

Aus der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Jörg-Christian Tonn

**Diagnose und epilepsiechirurgische Behandlung  
pharmakoresistenter fokaler Epilepsien als umfassendes Protokoll  
mit speziellem Hinblick auf Behandlungsergebnisse und  
prognostische Faktoren läsioneller und nicht-läsioneller Fälle**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von  
Martin Sailer  
aus  
München  
2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Peter A. Winkler

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Florian Heinen  
Priv. Doz. Dr. med. Wolfgang Büchele

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Christian Erös

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 04.03.2010

*Gewidmet meinem*

*geschätzten und unvergessenen*

*Vater*

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	<i>Einführung</i>	1
1.2	<i>Geschichte und psychosoziale Bedeutung der Epilepsie</i>	3
1.3	<i>Geschichte der Epilepsiechirurgie</i>	6
1.4	<i>Konzept der pharmakoresistenten Epilepsie</i>	11
1.5	<i>Definition nicht-läsioneller und läsioneller fokaler Epilepsie</i>	13
<b>2</b>	<b>Übersicht und Grundlagen der diagnostischen Verfahren</b>	<b>14</b>
2.1	<i>Definition des invasiven und nicht-invasiven Protokolls</i>	14
2.2	<i>Nicht-invasive diagnostische Verfahren</i>	15
2.2.1	<i>Elektroenzephalogramm (EEG) und Video-EEG-Monitoring</i>	16
2.2.2	<i>Magnetresonanztomographie (MRT)</i>	20
2.2.3	<i>Positronenemissionstomographie (PET)</i>	22
2.2.4	<i>Single Photon Emission Computed Tomographie (SPECT)</i>	26
2.2.5	<i>Intrakarotidaler Amobarbitaltest (Wada-Test)</i>	28
2.3	<i>Invasive diagnostische Verfahren</i>	29
2.3.1	<i>Allgemeine Bedeutung und Risiken invasiver diagnostischer Techniken</i>	29
2.3.2	<i>Subdurale Streifen- und Gitterelektroden</i>	31
2.3.3	<i>Tiefenelektroden</i>	33
<b>3</b>	<b>Übersicht und Grundlagen operativer Verfahren</b>	<b>35</b>
3.1	<i>Grundlagen für ein weiteres epilepsiechirurgisches Vorgehen</i>	35
3.2	<i>Allgemeine Kategorisierung der operativen Verfahren</i>	35
3.3	<i>Temporale Resektionen</i>	36
3.4	<i>Extratemporale Resektionen</i>	37
3.5	<i>Hemisphärektomie und Kallosotomie</i>	38
3.6	<i>Nervus-vagus-Stimulator</i>	39
<b>4</b>	<b>Fragestellungen</b>	<b>41</b>
<b>5</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>43</b>
5.1	<i>Aufbau und Struktur der epilepsiechirurgischen Datenbank</i>	43
5.2	<i>Münchener epilepsiechirurgisches Protokoll</i>	47
5.3	<i>Patientenkollektiv</i>	49
5.4	<i>Magnetresonanztomographie (MRT)</i>	49
5.5	<i>Video-EEG-Monitoring</i>	51
5.5.1	<i>Nicht-invasives Monitoring</i>	51
5.5.2	<i>Invasives Monitoring</i>	51

<b>5.6 Positronen-Emissions-Tomographie (PET)</b> .....	53
<b>5.7 Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT)</b> .....	53
<b>5.8 Intrakarotidaler Amobarbitaltest (Wada-Test)</b> .....	54
<b>5.9 Neuropsychologische Untersuchung</b> .....	54
<b>5.10 Operative Eingriffe</b> .....	55
5.10.1 Temporallappeneingriffe .....	55
5.10.2 Extramesiotemporale Eingriffe.....	55
<b>5.11 Einteilung der postoperativen Anfallskontrolle</b> .....	55
5.11.1 Verwendete Klassifikationssysteme und Bewertung der Anfallskontrolle.....	55
5.11.2 Engel - Klassifikation .....	56
5.11.3 Klassifikation der International League against Epilepsy (ILAE) .....	56
<b>5.12 Statistische Auswertung</b> .....	57
<b>6 Ergebnisse</b> .....	59
<b>6.1 Patientenkollektiv</b> .....	59
6.1.1 Anteil epilepsiechirurgischer Patienten mit normalem MRT-Befund.....	59
6.1.2 Allgemeine und epilepsiespezifische Patientenmerkmale.....	60
6.1.3 Verteilung der Epilepsieklassifikationen .....	61
6.1.4 Risikofaktoren und Ätiologien der Epilepsieerkrankungen .....	62
6.1.5 Verteilung der neuropathologischen Befunde.....	63
6.1.6 Einsatz invasiver Ableitungen .....	65
6.1.7 Einsatz nuklearmedizinischer Diagnostik.....	66
6.1.8 Verteilung der resektiven operativen Verfahren.....	67
<b>6.2 Vergleich der postoperativen Anfallskontrolle beider Gruppen</b> .....	68
6.2.1 Postoperative Anfallskontrolle klassifiziert nach Engel .....	68
6.2.2 Postoperative Anfallskontrolle klassifiziert nach Wieser/Lüders.....	71
6.2.3 Beurteilung und Vergleich der Klassifikationssysteme.....	73
<b>6.3 Einflussfaktoren auf die postoperative Anfallskontrolle</b> .....	74
6.3.1 Postoperative Anfallskontrolle temporaler und extratemporaler Fälle .....	75
6.3.2 Postoperativer Anfallsstatus bei invasiver und nicht-invasiver Diagnostik.....	77
6.3.3 Einfluss ätiologischer Risikofaktoren auf den postoperativen Anfallsstatus .....	78
6.3.4 Abhängigkeit der Anfallskontrolle vom neuropathologischen Befund.....	80
6.3.5 Postoperativer Anfallsstatus weiblicher und männlicher Patienten.....	82
6.3.6 Einfluss des Alters bei Operation auf die postoperative Anfallskontrolle .....	83
6.3.7 Einfluss der Erkrankungsdauer auf die postoperative Anfallskontrolle.....	84
<b>6.4 Vergleich der Komplikationen läsioneller und nicht-läsioneller Fälle</b> .....	86
<b>6.5 Langzeiteffektivität der epilepsiechirurgischen Interventionen</b> .....	88
<b>6.6 Strategisches Vorgehen bei Patienten mit Normalbefund im MRT</b> .....	91

<b>7 Fallbeispiele</b> .....	93
<b>7.1 Falldarstellungen von Patienten ohne Läsion im MRT</b> .....	93
7.1.1 Nicht-läsionelle temporale Epilepsie ohne invasives Monitoring.....	93
7.1.2 Nicht-läsionelle temporale Epilepsie mit invasivem Monitoring.....	94
7.1.3 Nicht-läsionelle extratemporale Epilepsie mit invasivem Monitoring.....	95
<b>7.2 Falldarstellungen von Patienten mit nachgewiesener Läsion im MRT</b> .....	98
7.2.1 Temporale Epilepsie mit Hippocampussklerose im MRT.....	98
7.2.2 Temporale Epilepsie bei dysembryonalem neuroepitheliale Tumor.....	100
7.2.3 Temporale posttraumatische Epilepsie.....	101
7.2.4 Extratemporale Epilepsie mit Gitter- und Streifenelektroden.....	103
7.2.5 Extratemporale Epilepsie mit Tiefenelektroden.....	105
<b>8 Diskussion</b> .....	108
<b>8.1 Grundlegende Betrachtungen zu Datenerhebung und Studiendesign</b> .....	108
<b>8.2 Anteil nicht-läsioneller Fälle im Gesamtpatientenkollektiv</b> .....	108
<b>8.3 Anfallskontrolle des läsionellen und nicht-läsionellen Kollektivs</b> .....	109
<b>8.4 Prädiktive Faktoren</b> .....	111
8.4.1 Einfluss der Lokalisation des epileptogenen Fokus.....	112
8.4.2 Einfluss des invasiven Video-EEG-Monitoring.....	114
8.4.3 Einfluss von Risikofaktoren der Epilepsieerkrankung.....	115
8.4.4 Einfluss der neuropathologische Befunde.....	116
8.4.5 Einfluss des Geschlechts.....	118
8.4.6 Einfluss des Alters zum Zeitpunkt der Operation.....	118
8.4.7 Einfluss der Erkrankungsdauer.....	119
<b>8.5 Komplikationsverteilung</b> .....	120
<b>8.6 Beurteilung der Langzeitergebnisse des Kollektivs</b> .....	122
<b>9 Zusammenfassung</b> .....	125
<b>10 Literaturverzeichnis</b> .....	128
<b>11 Danksagung</b> .....	140
<b>12 Lebenslauf</b> .....	141

# 1 Einleitung

## 1.1 Einführung

Die chirurgische Behandlung von Patienten mit fokalen Epilepsien, die medikamentös nur unzureichend therapiert werden können, hat in den letzten Jahren erheblich an Bedeutung gewonnen. Das Ziel epilepsiechirurgischer Eingriffe besteht in dem Erreichen von Anfallsfreiheit, bzw. in einer deutlichen Verminderung der Anfallsfrequenz und Anfallsstärke für den Patienten. Unbedingte Grundlage für eine erfolgreiche Resektion des epileptogenen Herdes, sowie für die Vermeidung postoperativer Defizite durch Verletzung von funktionell bedeutenden Kortexarealen, ist eine exakte präoperative Fokuslokalisation<sup>6,77,130,149</sup>.

Hierfür stehen heutzutage unterschiedliche diagnostische Methoden zur Verfügung. Als nicht-invasives Verfahren spielt hier neben PET, SPECT und der Aufzeichnung habitueller Anfälle mittels simultaner EEG- und Videoaufzeichnung vor allem die Darstellung umschriebener cerebraler Läsionen in der Magnetresonanztomographie eine große Rolle<sup>16,23,85,102</sup>. In den allermeisten Fällen führen diese nicht-invasiven Methoden auch zu einer ausreichend guten Umschreibung des epileptogenen Fokus, so dass die Operationsindikation allein auf deren Grundlage gestellt werden kann<sup>66,87,129,133,151</sup>.

Doch gibt es auch Fälle, in denen nicht-invasive Verfahren, bedingt durch fehlende Übereinstimmung der einzelnen strukturellen und funktionellen Befunde, keinen eindeutigen Aufschluss erbringen oder aber durch unmittelbare Nähe des epileptogenen Areals zu funktionell essentiellen Kortex eine noch exaktere Festlegung gefordert ist. In diesen Fällen wird der Einsatz invasiver diagnostischer Methoden notwendig, um eine sichere Operationsindikation stellen zu können. Hierfür sind vor allem subdurale Streifen- und Gitterelektroden sowie stereotaktisch implantierte Tiefenelektroden als wichtige Verfahren zu nennen<sup>8,17,73,87,127,149,162</sup>. Diese Methoden erlauben es, den epileptogenen Fokus weiter einzugrenzen und unter größtmöglicher Schonung von funktionell eloquentem Kortexgebieten zu reseziieren<sup>8,73,87,126,127,148,162</sup>. Doch besteht hierbei für den Patienten natürlich auch ein erhöhtes Komplikationsrisiko, wie Blutung, Infektion oder verschiedene, meist passagere, neurologische Defizite. Dies bedingt es, in jedem Fall individuell zu entscheiden, inwiefern ein möglicher Nutzen des invasiven Monitorings das damit verbundene erhöhte Risiko für den Patienten rechtfertigt<sup>49,73,119,127,151,156,162</sup>.

Wie bereits erwähnt, nimmt die Magnetresonanztomographie im Algorithmus der epilepsiechirurgischen Behandlung zur Lokalisation des epileptogenen Fokus eine entscheidende Rolle ein. So konnten verschiedene Studien zeigen, dass konkordante Befunde der elektrophysiologischen Untersuchungen und der Magnetresonanztomographie einen hohen prädiktiven Wert für das postoperative Outcome haben und eine strukturelle Läsion im MRT im Allgemeinen einen reliablen Indikator für den Anfallsursprung darstellt<sup>16,23,85,102</sup>. Jedoch wurde berichtet, dass bei 29% der Patienten mit fokaler Epilepsie die Ergebnisse des MRT nicht aussagekräftig seien<sup>117</sup> und viele der Patienten, welche an Epilepsiezentren angebunden sind, normale MRT-Befunde zeigen<sup>84,102</sup>. Einige bisherige Studien haben ergeben, dass Patienten ohne erkennbare strukturelle Läsion in der Magnetresonanztomographie durchschnittlich ein schlechteres postoperatives Outcome zeigen<sup>10,31,76,122</sup>, wohingegen andere Studien von guten postoperativen Ergebnissen bei nicht-läsioneller Epilepsie berichten<sup>2,57,120</sup>.

Letztendlich besteht nach wie vor Uneinigkeit darüber, inwieweit Patienten ohne strukturelle Läsion im MRT eine unbefriedigende postoperative Anfallskontrolle zu erwarten haben bzw., falls dies der Fall ist, in welchem Grad deren postoperatives Befinden schlechter ausfällt als das der Patienten mit nachgewiesener MRT-Läsion<sup>2,10,31,57,76,120,122</sup>.

