviert sind. Eine mit höherer Feldstärke angefertigte MRT ist wiederum hinsichtlich eines operablen epileptogenen Fokus unauffällig. Die erneute Evaluation führt zum Ausschluss eines epilepsiechirurgischen Eingriffes als Therapieoption. Die antikonvulsive Medikation wird adaptiert; die Patientin lehnt die Implantation eines Vagusnervstimulators ab. Die Patientin ist beim letzten Follow-up sechs Jahre nach prächirurgischer Abklärung nicht anfallsfrei.

## **Fall sechs: weiblich, prächirurgische Epilepsiediagnostik 2002, im 38. Lebensjahr**

### **1. Vorgeschichte bis zum Beginn der prächirurgischen Epilepsiediagnostik**

Anfallsmanifestation:

33. Lebensjahr

Potenziell epilepsierelevante Vorerkrankungen:

Zustand nach Ganzhirnbestrahlung bei akuter lymphatischer Leukämie im 22. Lebensjahr

Familienanamnese bezüglich Epilepsien:

leer

Sozialanamnese:

Die Patientin ist gelernte Schneiderin; sie hat eine Minderung der Erwerbsfähigkeit von 50 vom Hundert, Merkmal G. Sie ist verheiratet und hat keine Kinder.

Antikonvulsiva-Anamnese:

Carbamazepin, Levetiracetam, Oxcarbazepin (darunter Benommenheit und Schwindel), Tiagabin, Topiramat.

### **2. Prächirurgische Epilepsiediagnostik**

#### 2.1 Nicht-invasive Phase fünf Jahre nach Anfallsmanifestation

##### a) Anfallssemiologie anamnestisch

Die Patientin hat komplex-partielle Anfälle, Sprachblockaden und sekundär generalisierte Anfälle.

Typ eins: Die Patientin hat keine sichere Aura; sie ist fremdanamnestisch nicht sicher ansprechbar. Sie zeigt Verharren, Starren, Brummen und fragliche Lidmyoklonien. Gelegentlich treten Bewegungsautomatismen auf. Die Dauer beträgt eine halbe bis eine Minute bei Anfallsfrequenzen von drei bis fünf pro Monat.

Typ zwei: Er beginnt wie Typ eins und generalisiert sekundär. Die Frequenz ist selten.

Typ drei: Es zeigen sich Sprachabbrüche; bei voll erhaltenem rezeptivem und expressivem Sprachverständnis tritt eine isolierte Sprechblockade auf. Die Dauer beträgt Sekunden bis eine Minute bei Frequenzen von null bis zwei pro Tag.

##### b) Hirn-MRT

Die Hirn-MRT ist unauffällig hinsichtlich potentiell epileptogener Läsionen.

c) Oberflächen-EEG interiktual

Es zeigen sich links-temporal hochamplitudige, teils periodisch gruppierte Sharp Slow Waves mit weiter Phasenumkehr links-temporal und fronto-temporal. Teils treten einige Sekunden andauernde Züge von rhythmisierten Alpha- bis Beta-Spikes ebenda auf.

d) Oberflächen-EEG iktual

Zu sehen sind sechs Sekunden dauernde Beta-Spikes links-fronto-temporal, dann Kauartefakte. Die Patientin hat Spracharrests ohne EEG-Korrelat.

e) Neuropsychologische Lokalisationsdiagnostik

Die Ergebnisse verweisen unter Annahme einer linksseitigen Sprachdominanz auf eine links-frontale Funktionsminderung.

f) Suggestiver Provokationstest

Der suggestive Provokationstest zum Ausschluss von Anfällen psychogener Ursache verläuft negativ.

g) Hirn-FDG-PET

In der PET zeigt sich eine pathologische Minderanreicherung links-temporo-mesial.

h) SPECT

Im Versuchszeitraum tritt kein Anfall auf, daher kann die Untersuchung nicht erfolgen.