Die vordringliche Intention dieser Studie lag in der Beantwortung der Frage, ob es sich lohnt, Patienten ohne nachgewiesene MRT-Läsion einer epilepsiechirurgischen Behandlung zu unterziehen und inwieweit die postoperativen Resultate das Eingehen der operativen Risiken rechtfertigen. Dazu verglichen wir die postoperative Anfallskontrolle und die aufgetretenen Komplikationen von Patienten mit einer erkennbaren Läsion im kraniellen MRT, den so genannten „läsionellen Fällen“, mit dem Anfallsstatus von Patienten, bei welchen präoperativ keine derartige Läsion nachgewiesen werden konnte, den so genannten „nicht-läsionellen Fällen“.

Ein weiteres Ziel dieser Studie war es, mögliche prognostische Einflussfaktoren auf die postoperative Anfallskontrolle der Patienten zu finden, welche Hilfsmittel im Rahmen des oft schwierigen prächirurgischen Entscheidungsprozesses darstellen könnten.

Weiterhin wollten wir die Langzeitwirksamkeit epilepsiechirurgischer Interventionen untersuchen, um darzustellen, inwieweit man bei Patienten auch nach Jahren einen anhaltenden Nutzen durch einen epilepsiechirurgischen Eingriff erzielen kann.

## 1.2 **Geschichte und psychosoziale Bedeutung der Epilepsie**

*„The history of epilepsy can be summarized as 4000 years of ignorance, superstition, and stigma followed by 100 years of knowledge, superstition and stigma.“*

*(Rajendra Kale 1997)<sup>155</sup>*

Das Wort „Epilepsie“ leitet sich von dem griechischen Wort „επιλαμβάνειν“ ab und bedeutet übersetzt „anfallen“, „gepackt werden“ oder „ergriffen werden“<sup>86,104,115</sup>.

Schon seit mindestens 2500 Jahren existieren Beschreibungen dieses Leidens, nicht zuletzt, weil es mit ca. 1% Prävalenz eine der häufigsten Erkrankungen der menschlichen Bevölkerung war und ist. Alte Schriften, wie beispielsweise einige Funde von dem Volk der Babylonier aus dem 8. Jahrhundert vor Christus, belegen, dass sich bereits in frühen Zeiten unterschiedliche Kulturen mit medizinischen, sozialen und auch rechtlichen Aspekten dieser Erkrankung beschäftigt haben. Auch zahlreiche Kunstwerke und literarische Zeugnisse verdeutlichen den intensiven emotionalen wie auch sachlichen Umgang der Kulturen mit diesem Anfallsleiden (siehe Abb.1). Insgesamt ist davon auszugehen, dass die Epilepsie als eine Erkrankung aller Lebewesen mit einem zentralen Nervensystem die Menschheit seit den frühen Anfängen ihrer Entstehungsgeschichte begleitet<sup>44,81,115,155</sup>.

Durch die unterschiedliche Ausprägung und Manifestation der Anfälle wurde die Epilepsie im Laufe der Geschichte mit unzähligen Begriffen belegt, weshalb sie auch als „Krankheit mit den 1000 Namen“ bezeichnet wird. Abhängig davon, welche Ursache in der jeweiligen Epoche als Erklärung für die Erkrankung angesehen wurde, kamen auf diese Weise Namen wie „Dämonisches Übel“, „Böses Wesen“, „Fallende Sucht“, „Zuchtrute Christi“ oder auch die „Heilige Krankheit“ auf, um hier nur einige Beispiele zu nennen. Diese Namen lassen bereits erkennen, dass diese Erkrankung für die Menschen in früheren Zeitaltern etwas Mystisches, häufig auch Bedrohliches an sich hatte<sup>44,53,115,155</sup>.

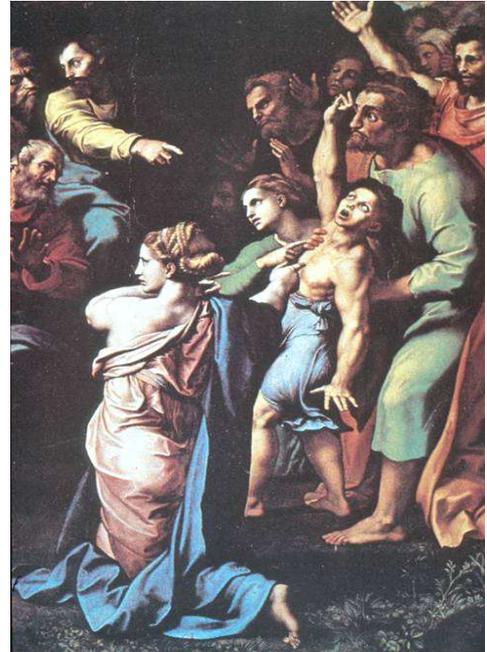
Die Bezeichnung der Epilepsie als die „Heilige Krankheit“ stammt von den Griechen. Diese glaubten, dass allein ein göttliches Wesen in der Lage wäre, einem gesunden Menschen schlagartig die Sinne zu rauben, ihn am ganzen Körper erzittern zu lassen und ihn am Ende wieder ins normale Leben zurückzuholen. Bemerkenswert ist, dass Hippokrates in seiner berühmten Schrift „Die heilige Krankheit“ die Thesen von dem „geheiligten“ Leiden vollständig verwarf. Er ging bereits damals davon aus, dass die Erkrankung ihren Ursprung

im Gehirn nahm und keineswegs von in den Menschen einfahrenden Göttern ausgelöst wurde. Jedoch sollten annähernd 25 Jahrhunderte vergehen bis seine, für damalige Zeiten bemerkenswerten Ansichten, allgemein bestätigt wurden<sup>105,115,155</sup>.

Bei den Römern, wie auch in weiten Abschnitten späterer Epochen, wurden Epileptiker als „Mondkranke“ bezeichnet, da der Mond für die damaligen Menschen von mystisch-göttlicher Bedeutung war. Bald ging dieses unerklärlich-mystische Bild der Epilepsie jedoch darin über, Anfallskranke mit Geisteskranken gleichzusetzen, welche nach damaliger Ansicht, von Teufeln oder bösen Geistern besessen waren<sup>115,155</sup>.

In der Antike war es in vielen Regionen des Mittelmeerraumes üblich, ein Rückgaberecht für Sklaven zu gewähren, wenn sich diese innerhalb einer bestimmten Frist als epilepsiekrank erwiesen<sup>115,155</sup>.

Die Gleichstellung der Epilepsie mit Schwachsinnigkeit und „Verrücktheit“ in der öffentlichen Meinung reichte weit bis in das neunzehnte Jahrhundert hinein und bedeutete enorme psychische Belastungen und soziale Benachteiligungen für die Epilepsiekranken in der Gesellschaft<sup>105,115,155</sup>.



*Abb. 1: Ausschnitt aus dem Gemälde „Transfiguration“ – die Verklärung Christi von Raffaello Sanzio (\*06.04.1483-†06.04.1520): Heilung des „mondsüchtigen“ (epilepsiekranken) Knaben, umringt von einer aufgebrachten Menschenmenge<sup>53</sup>*

Das menschenverachtendste und brutalste Kapitel in der Geschichte der Epilepsie sollte sich jedoch erst im letzten Jahrhundert ereignen, in der Zeit des Aufstiegs des Nationalsozialismus und während der Kriegsperiode selbst. In dieser Zeit kam es zu einem schrecklichen Höhepunkt der Ausgrenzung und Verfolgung der erkrankten Patienten, was letztendlich in der Vernichtung von tausenden Epileptikern ausuferte<sup>115</sup>.

Die gängige Meinung der damaligen deutschsprachigen Ärzte, dass es sich bei der Epilepsie vorwiegend um eine Erbkrankheit handle, führte zu dem fatalen Entschluss Hitlers, die Erkrankten im Rahmen des „Gesetzes zur Verhütung erbkranken Nachwuchses“ der Zwangssterilisation zuzuführen. So wurde Epilepsie in der Auflistung der „acht

Erbkrankheiten“ an vierter Stelle als „erbliche Fallsucht“ aufgeführt. In der Folge kam es nach Beschluss dieses Gesetzes am 14. Juli 1933 zu zahllosen Sterilisationen Anfallskranker<sup>115</sup>.

Doch dies stellte nur den ersten Schritt zu noch grausameren Beschlüssen und Misshandlungen dar. So kam es im Jahre 1940 im Rahmen der so genannten „T4-Aktion“, die unter dem Deckmantel des Gesetzes zur Gewährung des „Gnadentodes“ lief, zur systematischen Tötung von über 70000 Anstaltsbewohnern, darunter zahlreiche Epilepsieerkrankte<sup>115</sup>. Heutzutage geht man davon aus, dass es sich bei den ermordeten „lebensunwerten Behinderten“ in ca. 10- bis 20000 Fällen um an epilepsieerkrankte Menschen handelte, wobei jedoch genaue Zahlen für das gesamte damalige Reichsgebiet nicht bekannt sind<sup>115</sup>.

Doch selbst in unserer heutigen Zeit herrschen nach wie vor zahlreiche Vorurteile und falsche Vorstellungen in den Köpfen der Menschen. So ruft der Anblick eines epileptischen Anfalls bei den meisten Beobachtern nach wie vor Unverständnis und Angst hervor<sup>81,115</sup>.

Häufig werden Epilepsien für generell erblich bedingte, unheilbare und zu geistigem Abbau führende Erkrankungen angesehen, weshalb die Bezeichnung Epileptiker häufig den Charakter eines Schimpfwortes bekleidet. Vor allem in der Jugendzeit bedeutet die Erkrankung in vielen Fällen eine erschwerte soziale Integration durch fehlendes Verständnis der anderen Kinder und Jugendlichen, die oftmals mit Spot und Häme auf die Erkrankung reagieren<sup>81,135</sup>.

Diese Benachteiligungen setzen sich dann oftmals im Erwachsenenalter mit einer eingeschränkten Berufswahl, einer häufig erschwerten Partnerfindung und in weiteren zahlreichen Bereichen des alltäglichen sozialen Lebens fort<sup>81,135,136</sup>.

Dies ist einer der Gründe, weshalb viele Epilepsieerkrankte es vorziehen, der Umwelt ihre Krankheit zu verheimlichen. Dies erhöht jedoch in der Gesellschaft den Grad der Stigmatisierung noch zusätzlich, da dadurch nur die schwersten Epilepsiefälle bekannt werden und als alltäglich betrachtet werden<sup>81,135</sup>.

Diese Bürden, die die Epilepsieerkrankten auch heute noch zu tragen haben, machen deutlich, wie entscheidend eine frühe und effektive Behandlung zum Erreichen von Anfallsfreiheit oder zumindest einer Reduktion der Anfallsfrequenz ist, um eine soziale Ausgliederung der

Patienten zu verhindern. Glücklicherweise ist dies heutzutage bei ca. 70% der Patienten mit dem Einsatz von Antiepileptika auch gut möglich. Die anderen 30 %, die nicht ausreichend auf die medikamentöse Therapie ansprechen, stellen jedoch häufig ein therapeutisches Problem dar<sup>87,151</sup>.

Gerade bei diesen Fällen konnte die Epilepsiechirurgie in den letzten Jahren und Jahrzehnten einen entscheidenden Beitrag leisten, vielen, der bisher unbehandelbaren Patienten, ein neues und annähernd normales Leben zu ermöglichen<sup>87,148,151</sup>.

### 1.3 **Geschichte der Epilepsiechirurgie**

Der Beginn der Epilepsiechirurgie wird meist mit dem Namen Victor Horsley (Abb. 2) in Zusammenhang gebracht, der am 25. Mai 1886 in London bei einem 22-jährigen Mann eine Narbe im Bereich des Motorkortex resezierte, die sich dieser 15 Jahre zuvor im Rahmen einer Impressionsfraktur zuzog. Der Mann war ein Patient von Hughlings Jackson, der ebenfalls bei der Operation anwesend war. Nach dem erfolgreich verlaufenem Eingriff blieb der Patient für viele Jahre von seinen Anfällen befreit<sup>115,130,153,154,160</sup>.



**Abb. 2:** Victor Horsley  
(\*1857-†1916)<sup>44</sup>

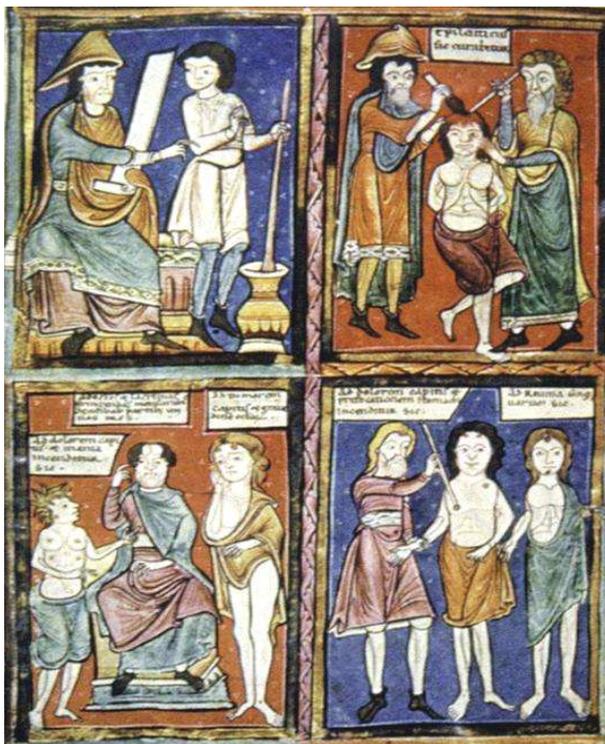
Tatsächlich begann die Geschichte der chirurgischen Behandlung der Epilepsien aber deutlich früher. So zeugen Funde von Mumien und zahlreiche prähistorische Skelettausgrabungen mit Spuren von stattgehabten operativen Eingriffen am Schädel, dass bereits in sehr frühen Zeiten Therapieversuche unternommen wurden, von welchen einige als Heilversuche von Anfallskranken angesehen werden<sup>19,21,42,80,155</sup>.