### **3. Verlauf nach der prächirurgischen Epilepsiediagnostik**

Die Zusammenschau der Befunde der PET, der EEG-Ergebnisse und der Semiologie ergibt den Verdacht auf einen Anfallsursprung im links-temporalen Bereich; es wird eine invasive Diagnostik vorgeschlagen. Die Patientin erbittet Bedenkzeit, entscheidet sich aber nicht für dieses Vorgehen. Unter veränderter antikonvulsiver Medikation ist die Patientin beim letzten Follow-up drei Jahre nach prächirurgischer Abklärung anfallsfrei.

## Fall sieben: männlich, prächirurgische Epilepsiediagnostik im 37. und 41. Lebensjahr

### 1. Vorgeschichte bis zum Beginn der prächirurgischen Epilepsiediagnostik

Anfallsmanifestation:

13. Lebensjahr

Potenziell epilepsierelevante Vorerkrankungen:

keine

Familienanamnese bezüglich Epilepsien:

leer

Sozialanamnese:

Der Patient ist verheiratet. Von Beruf ist er Metzgermeister; es erfolgt später krankheitsbedingt eine Umschulung zum technischen Zeichner.

Antikonvulsiva-Anamnese:

Carbamazepin, Lamotrigin, Levetiracetam, Phenytoin, Tiagabin, Topiramate, Valproat, Vigabatrin.

### 2. Prächirurgische Epilepsiediagnostik

2.1 Nicht-invasive Phase in den Jahren 2000 und 2004; 24 und 28 Jahre nach Anfallsmanifestation

a) Anfallssemiologien

1. Eigenanamnestisch

Typ eins: Hier tritt ein unspezifisches Vorgefühl auf.

Typ zwei: Er beginnt wie Typ eins, dann folgt Bewusstseinsstörung, Verharren, kurzes Stöhnen und Gänsehaut. Er dauert Sekunden bis Minuten. Die Frequenz beträgt zwei bis sieben pro Monat.

Typ drei: Hier generalisiert Typ zwei, letztmals im 35. Lebensjahr.

2. Fremdanamnestisch (simultane Video-EEG-Ableitung)

Im ersten Anfall zeigen sich Verharren, fehlende Kontaktierbarkeit und diskrete manuelle Automatismen beidseits, im zweiten Anfall periorale Klone, Schrei, Tonisierung des linken Armes und schließlich Generalisierung des Anfalles.

b) Hirn-MRT

Die Hirn-MRT ist unauffällig hinsichtlich einer typischerweise epileptogenen Läsion.

## c) Oberflächen-EEG interiktual

Theta-Delta-Verlangsamungen rechts-temporal, die sich unter Hyperventilation und im Schlaf verstärken. Dies wird als unspezifischer Herdbefund gedeutet.

## d) Oberflächen-EEG iktual

Das EEG zeigt zu Anfallsbeginn keine iktuale Aktivität und ist im Verlauf artefaktbedingt nicht beurteilbar.

## e) Neuropsychologische Lokalisationsdiagnostik

Diese ergibt keine spezifischen Lokalisationshinweise. Festgestellt werden reduzierte Konzentrationsleistungen und unterdurchschnittliche Leistungen in phonematischer Wortflüssigkeit; die weiteren Teilleistungen werden als durchschnittlich bewertet.

## f) Psychiatrisches Konsil

Der Patient berichtet über private und berufliche Probleme unter anderem aufgrund der Epilepsie. Im Zuge eines psychiatrischen Konsiles wird die Diagnose eines mittelschweren depressiven Syndroms gestellt, welches medikamentös behandelt wird.

## g) Hirn-FDG-PET

Temporo-mesial, temporo-polar und antero-temporo-lateral ist jeweils rechts eine reduzierte Anreicherung zu erkennen; links-temporo-polar ist ebenfalls eine verminderte Anreicherung zu bemerken.

### Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse der prächirurgischen Epilepsiediagnostik und weiterer Verlauf

In den nicht-invasiven Untersuchungen ergeben sich weder in der ersten prächirurgischen Diagnostik noch in der erneuten Evaluation vier Jahre später ausreichend konkrete Hinweise auf einen epileptogenen Fokus. Somit wird weder eine Fokushypothese hinsichtlich der Implantation intrakranieller Elektroden aufgestellt noch eine Empfehlung zu einem epilepsiechirurgischen Eingriff ausgesprochen.

### Weiterer Verlauf nach der prächirurgischen Epilepsiediagnostik

Der Patient stellt sich weiter regelmäßig ambulant vor, so dass die antikonvulsive Medikation jeweils nach Befinden und Verträglichkeit im Verlauf modifiziert wird. Ihm wird die Implantation eines Vagusnervstimulators vorgeschlagen, die aber nicht erfolgt. Er ist beim letzten Follow-up fünfeinhalb Jahre nach der prächirurgischen Abklärung weiterhin nicht anfallsfrei.

**Anhang C: Übersicht über die individuellen Ergebnisse der präoperativen Untersuchungen, Operationen und Verläufe der operierten und der nicht operierten Patienten mit unauffälliger MRT**

Geschlecht	Alter bei OP in Jahren	Epilepsiedauer bei OP in Jahren	MRT-Diagnose präop	Hypometabolismus in PET	Hypermetabolismus in aktueller SPECT	Hypermetabolismus in SISCOM	Implantation von Elektroden	OP-Verfahren	Befund der Histo-pathologie	Verlauf nach Evaluation in Jahren	MRT-Diagnose bei erneuter Durchsicht
<i>Patienten mit typischen epileptogenen histopathologischen Auffälligkeiten</i>											
W	5	3	GWDS	Nd	Nd	Nd	Nein	MTLR L	FCD IIA	AnFrei (0,9)	GWDS
M	37	34	Normal	Nd	Front bi	Front L	Ja	TE front-med L	FCD IIB	AnFrei (2,0)	Übersenehene FCD IIB
M	36	14	Normal	Normal	Nd	Nd	Nein	SAH R	AHS II°	AnFrei (2,0)	Übersenehene AHS
W	25	18	Normal	Temp bi	Insulär R	Frontal R	Ja	SAH R	AHS II°	AnFrei (3,0)	Übersenehene AHS
M	15	6	GWDS	Nd	Nd	Nd	Nein	AMTLR L	AHS II° (+GWDS)	AnFrei (1,0)	Übersenehene AHS+GWDS
M	29	10	Normal	Temp hypo R	Nd	Nd	Ja	AMTLR R	Kavernom temp-lat	AnFrei (2,1)	Übersenehene Kavernom
<i>Patienten ohne typische epileptogene histopathologische Auffälligkeiten</i>											
M	12	10	GWDS	Nd	Nd	Nd	Nein	AMTLR R	GWDS	AnFrei (1,0)	GWDS
M	31	20	Normal	Nd	Temp-par-okz L	Temp-par-okz L	Ja	MTLR L	GWDS	Aniff (0,6)	Normal
W	39	8	Normal	Temp L	Nd	Nd	Ja	AMTLR L	GWDS	AnFrei (2,1)	Normal
M	11	7	GWDS	Nd	Nd	Nd	Nein	MTLR L	GWDS	Aniff (1,0)	GWDS
M	28	9	Normal	Nd	Temp L	Nd	Ja	SAH L	Normal	AnFrei (1,0)	Normal
W	48	29	Normal	Temp L	Temp L	Normal	Ja	MTLR L	Normal	AnFrei (0,7)	Normal
W	60	30	Normal	Temp R	Nd	Nd	Ja	AMTLR R	Unsp	AnFrei (3,5)	Normal
M	35	29	Normal	Nd	Occ L	Okz L	Ja	TE par L	Unsp	Aniff (0,5)	Normal
M	30	24	Normal	Temp R	Nd	Nd	Ja	AMTLR R	Unsp	Aniff (2,3)	Normal
W	30	17	Normal	Nd	Nd	Nd	Nein	AMTLR L	Unsp	Aniff (1,4)	Normal
M	24	14	Normal	Nd	Normal	Normal	Ja	TE+MST front-med R	Unsp	Aniff (1,6)	Normal