Ein sehr häufig eingesetztes Mittel zur Therapie der Epilepsie, dessen Einsatz sich über viele Jahrhunderte zurückverfolgen lässt, sich also über die verschiedensten kulturellen Epochen erstreckte, stellte die Trepanation des Schädels dar (siehe Abb. 3), bei welcher den Erkrankten mit unterschiedlichsten Techniken ein Loch in den Schädelknochen gebohrt wurde. Diese Methode gründete vor allem in der Antike und im Mittelalter darin, dass ein häufiger Erklärungsversuch der epileptischen Anfälle, wie bereits oben erwähnt, der Glaube war, dass der erkrankte Mensch von einem Dämon oder bösen Geist besessen sei und dieser durch die Eröffnung des Schädels entweichen könne<sup>115,153,154,155</sup>.



*Abb. 3: Ausgrabungsfunde von Schädeln mit erkennbaren Defekten nach frühgeschichtlich durchgeführten Trepanationen<sup>19,21,42,80</sup>*

Weitere gängige Behandlungsmethoden früherer Zeiten waren daneben der Aderlass, die Kauterisation (siehe Abb. 4), das Trinken von Gladiatorenblut, das Aufschneiden von Arterien vor oder hinter dem Ohr, die Verabreichung verschiedenster Heilkräuter und -mittel oder sehr häufig auch der Exorzismus. Diese Methoden waren jedoch keineswegs Verfahren, welche nur im Mittelalter oder der Antike eingesetzt wurden, sondern wurden noch weit in das 18. Jahrhundert hinein angewandt. Berichtete Fälle von Teufelsaustreibungen, reichen bedauerlicherweise sogar weit bis in das 20. Jahrhundert hinein<sup>153,154</sup>.



*Abb. 4: „Sic epilepticus curibatur“ - So wird der Epileptiker geheilt werden ; Historische Abbildung der Trepanation (oben rechts) und der Kauterisation (unten rechts); Medizinische Sammelhandschrift, Ende des 12. Jahrhunderts, Britisches Museum in London<sup>115</sup>*

In der zweiten Hälfte des 18. Jahrhunderts brachte der Schweizer Samuel Auguste Tissot (Abb. 5) ein neues innovatives Bild der Epilepsie ein. So beschrieb er in seinem Werk „Le Traité de l'épilepsie“ verschiedene Anfallstypen und sogar Epilepsie-syndrome. Er verdeutlichte die Bedeutung zerebraler Läsionen als Ursprünge epileptogener Erregung, sprach aber auch von extrazerebralen Ursachen, wie renal bedingten metabolischen Entgleisungen. Sein therapeutisches Konzept bezog sich jedoch vorwiegend auf die medikamentöse Behandlung der Epilepsie<sup>86</sup>.



*Abb. 5: Samuel August Tissot (\*1728 - †1797)<sup>114</sup>*

Neben der Trepanation waren lange Zeit angewandte operative Heilmethoden die Zwangsbeschneidung oder Zwangskastration, in einer Periode, in welcher die Ursache der Epilepsie mit Onanie in Zusammenhang gebracht wurde<sup>154</sup>.

Doch es gab auch spezifischere frühe chirurgische Verfahren, deren Prinzip in der Durchtrennung von Hautnerven oder der Amputation von Gliedmaßen, die durch einen Anfall betroffenen waren, bestand. Auch die Kauterisation der im epileptischen Anfall involvierten Körperareale oder Gewebe war eine gängige Therapieoption im Kampf gegen die epileptischen Zuckungen und wurde noch bis Mitte des 19. Jahrhunderts von Brown-Séquard exerziert. Daneben war die Tracheotomie, vorgeschlagen von Marshall Hall, eine weitere relativ aggressive Methode. Hintergrund hierbei war die Meinung Marshalls, dass Anfälle durch Verengungen in Rachenbereich ausgelöst werden könnten<sup>154</sup>.

Turner dagegen, sah die Entfernung von Polypen und Fremdkörpern aus der Nase, sowie Beschneidungen bei zu engem Präputium als wichtigste therapeutische Verfahren an.

Die Trepanation wurde dann erneut von Gowers vorgeschlagen, jedoch nur in Fällen, in denen Hinweise für eine Schädelverletzung vorlagen. Er führte ebenfalls Beschneidungen durch, allerdings auch hier nur bei Patienten, bei denen eine „Masturbationsproblematik“ anzunehmen war. Zur gleichen Zeit führte dann Horsley, der ein Schüler von Gowers war, die oben erwähnte, im heutigen Sinne, erste epilepsiechirurgische Operation durch.

Die Epilepsiechirurgie war auf diese Weise der Wegbereiter in den Beginn einer analytischen Erforschung der Epilepsie, welche in der darauf folgenden Zeit die Lokalisierung der auslösenden zerebralen Regionen in den Vordergrund ihrer Bemühungen stellte. Einen bedeutenden Beitrag hierzu lieferte als einer der wichtigsten Pioniere in diesem Feld Hughlings Jackson<sup>153,154,160</sup> (Abb. 6).



*Abb. 6: John Hughlings Jackson (\*1820-†1903)<sup>44</sup>*

Zur weiteren Beschreibung der Entwicklung der Epilepsiechirurgie ist zunächst zwischen der Zeit vor und nach der Einführung der Enzephalographie zu unterscheiden.

Die Zeit vor der Elektroenzephalographie war seit dem Bekanntwerden der Errungenschaften von Victor Horsley und Hughlings Jackson, geprägt von einem regelrechten „Boom“ der epilepsiechirurgischen Bemühungen, welcher die erste große Welle der Epilepsiechirurgie darstellte. Dieser Aufschwung erhielt jedoch eine baldige Dämpfung, als bekannt wurde, dass die Erfolge nur begrenzt waren und die Mortalitätsrate mit 5 bis 7 % zur damaligen Zeit relativ hoch war<sup>153,154</sup>.

Kurze Zeit später, um 1898, wurde die bilaterale zervikale Sympathektomie von W. Alexander aus Liverpool propagiert und auch lange Zeit durchgeführt, obwohl bereits 1901 eine Veröffentlichung von Braun die völlige Nutzlosigkeit dieser Methode bewies<sup>154</sup>.

Mit der Einführung von Phenobarbital im Jahre 1912 und damit dem Beginn des Aufschwungs der Pharmakotherapie der Epilepsie geriet die chirurgische Behandlung der Epilepsien für lange Zeit annähernd in Vergessenheit. Zusätzlich kam es zu vermehrten kritischen Äußerungen und Diskussionen zahlreicher konservativer Epileptologen wie Binswanger oder Turner. Nährboden dafür war vor allem die Unsicherheit der Entscheidungsfindung, welche Patienten für eine operative Intervention geeignet waren und davon profitieren würden. Diese Unsicherheit gründete vor allem in den mangelnden Möglichkeiten zur Fokuslokalisierung vor der Einführung des EEG und bildgebender Verfahren<sup>81,153,154</sup>.

So bekräftigte Otto Binswanger beispielsweise die Wichtigkeit einer mindestens halbjährlichen Nachbeobachtung der Patienten und stellte die mögliche Rolle der erneuten Epileptogenese durch postoperative sekundäre Narben in den Vordergrund seiner Äußerungen. Epilepsiechirurgische Eingriffe waren seiner Meinung nach nur gerechtfertigt, sofern eine deutliche Einschränkung in der Lebensqualität der Patienten bestand. Somit war er

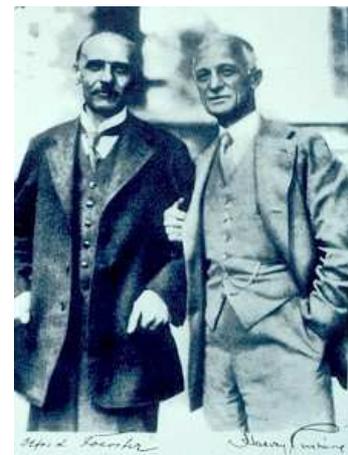
auch einer der ersten Epileptologen, der psychosoziale Konsequenzen deutlich in seine Betrachtungen mit einbezog<sup>153,154</sup>.

Nur einige wenige Ärzte führten in dieser Zeit weiterhin epilepsiechirurgische Operationen durch, die deren spezielle Berechtigung bei passender Patientenauswahl und genauer diagnostischer Evaluation erkannten. Wichtige Namen in diesem Zusammenhang sind Fedor Krause (Abb. 7) und Otfried Foerster (Abb. 8), die durch ihr Engagement die chirurgische Behandlung der Epilepsie durch diese schwierige Periode brachten. So propagierte Fedor Krause aus Berlin, zusammen mit seinem Mitarbeiter Schum, im Gegensatz zu Binswanger und Turner, eine deutliche Erweiterung der Indikationen bei Jackson-Anfällen jeglicher Ätiologie. Weiterhin waren sie der festen Überzeugung, dass die einzige erfolgreiche Möglichkeit zur Heilung von fokaler Epilepsie in der Entfernung des ursächlichen zerebralen Fokus lag. Otfried Foerster in Breslau propagierte zeitgleich die Wichtigkeit der Anfallssemiologie zur lokalisatorischen Fokusdiagnostik (Foerster und Penfield 1930). Zur damaligen Zeit stellte die einzige Methode zur Fokuslokalisierung die elektrische Stimulation des Kortex dar<sup>98,153,154,160</sup>.

Erst im Jahre 1940 begann mit der Einführung der Elektroenzephalographie von Berger die zweite große Welle der Epilepsiechirurgie. In der folgenden Periode gingen weitere wesentliche Impulse vor allem von Nordamerika aus. Wilder Penfield aus Montreal entwickelte das Konzept der Elektrostimulation, mit dem er durch Foerster vertraut war, weiter und konnte so neue essentielle Kortexareale identifizieren. Zusammen mit Jaspers leistete er dann 1939 mit Hilfe lokalisatorischer Befunde der Elektroenzephalographie einen entscheidenden Beitrag zur Entdeckung des Temporallappens als bedeutende Ursprungsregion pharmakoresistenter Epilepsien<sup>36,40,153,155,160</sup>.



*Fedor Krause*  
**Abb. 7: Fedor Krause**  
 (\*1857-+1937)<sup>36</sup>



**Abb.8: Otfried Förster (links,**  
 \*1873-+1941) mit Harvey  
 Cushing (\*1869-+1939)<sup>36</sup>

Im Jahre 1940 führten van Wagenen und Herren die Callosotomie ein, deren Grundgedanke der Erhalt des Bewusstseins durch die Beschränkung der epileptischen Erregung war<sup>160</sup>.

McKenzie aus Toronto führte dagegen 1938 das Verfahren der Hemisphärektomie zur Behandlung gravierender Epilepsien ein. Bekannt wurde es jedoch erst zwölf Jahre später nach einer Veröffentlichung von Krynauw aus Durban-Südafrika. Durch den großen Erfolg der Hemisphärektomie fand die funktionelle Variante dieser Methode nach Rassmussen bald weltweite Anwendung.

Ab diesem Zeitpunkt standen nun alle klassischen Verfahren der operativen Epilepsiebehandlung zur Verfügung<sup>40,160</sup>.

#### **1.4 Konzept der pharmakoresistenten Epilepsie**

Das Vorliegen von Pharmakoresistenz ist eine der notwendigen Voraussetzungen für die Durchführung eines epilepsiechirurgischen Eingriffs. Inhaltlich bedeutet dies, dass die medikamentöse Behandlung der Epilepsie zu geringen oder keinen Erfolg erbracht hat, also eine für den Patienten nur ungenügende Anfallskontrolle erreicht werden konnte oder aber die Medikamentennebenwirkungen ein verträgliches Maß überschritten haben. Hierbei muss jedoch sichergestellt sein, dass die Patientencompliance gegeben war und verschiedene bzw. die richtigen Antiepileptika verabreicht wurden<sup>15,87,113,130</sup>.

Das Konzept der Pharmakoresistenz ist jedoch kein festes Konstrukt und eine absolute Definition, bei welchen Kriterien eine Epilepsie bei einem Patienten als pharmakoresistent zu beurteilen ist, existiert nicht. Dies gründet darin, dass es praktisch unmöglich ist, exakt zu entscheiden, nach wie vielen Behandlungsversuchen mit einem neuen Medikament oder bei der wievielten Medikamentenkombination von Pharmakoresistenz auszugehen ist. Weiterhin ist es schwer festzulegen, ab wann von einer ausreichenden Anfallskontrolle des Patienten zu sprechen ist und wo genau die zumutbare Grenze der Medikamentennebenwirkungen liegt. Alle diese Punkte führen zu der Erkenntnis, dass immer die individuelle Betrachtung des einzelnen Patienten im Vordergrund stehen muss und über das weitere Vorgehen bei jedem Patienten eigens zu entscheiden ist<sup>15,87,130</sup>.

Verständlicherweise herrschen so auch unter den Experten unterschiedliche Meinungen, ab wann von therapieresistenter Epilepsie gesprochen werden kann. Allerdings existieren Minimalbedingungen, die von den meisten Epileptologen als Grundvoraussetzungen der Pharmakoresistenz angesehen werden. Diese beinhalten das Nichterreichen einer akzeptablen Anfallskontrolle trotz der Gabe von 2 bis 3 Antiepileptika der ersten Wahl in Monotherapie und in maximal tolerabler Dosis<sup>87,113,130,148</sup>.

Auch über die Mindestdauer medikamentöser Therapieversuche herrschen zahlreiche unterschiedliche Meinungen, doch ist hierbei im Allgemeinen von einem Zeitraum von mindestens zwei Jahren auszugehen. Im Durchschnitt vergehen allerdings etwa zehn Jahre bis Patienten mit medikamentenresistenter Epilepsie einem operativen Eingriff zugeführt werden<sup>15</sup>.

Am Anfang der medikamentösen Therapie wird mit geringen Dosen des Antiepileptikums begonnen und schrittweise, entweder bis Anfallsfreiheit erzielt ist oder bis unerwünschte Nebenwirkungen ein unakzeptables Maß überschreiten, die Dosis erhöht. Ist die erste derartige Monotherapie nicht erfolgreich, werden zunächst maximal zwei weitere Monotherapieversuche unternommen, ehe Kombinationstherapien eingesetzt werden. Letztere bergen jedoch nicht selten das Risiko weiterer zusätzlicher Nebenwirkungen, weshalb auch in diesem Fall immer der mögliche Nutzen für die Anfallskontrolle mit einer gesteigerten Toxizität abgewägt werden muss<sup>15,87,113,130</sup>.

Trotz der Wichtigkeit einer soliden Feststellung der medikamentösen Resistenz der Anfallssituation muss vermieden werden, die Entscheidung, ob ein Patient für eine epilepsiechirurgische Operation geeignet ist, nicht durch zu häufige medikamentöse Versuche unnötig lange hinauszuzögern. Hierfür sprechen verschiedene Erkenntnisse. So besteht durch ein frühes operatives Vorgehen die Möglichkeit, einem Patienten mit fokaler Epilepsie weitere negative psychosoziale Folgen schnellstmöglich zu ersparen. Bei baldiger Fokusresektion besteht außerdem durchschnittlich eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein gutes postoperatives Outcome des Patienten und es wird davon ausgegangen, dass auch eine Verbesserung der intellektuellen Fähigkeiten am ehesten bei frühem operativen Vorgehen zu erwarten ist<sup>15,87</sup>.

## **1.5 Definition nicht-läsioneller und läsioneller fokaler Epilepsie**

Eine der Hauptintentionen dieser Arbeit liegt in dem Vergleich von Patienten mit läsioneller fokaler Epilepsie mit Patienten mit so genannter nicht-läsioneller fokaler Epilepsie bezüglich ihrer postoperativen Anfallskontrolle.

Zur Vereinfachung werden deshalb im Folgenden für die beiden zu vergleichenden Gruppen auch die Bezeichnungen „läsionell“ bzw. „nicht-läsionell“ verwendet.

Bei nicht-läsioneller fokaler Epilepsie handelt es sich definitionsgemäß um Fälle mit elektroenzephalographisch nachgewiesener fokaler epileptogener Aktivität, in welchen die Bildgebung mittels kranialer Magnetresonanztomographie einen Normalbefund oder einen nur unspezifischen, nicht mit dem Anfallsgeschehen zu vereinbarenden, Befund zeigt<sup>87,119</sup>.

In den meisten Fällen handelt es sich hierbei um extramesiotemporal lokalisierte neokortikale epileptogene Foci, jedoch gibt es auch Epilepsien mit mesiotemporal gelegenen Anfallsursprung, welche mit unspezifischen Befunden im kraniellen MRT einhergehen<sup>26,72,87</sup>.

Bei läsioneller fokaler Epilepsie handelt es sich dementsprechend um Fälle, in denen die kraniale Kernspintomographie eine umschriebene Läsion zeigt, welche in unmittelbarer Nähe der im Elektroenzephalogramm nachgewiesenen epileptogenen Zone liegt und somit dem wahrscheinlichen morphologischen Korrelat der Erkrankung entspricht<sup>87,119</sup>.

## 2 Übersicht und Grundlagen der diagnostischen Verfahren

*„Der wichtigste Aspekt bei der Untersuchung eines epileptischen Anfalls ist sein Beginn (...) niemand kann die Schwierigkeiten bei der Auffindung einer auslösenden Läsion freimütiger zugeben, als ich (...)“.*

Dies waren die Worte von Hughlins Jackson im Jahre 1873 (Zitat nach Rasmussen und McNaughton 1975)<sup>130</sup>.

Heutzutage stehen zur Lokalisierung des zu resezierenden epileptogenen Gehirnareals eine Reihe verschiedener diagnostischer Instrumente zur Verfügung, von denen jedes unter bestimmten Voraussetzungen wichtigen Einsatz findet. Man unterscheidet hierbei zwischen nicht-invasiven und invasiven Methoden. Ziel der Verwendung jedes dieser diagnostischen Verfahren ist es, die zerebrale Ursprungsregion der epileptischen Aktivität exakt einzugrenzen und die Nachbarschaftsbeziehungen zu essentiellen Gehirnarealen festzustellen. Dies stellt die Grundlage einer vollständigen und effektiven Resektion dar und minimiert das Risiko einer zusätzlichen operativen Schädigung wichtiger Gehirnareale<sup>87,119,130,148,151</sup>.

### 2.1 Definition des invasiven und nicht-invasiven Protokolls

Bei der präoperativen diagnostischen Evaluation der Epilepsiepatienten unterscheidet man zwischen einem nicht-invasiven und invasiven Protokoll<sup>77,87,130,148,151</sup>.

Die allgemeine Definition für die invasive Diagnostik beinhaltet die Verwendung eines diagnostischen Instruments, bei dessen Einsatz die Körperintegrität des Patienten verletzt wird<sup>14</sup>.

Ein Vorgehen nach dem nicht-invasiven Protokoll in der Epilepsiechirurgie beinhaltet dementsprechend alle diagnostischen Eingriffe, bei deren Einsatz die körperliche Integrität der Patienten bewahrt bleibt. Zu diesen Verfahren werden das Oberflächen-EEG, die Magnetresonanztomographie, die Positronenemissionstomographie (PET), die Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT), neuropsychologische Verfahren sowie der Wada-Test gezählt<sup>87,123,130,148,151,162</sup>.

Unter dem invasiven diagnostischen Protokoll versteht man dagegen die Verwendung diagnostischer Mittel, die die Verletzung der Körperintegrität des Patienten, beispielsweise durch die Implantation von Elektroden, notwendig machen<sup>77,87,123,130,148,162</sup>.

## 2.2 *Nicht-invasive diagnostische Verfahren*

Den Hauptteil der diagnostischen Verfahren in der Epilepsiechirurgie bilden nicht-invasive Methoden. In vielen Fällen reicht deren Verwendung aus, eine sichere und erfolgreiche Entfernung des epileptogenen Fokus zu gewährleisten<sup>66,87,129,133,151</sup>.

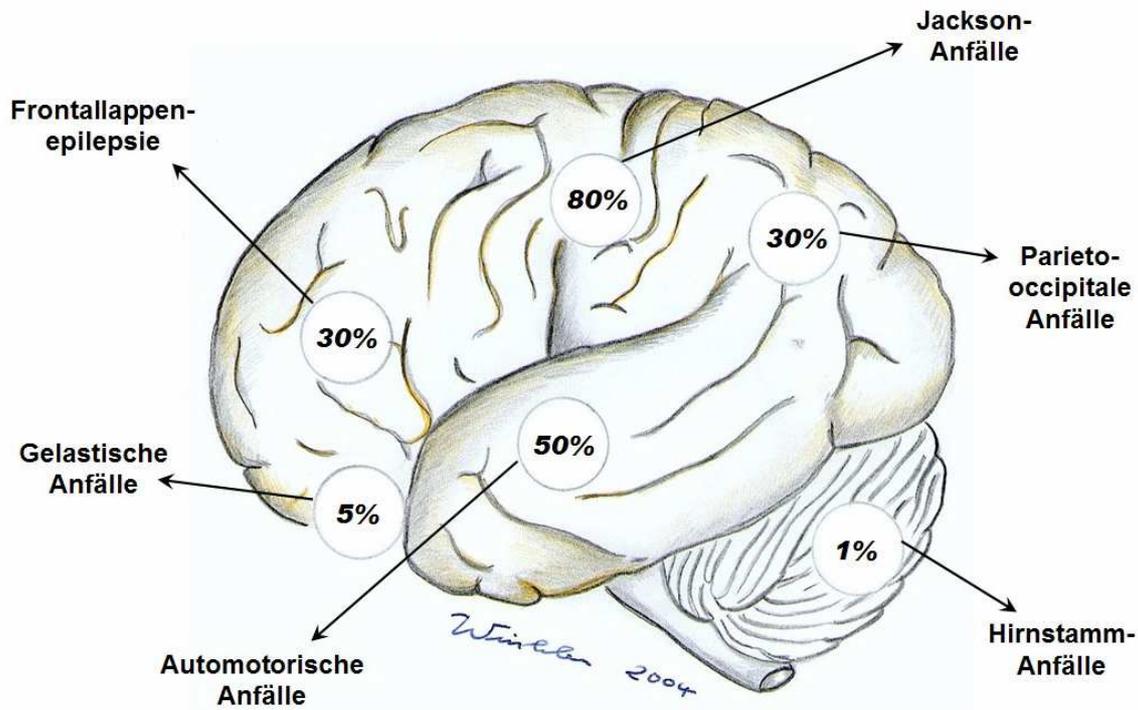
Für die Überweisung eines Patienten in ein spezielles diagnostisches Zentrum zur präoperativen Diagnostik bestehen verschiedene Ein- und Ausschlusskriterien.

Wichtige Einschlusskriterien sind hierbei das Vorliegen einer fokalen Epilepsie, nachgewiesene Pharmakoresistenz sowie die Motivation des Patienten. Weiterhin zu berücksichtigen sind das Alter, der Allgemeinzustand und das Intelligenzniveau des Patienten. So sollte bei Kindern das Gehirn ausreichend ausgereift sein, keine schwerwiegenden allgemein-körperlichen Erkrankungen bestehen und der Patient sollte ausreichend intelligent sein, um bei den teilweise anspruchsvollen präoperativen Tests suffizient mitarbeiten zu können<sup>130</sup>.

Dagegen werden folgende Aspekte als Ausschlusskriterien für eine weiterführende präoperative Evaluation angesehen: das Vorliegen einer primär generalisierten Epilepsie, nicht vollständig ausgeschöpfte Pharmakotherapie, fehlende Narkose- oder Operationsfähigkeit und eine psychogene Genese der Anfälle. In jedem Fall auch zu bedenken ist die Notwendigkeit eines stabilen psychosozialen Rückhaltes des Patienten<sup>87,130</sup>.

Trotz aller modernen apparativen diagnostischen Verfahren sind eine genaue Anamnese und eine gründliche neurologische und neuropsychologische Untersuchung der Patienten nach wie vor von entscheidender Bedeutung. Hierbei sollen neben der frühkindlichen Entwicklung und der Familienanamnese besonders Fragen zu charakteristischen Anfallsmerkmalen, der Anfallsfrequenz (siehe Abb. 9), möglichen auslösenden Situationen oder Faktoren, den Manifestationszeitpunkten, eventuellen postiktalen Phänomenen, und eventuell schon stattgehabten Status epilepticus geklärt werden<sup>130</sup>. Insbesondere auch die Fremdanamnese, mit Hilfe von Angehörigen oder Beobachtern des Anfallsgeschehens, kann hier wichtige Informationen liefern. Bei der neurologischen und neuropsychologischen Untersuchung steht das Erkennen fokaler neurologischer Defizite im Vordergrund. Oftmals kann bereits hierdurch ein sehr genaues Bild von der Region des zerebralen Anfallursprungs gewonnen werden. Nichtsdestotrotz bleibt eine zusätzliche apparative Befunderhebung zur präoperativen Evaluation unabdingbar<sup>130,149</sup>.

Im Folgenden sollen nun, die in unserem Protokoll der epilepsiechirurgischen Diagnostik etablierten diagnostischen Verfahren beschrieben und in ihrer Bedeutung für die epilepsiechirurgische präoperative Evaluation eingeordnet werden.



*Abb. 9: Lokalisationsassoziierte Anfallshäufigkeit und –semiologie zerebraler Läsionen und Tumoren. Diese Abbildung verdeutlicht, dass die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten epileptischer Anfälle zunimmt, je näher die Läsion im Bereich des Sulcus centralis liegt<sup>99</sup>.*

*(Illustration von Prof. Dr. Peter A. Winkler)*

### 2.2.1 Elektroenzephalogramm (EEG) und Video-EEG-Monitoring

Die Ableitung von Hirnströmen des Patienten mittels Elektroenzephalogramm ist die geeignetste Methode in der Epilepsie-Diagnostik zum Nachweis kortikaler epilepsie-typischer Potentiale<sup>78,79,87,119</sup>.