## Literaturverzeichnis

Adachi Y, Yagishita A, Arai N. White matter abnormalities in the anterior temporal lobe suggest the side of the seizure foci in temporal lobe epilepsy. *Neuroradiology* 2006; 48: 460-464

Adcock JE, Wise RG, Oxbury JM, Oxbury SM, Matthews PM. Quantitative fMRI assessment of the differences in lateralization of language-related brain activation in patients with temporal lobe epilepsy. *Neuroimage* 2003; 18: 423-438

Ahnlide JA, Rosen I, Linden-Mickelsson TP, Kallen K. Does SISCOM contribute to favorable seizure outcome after epilepsy surgery? *Epilepsia* 2007; 48: 579-588

Akanuma N, Koutroumanidis M, Adachi N, Alarcon G, Binnie CD. Presurgical assessment of memory-related brain structures: the Wada test and functional neuroimaging. *Seizure* 2003; 12: 346-358

Alarcón G, Valentín A, Watt C, Selway RP, Lacruz ME, Elwes RDC, Jarosz JM, Honavar M, Brunhuber F, Mullatti N, Bodi I, Salinas M, Binnie CD, Polkey CE. Is it worth pursuing surgery for epilepsy in patients with normal neuroimaging? *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2006; 77: 474-480

Behrens E, Zentner J, Van Roost D, Hufnagel A, Elger CE, Schramm J. Subdural and depth electrodes in the presurgical evaluation of epilepsy. *Acta Neurochir Wien* 1994; 128: 84-87

Berg AT, Vickrey BG, Langfitt JT, Sperling MR, Walczak TS, Shinnar S, Bazil CW, Pacia SV, Spencer SS. The multicenter study of epilepsy surgery: recruitment and selection for surgery. *Epilepsia* 2003; 44: 1425-1433

Berkovic SF, Newton MR. Single Photon Computed Tomography. In: Engel J, Jr., and Pedley TA, Hrsg. *Epilepsy: A comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 969-975

Bien CG, Schulze-Bonhage A, Soeder BM, Schramm J, Elger CE, Tiemeier H. Assessment of the Long-term Effects of Epilepsy Surgery with Three Different Reference Groups. *Epilepsia* 2006; 47: 1865-1869

Buchtel HA, Passaro EA, Selwa LM, Deveikis J, Gomez-Hassan D. Sodium Methohexital (Brevital) as an Anesthetic in the Wada Test. *Epilepsia* 2002; 43: 1056-1061

Cascino GD, Structural Brain Imaging. In: Engel J, Jr., Pedley TA. Hrsg. *Epilepsy: a comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 937-946

Cascino GD. Video-EEG monitoring in adults. *Epilepsia* 2002; 43 Suppl 3: 80-93

Cascino GD, Buchhalter JR, Mullan BP, So EL. Ictal SPECT in nonlesional extratemporal epilepsy. *Epilepsia* 2004a; 45 Suppl 4: 32-34

Cascino GD, Buchhalter JR, Mullan BP, So EL. Ictal SPECT in the definition of the seizure onset zone. In: Rosenow F, Lüders HO, Hrsg. *Presurgical Assessment of the Epilepsies with clinical Neurophysiology and Functional Imaging. Handbook of Clinical Neurophysiology*. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier, 2004b: 147-154

Chapman K, Wyllie E, Najm I, Ruggieri P, Bingaman W, Lüders J, Kotagal P, Lachhwani D, Dinner D, Lüders HO. Seizure outcome after epilepsy surgery in patients with normal preoperative MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 710-713