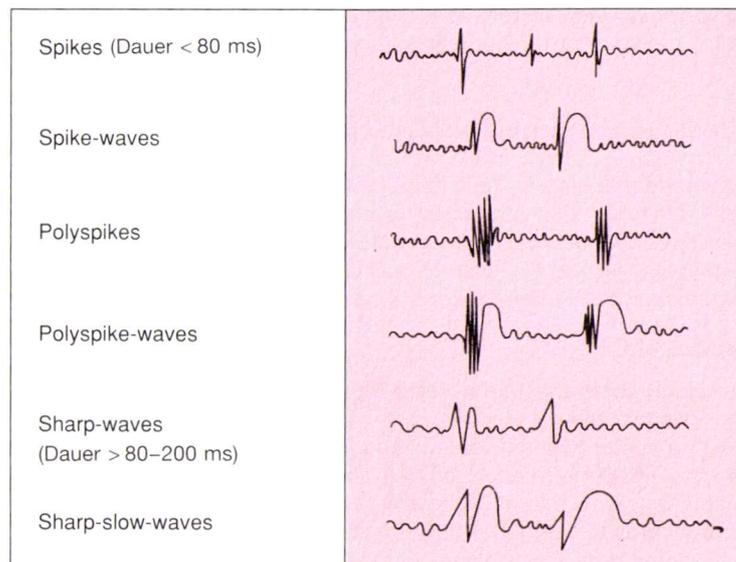
Begründer der Methode war Johannes Berger im Jahre 1927, damals Direktor der Abteilung für Neurologie und Psychiatrie der Universität Jena, der auch den Begriff „Elektroenzephalogramm“ einführte und prägte<sup>36</sup>. Nach seiner Nominierung für den Nobelpreis wurde Berger von den Nationalsozialisten unter Druck gesetzt, diese Ehre nicht anzunehmen und kurz darauf wurde ihm 1938 die vorzeitige Emeritierung nahe gelegt. In der Folge zeigte Hans Berger sich mit der politischen Entwicklung unzufrieden und entschloss sich 1941 zum Freitod. Er verstarb am 1. Juni 1941<sup>71</sup>.

Die Technik der Elektroenzephalographie beruht auf der Ableitung der bioelektrischen Aktivität des Gehirns mittels, in ihrer Lokalisation festgelegten, Oberflächen Elektroden. Dies geschieht nach einem standardisiertem Schema, dem so genannten 10-20-System. Die Potentialdifferenzen zwischen zwei Elektroden werden verstärkt und auf Papier oder in digitaler Form aufgezeichnet. Die Elektroden werden dafür nach zwei unterschiedlichen Prinzipien verschaltet, der bipolaren und der Referenz-Ableitung. Bei der bipolaren Ableitung werden Potentialdifferenzen zwischen je zwei Elektroden gemessen, wobei hohe Potentialdifferenzen auf umschriebene Prozesse hinweisen. Das Auswählen einer bestimmten Elektrode als Referenzelektrode und das Abgreifen der Potentialdifferenzen zwischen dieser und jeder anderen Elektrode der selben Seite wird dagegen als Referenz-Ableitung bezeichnet. In der Routinediagnostik verwendet man zur Registrierung der Potentialdifferenzen in den meisten Fällen ein 24-Kanal-Gerät, während in der Epilepsiediagnostik häufig 32-64-Kanal-EEG-Geräte Anwendung finden<sup>64,87,151</sup>.

Indikationen für den Einsatz der Elektroenzephalographie sind neben der Erkennung von diffusen zerebralen Funktionsstörungen, wie sie in unterschiedlich starker Ausprägung bei erhöhtem Hirndruck, Enzephalitis, Intoxikation, Durchblutungsstörungen, Demenz oder Koma vorkommen, auch das Erfassen von umschriebenen kortikalen Funktionsstörungen. Letztere können oftmals wertvolle Hinweise auf intrakranielle raumfordernde Prozesse, wie Hirntumore, geben. Die Primär- und Verlaufsdiagnostik von Epilepsien stellt eine weitere wichtige Indikationsstellung dar. So können während eines Anfalls typische Potentiale abgeleitet werden (Abb. 10), wie beispielsweise generalisierte oder lokale Spitzen (spikes) mit darauf folgenden langsamen Wellen (waves). Das interiktale EEG ist dagegen in vielen Fällen unauffällig<sup>78,79,81</sup>.

Zur Diagnostik derartiger epilepsietypischer Potentiale mittels Elektroenzephalogramm werden deshalb häufig Provokationsmethoden verwendet. Diese dienen der Aktivierung der, ansonsten im Intervall häufig nicht erkennbaren, Herdstörungen. Gebräuchliche Methoden sind in diesem Zusammenhang die Hyperventilation, die Photostimulation mittels Flickerlichtreizung und der Schlafentzug<sup>69</sup>.

Typische epileptische Potentiale sind, neben den oben genannten „spikes and waves“, „sharp waves“, „Hypsarrhythmien“, „sharp and slow waves“, sowie „polyspikes and waves“ (siehe Abb. 6), welche jeweils für bestimmte Ätiologien, Lokalisationen oder Syndrome der Epilepsie charakteristisch sind<sup>78,79,81</sup>.



**Abb. 10:** Schematische Darstellung verschiedener epilepsietypischer EEG-Potentiale<sup>81</sup>

Das Herzstück der präoperativen epilepsiechirurgischen Diagnostik stellt die Aufzeichnung mittels Video-EEG-Monitoring dar. Das Prinzip besteht in der Ableitung der zerebralen elektrophysiologischen Aktivität mittels EEG und dem gleichzeitigen Festhalten eines auftretenden habituellen Anfalls auf Video und liefert auf diese Weise eine eindeutige Korrelation dieser beiden Quellen. Dies dient der genauen Dokumentation der Anfallssemiologie und bietet eine höhere Verlässlichkeit in der Bestimmung des zerebralen Ursprungs des epileptogenen Geschehens als die alleinige Ableitung mittels Elektroenzephalogramm<sup>7,11,46,95,107,130</sup>.

Trotz der geringeren Sensitivität von Oberflächenelektroden in der Ableitung epilepsietypischer Potentiale bietet diese Methode den besten Überblick, um das Ursprungsgebiet epileptischer Aktivität grob abzuschätzen. Sie stellt somit einen ersten wichtigen diagnostischen Baustein dar, um epileptogene Foci einzugrenzen und gemeinsam mit den Ergebnissen des MRT, der Neuropsychologie und der Anfallssemiologie zu bestätigen, oder zumindest eine brauchbare Hypothese für weitere invasive Monitoring-Verfahren zu liefern<sup>41,95,107,130,133,151</sup>.

Weitere wichtige Einsatzmöglichkeiten des simultanen Video-EEG-Monitorings sind die Unterscheidung von epileptischen und nicht-epileptischen Anfällen (beispielsweise Dissoziationsstörungen psychischer Genese, Narkolepsie, Synkopen, kardiale Arrhythmien, metabolische Störungen), sowie die Klassifikation eines Status epilepticus und von

Epilepsiesyndromen. Auch in der postoperativen Phase hat es einen Stellenwert in der Verifizierung des operativen Erfolges<sup>41,64,78,79,106</sup>.

Die klinische Durchführung des Video-EEG geschieht klassisch über Langzeit-Ableitungen, d.h. der Patient befindet sich 24 Stunden pro Tag und im Durchschnitt über 3 bis 7 Tage im Monitoring. Dies bringt jedoch einige Nachteile und Unannehmlichkeiten für den Patienten mit sich, wie die lange Hospitalisierung und das lange Tragen der Oberflächenelektroden. Außerdem entstehen dadurch natürlich auch erhöhte Kosten. Deshalb wird teilweise auch die Möglichkeit des Kurzzeit-EEG angewandt, bei welchem der Patient nicht stationär aufgenommen werden muss, da die Dauer der Ableitung nur ca. zwischen 4 und 12 Stunden liegt. Dies ist für den Patienten angenehmer und ermöglicht es, Kosten einzusparen und in vielen Fällen werden auch ausreichend aussagekräftige Ergebnisse erzielt<sup>41,106,130</sup>. Nicht selten findet sich bei Patienten, welche unter hochdosierter Antiepileptikatherapie stehen, eine nur unzureichende epileptische Aktivität, um eine aussagekräftige elektrophysiologische Diagnostik zu ermöglichen. In diesen Fällen müssen die antiepileptischen Medikamente unter stationärer Überwachung schrittweise so lange abgesetzt werden, bis eine suffiziente Ableitung fokaler epileptischer Potentiale möglich ist. Begonnen wird dabei mit den Medikamenten, welche die geringste Bedeutung für die Anfallskontrolle besitzen oder als Adjuvantien eingesetzt werden<sup>130</sup>.

Die Genauigkeit und der Erfolg des Video-EEG-Monitorings hängen auch von der Lokalisation des Anfallursprungs ab. So genügt im Allgemeinen bei Patienten mit Temporallappenepilepsie (ca. 70-80% der Fälle) der Einsatz der Standardabklärung mittels Oberflächenelektroden unter Video-EEG-Monitoring sowie zusätzlichem Einsatz von struktureller (MRT) und funktioneller Bildgebung (PET, SPECT) zur suffizienten Fokusfestlegung<sup>78,79,148</sup>.

Dagegen stellt die Untersuchung von Patienten mit extratemporaler Epilepsie meist eine größere Schwierigkeit dar. Dafür gibt es verschiedene Gründe, wie die häufig zu schwache Lokalisierung der interiktalen Auffälligkeiten und des Anfallursprungs oder die Aufzeichnung eines sehr ausgedehnten iktalen und interiktalen epileptogenen Areals, welches oft zwei oder mehr Gehirnlappen betrifft. Ein weiteres Problem bei extratemporalem Anfallursprung besteht auch darin, dass das Fehlen von interiktalen Veränderungen, genauso wenig wie epileptische Anfälle ohne begleitende EEG-Auffälligkeiten nicht ungewöhnlich sind. Weiterhin kann die Ausprägung der epileptischen Anfälle auch innerhalb eines Individuums

erheblich variieren, was das Vorliegen einer multifokalen Epilepsie vortäuschen kann<sup>100,101,148</sup>.

Besonders in solchen Fällen bedarf es dann neben dem Einsatz bildgebender Verfahren häufig auch dem Gebrauch zusätzlicher invasiver Methoden, um das epileptogene Ursprungsareal ausreichend genau eingrenzen zu können<sup>87,101,126,127,148,162</sup>.

### 2.2.2 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Magnetresonanztomographie ist ein Verfahren zur Erzeugung von Schnittbildern in einer frei wählbaren Raumebene ohne den Gebrauch von Röntgenstrahlung<sup>25,58</sup>.

Das Prinzip der magnetischen Kernresonanz wurde im Jahre 1946 von Felix Bloch in Stanford und Eduard Mills Purcell in Harvard entdeckt, wofür sie 1952 mit dem Nobelpreis der Physik geehrt wurden<sup>62</sup>. Die technische Weiterentwicklung wurde dann in den 70er Jahren maßgeblich von Paul Lauterbur und Peter Mansfield geprägt, wofür diese wiederum im Jahr 2003 den Nobelpreis für Medizin erhielten<sup>145</sup>.

Die Technik basiert auf den physikalisch-chemischen Eigenschaften von Wasserstoffprotonen unter dem Einfluss eines starken Magnetfeldes. Die positiven Ladungen im Protonenkern besitzen einen Eigendrehimpuls, den so genannten Kernspin, welcher ein magnetisches Dipolmoment induziert. Diese normalerweise ungerichteten Dipole werden durch ein starkes äußeres Magnetfeld parallel oder antiparallel entlang der Feldlinien ausgerichtet. Die energetisch günstigere Position stellt die parallele Ausrichtung dar, weshalb sich die Mehrzahl der Dipole in dieser Art formiert<sup>25,58</sup>. Auf diese Weise entsteht eine so genannte Längsmagnetisierung  $M_z$ . Diese bewirkt bei Atomkernen mit ungerader Nukleonenzahl eine kreiselnde Bewegung um die Längsachse des Magnetfeldes, die so genannte Präzession<sup>25,58</sup>.

Auch Geschwindigkeit und Frequenz der rotierenden Protonenladung werden durch das äußere Magnetfeld vorgegeben, wodurch es zum Phänomen der Resonanz kommt, was bedeutet, dass unter Einhaltung der Präzessions- oder Larmorfrequenz, mittels eines Hochfrequenzimpulses eine Energieübertragung auf die Protonen möglich wird. Diese Larmorfrequenz ist abhängig von einer stoffspezifischen Konstante ( $\gamma$ ) und der Stärke des äußeren Magnetfeldes ( $B_0$ ) und beträgt bei Wasserstoffprotonen 42 MHz pro Tesla. Unmittelbar nach der Anregung mittels Hochfrequenzimpulses kommt es zur Relaxation der Protonen in ihren ursprünglichen Grundzustand. Dies bewirkt in der Folge die Abgabe eines magnetischen Impulses von den Protonen, welcher gemessen und letztendlich für die Bildgebung genutzt wird<sup>25,58</sup>.

Die gewöhnliche Magnetresonanztomographie basiert auf gewebespezifischen Konstanten, den Relaxationszeiten T1 und T2 und der Protonendichte. Bei den entstehenden Bildern handelt es sich in den allermeisten Fällen um eine topographische Abbildung der differentiellen Verteilung der Protonen in den unterschiedlichen Geweben. Zur besseren Differenzierung der einzelnen Gewebe werden so genannte unterschiedliche Sequenzen gemessen. Hierbei werden bestimmte Parameter verändert, um auf diese Weise physikochemische Eigenschaften spezifischer Protonen hervorzuheben oder abzuschwächen<sup>25,58,62,97</sup>.

Ein wichtiger Vorteil der Magnetresonanztomographie liegt in der, nach heutigem Wissensstand, gesundheitlichen Unbedenklichkeit des Verfahrens. Zum einen handelt es sich um ein nicht-invasives diagnostisches Instrument, zum anderen entstehen keine ionisierenden Strahlen, wie es bei der Röntgendiagnostik, wie dem CT der Fall ist<sup>25,58,62</sup>. Den magnetischen Strahlen, welchen der Patient während der Untersuchung ausgesetzt ist, konnte bisher keine schädigende Wirkung nachgewiesen werden, obwohl die üblicherweise verwendeten magnetischen Feldstärken bei etwa 1,5 Tesla liegen, was ungefähr der 30000-fachen Stärke des Erdmagnetfeldes entspricht. Neuere Geräte arbeiten sogar mit einer Feldstärke von 3 Tesla. Zusätzlich lassen sich im Gegensatz zu anderen bildgebenden Verfahren Informationen über die chemischen Eigenschaften von Geweben ermitteln<sup>62,97</sup>.

Die Magnetresonanztomographie ist aber hauptsächlich das Verfahren mit dem höchsten Weichteilkontrast und daher am besten zur Darstellung von Gehirn und Myelon geeignet (siehe Abb. 11). Einschränkungen liegen lediglich bei sehr akuten Hirnblutungen vor, die besser im CT darzustellen sind<sup>25,58</sup>.

In der prächirurgischen Diagnostik von Epilepsiepatienten spielt die Magnetresonanztomographie in der Darstellung von kortikalen Läsionen die entscheidende Rolle. Sie hat sich als die bildgebende Methode mit der größten Sensitivität und



*Abb. 11 Darstellung einer arteriovenösen Malformation links occipital in der kraniellen Magnetresonanztomographie*

Spezifität bei Patienten mit partieller oder fokaler Epilepsie bewiesen<sup>22,24,29,52,148</sup>.

So ermöglicht diese Methode in häufigen Fällen die Darstellung pathologischer zerebraler Veränderungen bei Patienten mit unauffälliger Computertomographiebildung<sup>22,24,29,52</sup>.

MRT-Rekonstruktionen haben sich hilfreich erwiesen, kleinste Läsionen, wie Gliosen und hier insbesondere die Ammonshornsklerose mediobasaler Temporallappenanteile, Tumoren, Atrophien und so genannte kryptogenetische kavernöse Angiome zu erfassen. Vor der Einführung des MRT bestand folglich eine deutlich höhere Rate von nicht-läsionalen Epilepsien<sup>50,130,148</sup>.

Die präoperative MRT-Bildgebung besitzt, wie in verschiedenen Studien gezeigt werden konnte, bedeutenden prädiktiven Wert für das postoperative Outcome der Patienten mit temporalen und auch extratemporalen Epilepsie<sup>16,23,85,102</sup>. Findet sich in der MRT eine gut umschriebene und unilaterale Läsion, haben die Patienten die besten Aussichten anfallsfrei oder in ihrer Anfallssituation deutlich gebessert zu werden<sup>16,22,35,50,102</sup>.

Eine weitere wichtige Stellung nimmt die Magnetresonanztomographie auch in der postoperativen Verlaufskontrolle des operierten Gehirnareals und seiner Randbereiche zur Erfassung von Blutungen und zur Kontrolle von Gliosen und Tumorverhalten ein<sup>130</sup>.

### 2.2.3 Positronenemissionstomographie (PET)

Die Positronenemissionstomographie ist ein diagnostisches Verfahren, welches die funktionelle Darstellung von Organen oder Geweben ermöglicht. Dies geschieht nach dem so bezeichneten Tracerprinzip (nach Paneth und Hevesy), in welchem stabile Atome durch entsprechende radioaktive Isotope ersetzt werden. Diese radioaktiv markierten Tracer werden in Moleküle eingefügt, die das zu untersuchende Organ oder Gewebe natürlicherweise verstoffwechselt. Als Tracer werden so genannte  $\beta$ -Strahler verwendet, welche Positronen, die durch den ablaufenden  $\beta$ -Zerfall entstehen, emittieren. Das Prinzip des Verfahrens verwendet die Eigenschaften von Positronen bei Kontakt mit Elektronen sofort zu rekombinieren. Dadurch entstehen zwei Photonen, auch als Vernichtungsstrahlung bezeichnet, die sich in Lichtgeschwindigkeit und mit einer Energie von jeweils 0,511 MeV diametral voneinander weg bewegen<sup>45,94,96,130</sup>. Die am häufigsten verwendeten Positronenemitter sind 18-Fluordeoxyglucose und 11-Kohlenstoff. Derartige Radionuklide werden dem

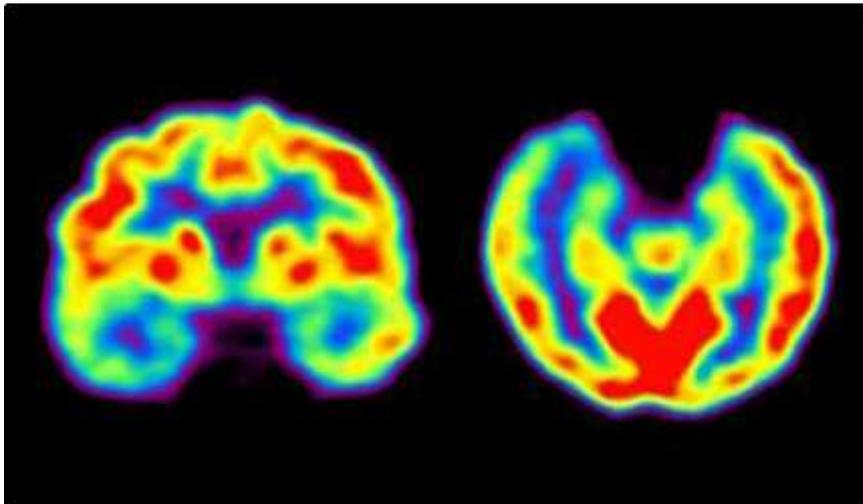
Patienten in geringen Mengen injiziert und ca. 30-40 Minuten später wird die emittierte Strahlung mit Hilfe des Tomographiegerätes aufgezeichnet<sup>134</sup>. In diesem befindet sich ein geschlossener Detektorring, dessen Detektoren in einer Koinzidenzschaltung miteinander verbunden sind. Treffen zwei Photonen synchron auf einer 180° Ebene bei gegenüberliegenden Detektoren auf, lässt sich damit auf den Ursprungsort der Vernichtungsstrahlung und somit des  $\beta$ -Strahlers rückschließen. Bei häufiger Wiederholung dieses Vorgangs lässt sich ein Muster der Aktivitätsverteilung in koronarer, sagittaler und transversaler Schichtebene rekonstruieren<sup>39,130,134</sup>. Mit neuesten Geräten lassen sich in einer halben Stunde etwa 30 bis 50 derartige Bilder aufzeichnen<sup>134</sup>.

Vorteile der Positronenemissionstomographie sind neben der Möglichkeit einer funktionellen Darstellung auch die relativ geringe Strahlenbelastung, bedingt durch kurze Halbwertszeiten der Radionuklide. Positiv sind auch der Einsatz von Pharmaka mit naturidentischen Eigenschaften sowie die gute räumliche Auflösung<sup>39,130,134</sup>. Diese liegt heute bei modernsten Geräten bei etwa 2-3 mm und damit auch deutlich über der von SPECT-Aufnahmen<sup>70,130</sup>.

Allerdings ist es ein sehr kostenintensives Verfahren, bedingt durch die teure und aufwendige Herstellung der Radiopharmaka mittels Zyklotron, sowie durch die hohen Kosten für die Anschaffung des Tomographiegerätes<sup>39,96</sup>.

In der präoperativen Diagnostik der Epilepsiechirurgie ist die Positronenemissionstomographie die am besten etablierte Methode funktioneller Bildgebung<sup>134</sup>. Hier spielt sie eine bedeutende Rolle als Zusatzdiagnostikum zur weiteren Klärung der Lokalisation des epileptogenen Fokus, vor allem bei diskordanten Ergebnissen von MRT, Anfallsemiologie, Neurologie und Video-EEG-Monitoring. Am häufigsten wird sie in diesem Rahmen zur Darstellung des zerebralen Glucosemetabolismus mittels 18F-FDG (Abb. 12) oder der Benzodiazepin-Rezeptorbesetzung mit 18F-Ethyl-Flumazenil eingesetzt<sup>39,87</sup>.

Typische Befunde sind hierbei jeweils ein interiktal bestehender fokaler Hypometabolismus, wohingegen sich während eines Anfalls häufig ein Hypermetabolismus nachweisen lässt<sup>24,134</sup>. Ein so nachgewiesener interiktaler Hypometabolismus korreliert eng mit dem Vorliegen einer histologischen Läsion, jedoch nicht zwingend mit dem Ausmaß neuronaler Beeinträchtigung<sup>134</sup>.



*Abb. 12 18F-FDG-PET in Coronar- und Transaxial-Ebene: Hypometabolismus im Bereich des rechten Temporallappen bei einem Patienten mit rechtsseitiger Hippocampussklerose*

Weitere, jedoch in der klinischen Routine bisher weitaus seltener eingesetzte Möglichkeiten, sind die Messung des zerebralen Blutflusses, Sauerstoffverbrauchs und Blutvolumens mit Hilfe der inhalativen Radionuklide  $^{15}\text{O}$ ,  $\text{C}^{15}\text{O}_2$  und  $^{11}\text{CO}$  sowie die Bestimmung verschiedener Neurotransmitter durch radioaktiv markierte Liganden<sup>39,96,134</sup>.

Am häufigsten findet die Positronenemissionstomographie Einsatz bei potentiellen Kandidaten für eine epilepsiechirurgische Intervention mit klinischem Verdacht auf Temporallappenepilepsie. Da sie weitaus früher eingeführt wurde als die Magnetresonanztomographie, war sie über lange Zeit die einzige bildgebende Methode um strukturelle zerebrale Unregelmäßigkeiten darzustellen. Die Sensitivität zum Nachweis eines interiktalen zerebralem Hypometabolismus liegt heute bei temporomesialem Fokus bei 70 bis 90%<sup>70,96,130,134</sup>.

Auf diese Weise ermöglicht das Verfahren in vielen Fällen eine Lateralisierung der Epilepsie auch bei MRT-negativen Fällen. Bei Vorliegen einer strukturellen Läsion im MRT oder CT findet sich meist ein sehr viel ausgeprägter Hypometabolismus und die Nachweisrate beträgt annähernd 100%. Der Einsatz bei extratemporalem EEG-Fokus liefert meist weniger ergiebige Nachweisraten, doch nach neueren Untersuchungen kommt dem Verfahren auch in diesen Fällen hohe lokalisatorische Bedeutung zugute<sup>70,87,134</sup>.

Die Messung während eines Anfalls stellt ein schwieriges Unterfangen dar, da die kurze Halbwertszeit der Radioisotope ein langes Warten auf einen Anfall schwierig bzw. oftmals unmöglich macht. Iktale Messungen im FDG-PET liefern im Vergleich zu interiktalen Aufzeichnungen außerdem ungenauere lokalisatorische Ergebnisse. Dies ist bedingt durch die sich ausbreitende zerebrale neuronale Erregung während eines Anfalls. Dadurch entsteht eine vergrößerte Zone zerebralen Hypermetabolismus, welche einen exakten Rückschluss auf den Ursprung der epileptogenen Aktivität erschwert<sup>134</sup>.

Daher haben vor allem die interiktalen Aufzeichnungen mittels FDG-PET Bedeutung für die Diagnostik bei Epilepsiepatienten erlangt und finden in vielen epilepsiechirurgischen Zentren auch routinemäßigen Einsatz<sup>39,87,130,134</sup>.

In vielen Fällen kann den Patienten durch den Einsatz der Positronenemissionstomographie ein zusätzlicher operativer Eingriff durch die Implantation invasiver Elektroden erspart bleiben und zusätzliche operative Risiken minimiert werden<sup>39,70</sup>.

Nichtsdestotrotz hat nach wie vor das grundlegende Prinzip prächirurgischer Evaluation Bestand, dass nicht alleine auf der Basis eines funktionellen zerebralen Defizits operiert werden soll, sondern weitere Befunde und diagnostische Bestätigungen des epileptogenen Fokus notwendig sind<sup>39</sup>.

Doch auch wenn es zum Einsatz von invasiven Monitoring-Verfahren kommt, kann die Positronenemissionstomographie zusätzliche nützliche Informationen liefern, zum einen zur Entscheidungsfindung, welches invasive Verfahren (intrazerebral oder subdural) eingesetzt wird, zum anderen zur genauen Platzierung der Elektroden. Auch die Interpretation der Ergebnisse der intrakraniellen Ableitungen und folglich auch die lokalisatorische Bestimmung des zu resezierenden Gehirnareals können durch einen zusätzlich nachgewiesenen Hypometabolismus im FDG-PET beeinflusst werden<sup>39,130</sup>.

Die momentane Entwicklung geht immer mehr hin zur Verwendung von Überlagerungstechniken der PET-Aufzeichnungen mit anderen bildgebenden diagnostischen Befunden, vor allem mit Schnittbildern von MRT oder CT. Dies erleichtert die Interpretation und ermöglicht auch Ärzten mit geringerer Erfahrung in diesem Bereich besser entscheidende Informationen aus PET-Aufzeichnungen gewinnen zu können<sup>143,150</sup>. Auch die Einführung von Computerprogrammen zur standardisierten Auswertung der Befunde mit Hilfe von Landmarken, der Einsatz neuer spezifischer Tracer sowie die Entwicklung innovativer

kosteneffektiverer Gerätschaften und Methoden werden vermutlich weiterhin zur zunehmenden Bedeutung der Positronenemissionstomographie in der epilepsiechirurgischen Diagnostik führen<sup>39,70,134,143</sup>.