Chassoux F, Semah F, Bouilleret V, Landre E, Devaux B, Turak B, Nataf F, Roux FX. Metabolic changes and electro-clinical patterns in mesio-temporal lobe epilepsy: a correlative study. *Brain* 2004; 127: 164-174

Choi D, Na DG, Byun HS, Suh YL, Kim SE, Ro DW, Chung IG, Hong SC, Hong SB. White-matter change in mesial temporal sclerosis: correlation of MRI with PET, pathology, and clinical features. *Epilepsia* 1999; 40: 1634-1641

Commission on Classification and Terminology of the ILAE. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-399

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 Spine* 2004; 100: 125-141

Cukiert A, Buratini JA, Machado E, Sousa A, Vieira JO, Argentoni M, Forster C, Baldauf C. Results of surgery in patients with refractory extratemporal epilepsy with normal or nonlocalizing magnetic resonance findings investigated with subdural grids. *Epilepsia* 2001; 42: 889-894

Detre JA. fMRI: applications in epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45 Suppl 4: 26-31

Devinsky O, Romanelli P, Orbach D, Pacia S, Doyle W. Surgical treatment of multifocal epilepsy involving eloquent cortex. *Epilepsia* 2003; 44: 718-723

Duffau H, Capelle L, Denvil D, Gatignol P, Sichez N, Lopes M, Sichez JP, Van ER. The role of dominant premotor cortex in language: a study using intraoperative functional mapping in awake patients. *Neuroimage* 2003; 20: 1903-1914

Elger CE, Helmstaedter C, Kurthen M. Chronic epilepsy and cognition. *Lancet Neurol* 2004; 3: 663-672

Engel J, Jr., Van Ness PC, Rasmussen TB, Ojemann LM. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel J, Jr., Hrsg. *Surgical treatment of the Epilepsies*. New York: Raven Press, Ltd., 1993: 609-621

Fisher RS, van Emde BW, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J, Jr. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46: 470-472

Foerster O. Zur operativen Behandlung der Epilepsie. *Dtsch Zschr Nervenheilk* 1926; 89: 137-147

Hamer HM, Morris HH, Mascha EJ, Karafa MT, Bingaman WE, Bej MD, Burgess RC, Dinner DS, Foldvary NR, Hahn JF, Kotagal P, Najm I, Wyllie E, Lüders HO. Complications of invasive video-EEG monitoring with subdural grid electrodes. *Neurology* 2002; 58: 97-103

Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993; 34: 453-468

Hong KS, Lee SK, Kim JY, Lee DS, Chung CK. Pre-surgical evaluation and surgical outcome of 41 patients with non-lesional neocortical epilepsy. *Seizure* 2002; 11: 184-192

Horsley V. Brain Surgery. *Br Med J* 1886, 2: 670-675

Hufnagel A, Zentner J, Fernandez G, Wolf HK, Schramm J, Elger CE. Multiple subpial transection for control of epileptic seizures: effectiveness and safety. *Epilepsia* 1997; 38: 678-688

Kurthen M. The determination of cerebral speech dominance with the intracarotid amobarbital test. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1993; 61: 77-89

Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000, 342(5): 314-319

Kwan P, Brodie MJ. Clinical trials of antiepileptic medications in newly diagnosed patients with epilepsy. *Neurology* 2003; 60: S2-S12

Lachhwani DK, Dinner DS. Cortical stimulation in the definition of eloquent cortical areas. In: Rosenow F, Lüders H, Hrsg. *Presurgical Assessment of the Epilepsies with clinical Neurophysiology and Functional Imaging. Handbook of Clinical Neurophysiology*. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier, 2004: 273-286

Lassonde M, Sauerwein HC, Gallagher A, Theriault M, Lepore F. Neuropsychology: traditional and new methods of investigation. *Epilepsia* 2006; 47 Suppl 2: 9-13