#### 2.2.4 Single Photon Emission Computed Tomographie (SPECT)

Die Single Photon Emission Computed Tomographie ist ein weiteres nuklearmedizinisches Verfahren, welches zur Eingrenzung des epileptogenen Ursprungs zur Anwendung kommt. Auch hier basiert die Technik, ähnlich der Positronenemissionstomographie, auf dem Einsatz von radioaktiven Tracern, welche dem Patienten injiziert werden<sup>45,94</sup>.

Um eine möglichst gezielte und aussagekräftige Darstellung zu gewährleisten, stehen je nach zu untersuchender Zielstruktur unterschiedliche Radioisotope zur Verfügung. Das am häufigsten eingesetzte Radionuklid ist <sup>99m</sup>Tc-Technetium und es bildet die Grundlage für alle weiteren technetiumhaltigen Radiopharmaka. Hergestellt wird es im so genannten Molybdän-Technetium-Generator aus <sup>99</sup>Molybdän. Es besitzt eine Halbwertszeit von etwa 6 Stunden und emittiert  $\gamma$ -Strahlung mit einer Energie von 140 keV. Die abgegebene Strahlung wird mittels mehrerer um den Patienten rotierender Gamma-Kameras aufgezeichnet, was die Aufnahme von Messwerten aus unterschiedlichen Projektionen ermöglicht. Daraus können später koronare, sagittale und transversale Schnittbilder rekonstruiert werden. Insgesamt liefern SPECT-Aufnahmen mit ca. 1 - 1,5 cm jedoch im Vergleich zur Positronenemissionstomographie deutlich geringere Auflösungen<sup>45,87,94</sup>. Auch die Quantifizierung der im Körper gemessenen Verteilung der Radionuklide, z.B. als Organkonzentration oder Stoffwechselumsatz, sind nur mit der PET möglich. Die SPECT stellt somit ebenfalls hauptsächlich eine Methode zur Funktionsdiagnostik dar und liefert relativ wenig anatomische Details<sup>45,94</sup>.

In der präoperativen Diagnostik der Epilepsiechirurgie stellt die SPECT die einzige praktikable Modalität zu ictalen Aufzeichnungen dar. In diesem Rahmen wird sie hauptsächlich zur Messung der zerebralen Perfusion verwendet, wofür vor allem zwei Radioisotope eingesetzt werden: In den meisten Fällen sind dies <sup>99m</sup>Tc-Hexamethylpropylenaminoxym (<sup>99m</sup>Tc-HMPAO) und erst seit wenigen Jahren in Gebrauch auch <sup>99m</sup>Tc-Ethylcysteindiethylester (<sup>99m</sup>Tc-ECD). Beide Verbindungen erlauben durch ihre speziellen intravaskulären Bindungseigenschaften das frühe Erreichen hoher Tracerkonzentrationen im cerebralen Blutvolumen bereits wenige Sekunden nach der intravenösen Gabe. Dies

ermöglicht es, durch sofortige Injektion der Radioisotope, bei Auftreten von ersten Anfallszeichen, eine valide Darstellung des ictalen cerebralen Blutflusses zu erhalten<sup>70,134</sup>.

Typische Befunde, die während eines Anfalls auftreten und dargestellt werden können, sind Areale lokaler Hyperperfusion in den Bereichen des Anfallursprungs. Dies konnte in mehreren Studien zu 65-90% ipsilateral zum EEG-Fokus gezeigt werden<sup>24,87,134</sup>. Dagegen zeigen sich interiktal in der Regel Gebiete mit verminderter lokaler Durchblutung. Es kann jedoch bei beiden Messmethoden auch zu variierenden Mustern von Hyper- und Hypoperfusion kommen<sup>24,87,134</sup>.

Da die interiktalen Messungen mittels SPECT eine relativ geringe Sensitivität von nur etwa 48% bei temporalem Fokus aufweisen und bei extratemporalem Fokus mit 28% sogar noch darunter liegen, sind hauptsächlich Aufzeichnungen während eines Anfalls von diagnostischer Bedeutung<sup>24,70,118</sup>. Die Durchführung des ictalen SPECTS stellt allerdings oft ein schwieriges Unterfangen dar, da durch die schnelle Generalisierung der Anfälle die Injektion innerhalb von wenigen Sekunden nach Anfallsbeginn erfolgen muss. Dies macht eine ständige Überwachung der Patienten mittels Video-EEG-Monitoring und dadurch hohen Personaleinsatz unabdingbar. Trotz allem bleibt die SPECT, verglichen mit der Positronen-emissionstomographie, das deutlich kostengünstigere nuklearmedizinische Verfahren<sup>24,70,118</sup>. Die Sensitivität des ictalen SPECT liegt nach neueren Studien zwischen 80 und 90%, die Spezifität wird, abhängig von der Art der lokalen Anfälle, zwischen 77 und 93% beschrieben<sup>118,123</sup>.

In der konventionellen Art der Befund-Interpretation der SPECT ist jedoch der Vergleich der zerebralen Perfusion von interiktalen und ictalen Aufzeichnungen erforderlich, um lokale Unterschiede des Blutflusses während eines Anfallgeschehens deutlich erkennen zu können. Die Aussagekraft dieses visuellen Vergleichs ist jedoch durchaus begrenzt. Ein wesentlicher Nachteil dieser Methode ist hierbei die stark subjektiv geprägte Auswertung und die hohe Abhängigkeit der Sensitivität von der Expertise des Betrachters<sup>70,118</sup>. Weiterhin können beträchtliche Unterschiede in der Intensität zwischen interiktalen und ictalen Aufzeichnungen auftreten, beispielsweise bedingt durch ungleiche Menge des injizierten Tracers, und auch ungleiche Schichtpositionen, hervorgerufen durch eine veränderte Kopflege während den Messungen, können die Interpretierbarkeit deutlich erschweren<sup>118</sup>.

Eine enorme Verbesserung der oben genannten Einschränkungen lässt sich mit der modernen Methode der digitalen Bildsubtraktion erreichen. Hierbei handelt es sich um ein spezielles Überlagerungsverfahren, bei welchem interiktale und iktale SPECT-Scans eines Patienten digital übereinander gelegt und unter Co-Registrierung mit Bildern der Magnetresonanztomographie beurteilt werden können. Dies erlaubt einen direkten und komfortablen Vergleich der funktionellen Befunde mit den anatomischen Gegebenheiten des Patienten.<sup>67,70,123</sup>

Die Single Photon Emission Tomographie erbringt vermutlich die wertvollste diagnostische Zusatzinformation bei Patienten mit neokortikalem Anfallsursprung, deren Anfälle meist nur kurz andauern, schnell generalisieren und zu mehrdeutigen iktalen Perfusionsänderungen führen können<sup>67,70</sup>.

Zusammenfassend stellt die SPECT in der präoperativen epilepsiechirurgischen Evaluation in erster Linie ein weiteres diagnostisches Verfahren dar, um nicht vereinbare Ergebnisse der anderen diagnostischen Instrumente aufzuklären bzw. lokalisatorische Befunde zu bestätigen<sup>70,87,118,123,130</sup>.

### 2.2.5 Intrakarotidaler Amobarbitaltest (Wada-Test)

Der intrakarotidale Amobarbitaltest wurde im Jahre 1949 von Juhn (später John) A. Wada beschrieben und wird aus diesem Grund auch als Wada-Test bezeichnet<sup>87,144,151</sup>. Doch erst seit dem Jahr 1960 hat der Amobarbitaltest, als Teil der Evaluation von Epilepsiechirurgie-Kandidaten, Einzug in die klinische Routine gefunden<sup>119,138</sup>. Aufgabe dieser Untersuchung ist es, die Lateralisierung der Sprach- und Gedächtnisleistungen des Patienten präoperativ festzustellen<sup>87,119,138,151</sup>. Hierzu wird nach der Durchführung einer konventionellen Angiographie zum Ausschluss von anatomischen Varianten ein Zugang zur Arteria femoralis geschaffen. Danach wird über diesen Zugang eine Sonde bis in den Bereich der Arteria carotis interna vorgeschoben und im Abstand von ca. einer halben Stunde jeweils eine gewisse Dosis Natriumamytal in die linke bzw. rechte Arterie carotis interna injiziert. Dadurch gelingt die funktionelle Ausschaltung der jeweiligen Hemisphäre. Daraufhin erfolgt dann unter kontinuierlicher Video-EEG-Kontrolle die funktionelle neuropsychologische Untersuchung des Patienten, bei welcher das Hauptaugenmerk auf die Sprach- und Gedächtnisfunktionen des Patienten gerichtet ist<sup>138,151</sup>.

Auf diese Weise lässt sich das Risiko von postoperativen neuropsychologischen Defiziten im Gedächtnis- und Sprachbereich minimieren<sup>87,144,148</sup>. Findet sich nun im Rahmen dieses Tests eine Dominanz bestimmter Funktionen auf der zu operierenden Seite, so ist dies zusätzlich auch für die Aufklärung des Patienten über ein eventuell erhöhtes Operationsrisiko von Bedeutung<sup>87,119,149</sup>.

In einigen Fällen ist es mit Hilfe des Wada-Tests auch möglich, bei vermeintlich als generalisiert erscheinenden Entladungen im EEG, die oftmals auf andere Weise nicht erkennbare Ausbreitung der epileptischen Aktivität von der einen Hemisphäre zur anderen sichtbar zu machen. Dies gelingt, wenn in die Seite, von welcher die epileptischen Anfälle entspringen, die Injektion erfolgt und dadurch die Generierung epileptischer Potentiale unterdrückt wird bzw. keine Ausbreitung in die andere Hemisphäre zu erkennen ist. Zu bedenken ist allerdings, dass auch durch die Injektion des Amobarbitals selbst epileptische Potentiale ausgelöst werden können, was insgesamt zu einer erschwerten Interpretierbarkeit der Testergebnisse führt. Dies stellt auch einen der Gründe dar, weshalb durchaus widersprüchliche Meinungen über die diagnostische Aussagekraft dieses Tests existieren<sup>87</sup>.

Wichtigen Einsatz findet der Wada-Test heutzutage vor allem bei epilepsiechirurgischen Patienten mit temporalem Anfallsursprung zur Vermeidung eines globalen amnestischen Syndroms. Eine weitere wichtige Indikation besteht, wenn der Eingriff auf der sprachdominanten Seite geplant ist, und im Speziellen, wenn der epileptogene Fokus in der Nähe der Sprachzentren liegt oder Hinweise für eine atypische Sprachdominanz vorliegen. Solche Hinweise können sich aus anderen nicht-invasiven Methoden oder neuropsychologischen Tests ergeben. Dagegen spielt der Wada-Test bei extratemporalen Epilepsien eine eher untergeordnete Rolle<sup>119,138,148</sup>.

## **2.3 *Invasive diagnostische Verfahren***

### **2.3.1 Allgemeine Bedeutung und Risiken invasiver diagnostischer Techniken**

Trotz der Verwendung der oben beschriebenen nicht-invasiven diagnostischen Möglichkeiten gibt es Fälle fokaler Epilepsien, die den zusätzlichen Einsatz intrakranieller EEG-Ableitungen zur genauen Festlegung des epileptogenen Areals notwendig machen. Dies wird häufig erforderlich, wenn Diskonkordanz zwischen den nicht-invasiven Befunden vorliegt, keine

Läsion in der MRT erkennbar ist oder funktionell essentielle Kortexareale in unmittelbarer Nähe des zu resezierenden Kortexareals liegen<sup>8,33,75,77,156,157,162</sup>. Durch ihre direktere Lage zum Kortex und das Fehlen von Signalbarrieren wie Kopfhaut und Schädelknochen bietet die invasive Diagnostik eine deutlich höhere Sensitivität in der Detektion epileptiformer Signale. Extraoperativ finden heutzutage vordringlich subdurale Streifen- oder Gitterelektroden, sowie Tiefenelektroden Anwendung. Daneben werden teilweise auch so genannte semi-invasive Techniken wie epidurale Elektroden oder Foramen-Ovale-Elektroden verwendet. Eine Alternative hierzu besteht in der intraoperativen Elektrokortikographie oder der kortikalen Stimulation unter Lokalanästhesie<sup>17,33,119,148,157</sup>.

Der Einsatz intrakranieller Elektroden wurde erstmals 1939 unter Verwendung von epiduralen Elektroden von Penfield et al. beschrieben. In den 50er Jahren wurden dann erstmals von Spiegel und Wycis et al. stereotaktisch implantierte Tiefenelektroden eingesetzt und Bancaud und Talairach trugen in den 70er Jahren entscheidend zur Verfeinerung und Weiterentwicklung des invasiven EEG-Monitorings bei<sup>3,33</sup>. In der nachfolgenden Zeit wurden in zahlreichen epilepsiechirurgischen Zentren standardmäßig bei jedem Patienten vor der Operation invasive Ableitungen durchgeführt. Im Laufe der Jahre kam es jedoch zu einer deutlichen Abnahme des Einsatzes invasiver Verfahren. Gründe hierfür waren vor allem die Einführung der oben erläuterten qualitativ hochwertigen strukturellen und funktionellen bildgebenden Verfahren. Insbesondere die Einführung der High-Resolution-Magnetresonanztomographie ermöglicht heute in einer steigenden Anzahl der Fälle bei Vorliegen einer kortikalen Läsion, ohne zusätzliche intrakranielle elektroenzephalographische Aufzeichnungen operieren zu können<sup>33,66,123,129,151</sup>.