Lee SK, Lee SY, Kim KK, Hong KS, Lee DS, Chung CK. Surgical outcome and prognostic factors of cryptogenic neocortical epilepsy. *Ann Neurol* 2005; 58: 525-532

Lee SK, Yun CH, Oh JB, Nam HW, Jung SW, Paeng JC, Lee DS, Chung CK, Choe G. Intracranial ictal onset zone in nonlesional lateral temporal lobe epilepsy on scalp ictal EEG. *Neurology* 2003; 61: 757-764

Madhavan D, Kuzniecky R. Temporal lobe surgery in patients with normal MRI. *Curr Opin Neurol* 2007; 20: 203-207

Mathern GW, Babb TL, Vickrey BG, Melendez M, Pretorius JK. The clinical-pathogenic mechanisms of hippocampal neuron loss and surgical outcomes in temporal lobe epilepsy. *Brain* 1995; 118: 105-118

Mauguiere F, Ryvlin P. The role of PET in presurgical assessment of partial epilepsies. *Epileptic Disord* 2004; 6: 193-215

Mellers JD. The approach to patients with "non-epileptic seizures". *Postgrad Med J* 2005; 81: 498-504

Mitchell LA, Harvey AS, Coleman LT, Mandelstam SA, Jackson GD. Anterior temporal changes on MR images of children with hippocampal sclerosis: an effect of seizures on the immature brain? *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 1670-1677

Mitchell LA, Jackson GD, Kalnins RM, Saling MM, Fitt GJ, Ashpole RD, Berkovic SF. Anterior temporal abnormality in temporal lobe epilepsy: a quantitative MRI and histopathologic study. *Neurology* 1999; 52: 327-336

Moshe SL, Pedley TA. Diagnostic Evaluation. In: Engel J, Jr., and Pedley TA, Hrsg. *Epilepsy: A comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 801-803

Nei M, O'Connor M, Liporace J, Sperling MR. Refractory generalized seizures: response to corpus callosotomy and vagal nerve stimulation. *Epilepsia* 2006; 47: 115-122

Norris DG. Principles of magnetic resonance assessment of brain function. *J Magn Reson Imaging* 2006; 23: 794-807

O'Brien TJ, So EL, Mullan BP, Cascino GD, Hauser MF, Brinkmann BH, Sharbrough FW, Meyer FB. Subtraction peri-ictal SPECT is predictive of extratemporal epilepsy surgery outcome. *Neurology* 2000; 55: 1668-1677

O'Brien TJ, So EL, Mullan BP, Hauser MF, Brinkmann BH, Jack CR, Jr., Cascino GD, Meyer FB, Sharbrough FW. Subtraction SPECT co-registered to MRI improves postictal SPECT localization of seizure foci. *Neurology* 1999; 52: 137-146

Rasmussen T. Hemispherectomy for seizures revisited. *Can J Neurol Sci* 1993; 10: 71-78

Rosenow F, Lüders H. Overview. In: Rosenow F, Lüders H, Hrsg. *Presurgical Assessment of the Epilepsies with clinical Neurophysiology and Functional Imaging*. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier, 2004: 3-7

Salanova V, Andermann F, Rasmussen T, Olivier A, Quesney L. The running down phenomenon in temporal lobe epilepsy. *Brain* 1996; 119: 989-996

Schmidt D, Baumgartner C, Löscher W. Seizure recurrence after planned discontinuation of antiepileptic drugs in seizure-free patients after epilepsy surgery: a review of current clinical experience. *Epilepsia* 2004; 45: 179-186

Schramm J, Aliashkevich AF, Grunwald T. Multiple subpial transections: outcome and complications in 20 patients who did not undergo resection. *J Neurosurg* 2002; 97: 39-47

Schramm J, Behrens E, Entzian W. Hemispherical deafferentation: an alternative to functional hemispherectomy. *Neurosurgery* 1995; 36: 509-515

Schwartz TH, Spencer DD. Strategies for reoperation after comprehensive epilepsy surgery. *J Neurosurg* 2001; 95: 615-623

Scott CA, Fish DR, Smith SJ, Free SL, Stevens JM, Thompson PJ, Duncan JS, Shorvon SD, Harkness WF. Presurgical evaluation of patients with epilepsy and normal MRI: role of scalp video-EEG telemetry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 69-71

Selwa LM, Schmidt SL, Malow BA, Beydoun A. Long-term outcome of nonsurgical candidates with medically refractory localization-related epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44: 1568-1572

Siegel AM, Jobst BC, Thadani VM, Rhodes CH, Lewis PJ, Roberts DW, Williamson PD. Medically intractable, localization-related epilepsy with normal MRI: presurgical evaluation and surgical outcome in 43 patients. *Epilepsia* 2001; 42: 883-888

Spencer SS. When should temporal-lobe epilepsy be treated surgically? *Lancet Neurol* 2002; 1: 375-382

Stables JP, Bertram EH, White HS, Coulter DA, Dichter MA, Jacobs MP, Loscher W, Lowenstein DH, Moshe SL, Noebels JL, Davis M. Models for epilepsy and epileptogenesis: report from the NIH workshop, Bethesda, Maryland. *Epilepsia* 2002; 43: 1410-1420

Stern JM. Overview of treatment guidelines for epilepsy. *Curr Treat Options Neurol* 2006; 8: 280-288

Sylaja PN, Radhakrishnan K, Kesavadas C, Sarma PS. Seizure outcome after anterior temporal lobectomy and its predictors in patients with apparent temporal lobe epilepsy and normal MRI. *Epilepsia* 2004; 45: 803-808

Tellez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain* 2005; 128: 1188-1198

Urbach H. Imaging of the epilepsies. *Eur Radiol* 2005; 15: 494-500

Van Paesschen W. Ictal SPECT. *Epilepsia* 2004; 45 Suppl 4: 35-40

Wada JA, Rasmussen TB. Intracarotid injection of sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance: experimental and clinical observations. *Journal of Neurosurgery* 1960; 17: 266-282

Wellmer J, Fernandez G, Linke DB, Urbach H, Elger CE, Kurthen M. Unilateral intracarotid amobarbital procedure for language lateralization. *Epilepsia* 2005; 46: 1764-1772

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 HG. ILAE commission on neurosurgery for epilepsy, ILAE commission report: Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 2004; 45: 695-714

Wieser HG, Yasargil MG. Selective amygdalohippocampectomy as a surgical treatment of mesiobasal limbic epilepsy. *Surg Neurol* 1982; 17: 445-457

## Danksagung

Herrn PD Dr. med. Christian Bien danke ich für die Bereitstellung des Promotionsthemas; besonders jedoch danke ich ihm für die in jeder Hinsicht ausgezeichnete Betreuung und für seine Geduld; ich habe viel gelernt.

Ferner danke ich der Klinik für Epileptologie des Universitätsklinikums Bonn unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Christian Erich Elger; ich danke dem Leiter der Klinik für Neuroradiologie, Herrn Prof. Dr. med. Horst Urbach, für die erneute Durchsicht der MRT-Bilder.

Für die technische Unterstützung danke ich Frau Hannelore Storma, Frau Karin Schmidt, Herrn Gerhard Thüner (Bildbearbeitung) und Frau Claudia Ullmann (histopathologische Färbungen).

Herrn Stefan Schreier danke ich sehr für seine große Hilfe bei der Formatierung und Herrn Thomas Preuß für die Korrekturen.

Meine größte Stütze war und ist Ulrike Preuß; ohne sie hätte ich die Fertigstellung dieser Arbeit wohl nur schwerlich zustande gebracht.