Durch den Einsatz intrakranieller Ableitungen ergeben sich zusätzliche Risiken, die in der Natur des operativen Eingriffs liegen. Hierbei handelt es sich vor allem um Infektionen, intrazerebrale Blutungen und Anstieg des Hirndrucks<sup>49,70,119</sup>. Seltener werden auch Fälle von Schlaganfällen und Herniationen beschrieben<sup>70</sup>. Insgesamt liegt die Morbidität bei 1-2%, das Mortalitätsrisiko ist noch deutlich geringer<sup>119</sup>.

Eine zusätzliche Einschränkung der intrakraniellen Diagnostik besteht darin, dass durch ungenügende Elektrodenabdeckung des epileptogenen Areals eine exakte Fokuslokalisation unmöglich sein kann, die Verwendung zu zahlreicher Elektroden jedoch das Risiko von Komplikationen erhöht. Aus diesem Grund sollten intrakranielle Elektroden nur nach

vorheriger Fokus-Eingrenzung durch nicht-invasive Verfahren eingesetzt werden. So wird eine sichere und effektive Kortex-Abdeckung und die Auswahl des im jeweiligen Fall am besten geeigneten invasiven Verfahrens ermöglicht<sup>33,49,73,119,157</sup>.

Im folgenden Abschnitt soll nun auf die wichtigsten Grundlagen der, in unserem epilepsiechirurgischen Protokoll verwendeten, invasiven diagnostischen Verfahren sowie deren Hauptindikationen und ihren jeweiligen Beitrag zur prächirurgischen Evaluation eingegangen werden.

### 2.3.2 Subdurale Streifen- und Gitterelektroden

Subdurale Streifen- und Gitterelektroden werden nach erfolgtem intrakraniellm Zugang in den Subduralraum eingebracht und je nach den vorher, durch nicht invasive Diagnostik, erzielten lokalisatorischen Befunden auf dem Kortex platziert. Sie sind somit weniger invasiv als Tiefenelektroden<sup>33,157,162</sup>.

Streifenelektroden bestehen aus einer einzelnen Reihe von 4-11 Einzelelektroden mit Kontakten aus rostfreiem Stahl, Chrom oder Platin von 2-4 mm Durchmesser, die sich in einem Abstand von 10 mm befinden. Die Streifen sind aus flexiblem Silastik oder Teflon gefertigt. Durch ein Bohrloch im Schädel können so, je nach klinischer Notwendigkeit, einer oder mehrere Streifen unter die Dura eingebracht werden. Auch bilaterale Ableitungen mit symmetrischer oder asymmetrischer Elektrodenanordnung, durch Einbringung mehrerer Bohrlöcher, sind mit Streifenelektroden gut durchführbar<sup>17,33,156,157,162</sup>.

Subdurale Gitterelektroden dagegen setzen sich aus bis zu 64 Elektroden zusammen, welche im Abstand von 2-4 mm zueinander liegen. Sie sind auf einer gleichsam aus Silastic oder Teflon gefertigten Platte fixiert und darauf parallel zueinander angeordnet. Gitterelektroden sind ebenfalls je nach Bedarf in unterschiedlichen Größen verfügbar. Wegen dem breiteren Umfang der Platten ist bei ihrer Implantation eine offene Kraniotomie erforderlich und ihre Anwendung stellt aus diesem Grund auch einen deutlich invasiveren Eingriff dar.

Allerdings sind sie im Vergleich zu Streifenelektroden durch die dichte Anordnung der Elektroden und die großflächigere Kortex-Abdeckung besser zur Einschränkung der irritativen Zone, zur Feststellung des Anfallsursprungs sowie zur Bestimmung funktionell wichtiger Kortexareale geeignet, vor allem wenn von großen Bereichen des Kortex abgeleitet

werden muss<sup>17,33,75,157,162</sup>. Jedoch ist nicht nur der verwendete Elektronentyp für die Genauigkeit der Ergebnisse verantwortlich, auch die Art und Lokalisation der Epilepsie haben hier einen Einfluss. So ergab eine Studie von Spencer et al. eine höhere Genauigkeit bei neokortikal und läsional bedingten Epilepsien mit dem Einsatz von Gitterelektroden. Streifenelektroden lieferten dagegen bessere lokalisatorische Ergebnisse für nicht-läsionale und mesiale Epilepsien<sup>119,126</sup>. Diese Resultate decken sich mit zahlreichen weiteren Studien<sup>119,127,128</sup>.

Der Einsatz von Gitter- und Streifenelektroden ist vor allem zur Fokusabklärung bei fokalen Epilepsien mit neokortikalem Ursprung indiziert. Bei Temporallappenepilepsien, sofern eine weitere Evaluation notwendig ist, wird die Verwendung von Tiefenelektroden gegenüber Streifenelektroden bevorzugt, da mit Letzteren keine Ableitungen von Hippocampus und Amygdala möglich sind<sup>33,156</sup>. Eine klare Indikation besteht immer bei Fällen mit epileptogenem Fokus in direkter Nähe zu eloquenten Kortexarealen<sup>157</sup>.

Im Vergleich zu Tiefenelektroden haben subdurale Ableitungen den Vorteil einer leichteren Implantation ohne die Notwendigkeit stereotaktischer Ausrüstung, einer großflächigeren Kortexabdeckung sowie einem geringerem Einblutungsrisiko. Nachteile sind indessen die fehlende Möglichkeit der Ableitung aus tiefen Hirnregionen, die teilweise auftretende Verschiebung der ursprünglichen Elektrodenplatzierung im Laufe der extraoperativen Ableitungen sowie das, verglichen mit Tiefenelektroden, etwas erhöhte Infektionsrisiko<sup>33,156,157</sup>.

Weiterhin können bei Streifen-, wie Gitterelektroden, Probleme bei der Elektrodenplatzierung durch das Vorliegen lokaler Brückenvenen oder Adhäsionen auftreten. Die Güte der Elektrodenplatzierung hängt weiterhin entscheidend von der Erfahrung des Operateurs sowie den anatomischen Gegebenheiten ab<sup>162</sup>.

Zusammengefasst stellen subdurale Elektroden bei passender Indikationsstellung eine sichere und effektive Methode zu invasiven extraoperativen Langzeitableitungen dar und haben somit einen wichtigen Stellenwert in der präoperativen Diagnostik der Epilepsiechirurgie<sup>8,75,77,126,156,157</sup>.

### 2.3.3 Tiefenelektroden

Der Einsatz von stereotaktisch implantierten Tiefenelektroden stellt eine weitere Möglichkeit invasiver präoperativer Evaluation bei Epilepsiepatienten dar. Aufgebaut sind sie heutzutage meist aus einem mit einer Chromlegierung überzogenem Stab, welcher mit 4-12 Elektrodenkontakten in 5-10 mm Abstand versehen ist<sup>162</sup>. Dieser wird nach Schaffung von kraniellen Bohrlöchern, in den vorher stereotaktisch bestimmten Lokalisationen, unter Penetration der Hirnrinde positioniert. Daraufhin wird die Hirnaktivität durchschnittlich über zwei Wochen lang kontinuierlich abgeleitet, wodurch die Aufzeichnung von ictalen, interiktalen und spezifischen Ausbreitungsmustern möglich ist<sup>157,162</sup>.

Die Hauptindikation zur Implantation von Tiefenelektroden besteht in der Ableitung und Bestimmung des exakten Anfallursprungs in tieferen Hirnregionen, die mit anderen Elektroden nicht zu erreichen sind. Besonderen Einsatz finden sie deshalb bei von Amygdalon oder Hippocampus ausgehendem temporalem Fokus<sup>157,162</sup>.

Der große Vorteil dieser Methode besteht vor allem in der Möglichkeit der exakten Elektrodenpositionierung in dem abzuleitenden Gehirnareal mit Hilfe stereotaktischer Kontrolle<sup>162</sup>. Außerdem können EEG-Muster von Auren häufig nur mittels Tiefenelektroden erkannt werden<sup>157</sup>. Andererseits bestehen Nachteile in der deutlichen räumlichen Einschränkung, da mit Tiefenelektroden keine großflächigere Ableitungen von der Hirnoberfläche möglich sind, sondern vor allem aus tiefer liegenden Hirnbereichen abgeleitet wird. Aus diesem Grund sollte beim Einsatz von Tiefenelektroden immer gleichzeitig das Oberflächen-EEG abgeleitet werden, um die detektierten Aktivitäten dem genauen Bereich auf der Hirnoberfläche zuordnen zu können, was als so genannte Stereoelektroenzephalographie (SEEG) bezeichnet wird<sup>157,162</sup>.

Die Verwendung von Tiefenelektroden stellt eine Penetration von Hirngewebe dar, was unter einem theoretischen Blickpunkt immer auch eine Schädigung des Kortex bedeutet. Jedoch konnten bisher in Studien keine nachhaltigen funktionellen Schäden nachgewiesen werden<sup>157</sup>. Auch die Untersuchung potentieller epileptogener Foci neben vaskulären Malformationen ist aus diesem Grund mit diesem Verfahren nicht möglich.

Die häufigsten Komplikationen bei der Implantation von Tiefenelektroden stellen Hirnblutungen dar, die in ca. 1-4% der Fälle beobachtet werden. Daneben kommt es seltener auch zu Infektionen, die jedoch ebenso wie die Hirnblutungen nur sehr selten zu länger dauernden Folgeschäden führen<sup>162</sup>.

Insgesamt bilden Tiefenelektroden ebenfalls einen sicheren und wichtigen Baustein in der Investigation des epileptischen Ursprungsareals, vor allem in tiefer liegenden Hirnregionen<sup>127,128,162</sup>.

## 3 Übersicht und Grundlagen operativer Verfahren

### 3.1 Grundlagen für ein weiteres epilepsiechirurgisches Vorgehen

Hat bei einem Patienten die prächirurgische Evaluation einen resezierbaren epileptogenen Fokus ergeben und liegt außerdem die Bestätigung von Pharmakoresistenz vor, kann theoretisch eine Operation erfolgen. Daneben gibt es jedoch weitere wichtige Aspekte, welche durch Zusammenarbeit eines interdisziplinären Teams von Epileptologen, Neuropsychologen, Psychiatern und Neurochirurgen berücksichtigt und abgewägt werden müssen<sup>87,130,148</sup>.

So steht für ein weiteres operatives Vorgehen entscheidend im Vordergrund, inwieweit ein Patient seine Anfälle als Einschränkung in seiner Lebensqualität betrachtet oder als störend empfindet<sup>87</sup>. Dies ist individuell sehr unterschiedlich und muss deshalb in Gesprächen mit dem Patienten und auch seinen Angehörigen genauestens hinterfragt werden. Bei Kleinkindern und Säuglingen ist die Beurteilung der Lebensqualitätseinschränkung jedoch schlechter praktikabel, weshalb hier der Haupt Gesichtspunkt in der Vermeidung einer möglichen Entwicklungsverzögerung durch die Anfälle liegt. Weiterhin ist auch abzuklären, ob die Anfälle ein hohes Verletzungsrisiko für den Patienten bergen, wie dies beispielsweise bei Grand-Mal-Anfällen der Fall ist<sup>87</sup>.

Diese Punkte müssen dann dem individuellen Operationsrisiko gegenüber gestellt und dementsprechend, im Rahmen des interdisziplinären Teams, über die Durchführung eines resektiven Vorgehens entschieden werden<sup>87,119</sup>.

### 3.2 Allgemeine Kategorisierung der operativen Verfahren

Die epilepsiechirurgischen Verfahren können in verschiedene Kategorien unterteilt werden. Die erste Unterscheidung liegt darin, ob ein kausales oder palliatives Vorgehen angestrebt ist. Bei kausalem Vorgehen ist das therapeutische Ziel immer Anfallsfreiheit, bei palliativem Vorgehen steht die Senkung der Anfallsfrequenz oder die Milderung der Anfallsintensität im Vordergrund der Bemühungen<sup>87,119</sup>.

Eine weitere Differenzierung, welche zugleich den Kern dieser Arbeit bildet, basiert auf den Ergebnissen der neuroradiologischen Befunde. In diesem Rahmen werden läsionelle von

nicht-läsionellen Eingriffen unterschieden. Läsionelle Eingriffe werden heutzutage häufig auf Grundlage von im MRT nachweisbaren Läsionen durchgeführt, während nicht-läsionale Eingriffe ein weiteres, meist invasives, diagnostisches Vorgehen notwendig machen<sup>87,119</sup>.

Weiterhin wird in der Epilepsiechirurgie nach resektiven und nicht-resektiven Verfahren unterteilt. Resektives Vorgehen bedeutet eine Entfernung von Hirngewebe, während bei nicht-resektiven Verfahren Strukturen höchstens durchtrennt werden. Beispiele hierfür bilden die Kallosotomie, die multiple subpiale Transektion oder die Implantation eines Nervus vagus-Stimulators<sup>87,119</sup>.

Schließlich kann noch zwischen Resektionen, die strikt auf die Entfernung des epileptogenen Fokus begrenzt sind und weiterreichenden Standard-Resektionen, wie die 2/3-temporale Lobektomie, unterschieden werden. Im Allgemeinen wird allerdings die Entfernung von möglichst wenig Hirnsubstanz bevorzugt, selbst wenn dies das Risiko eines wiederholten Eingriffs erhöht<sup>87,119</sup>.

### **3.3 Temporale Resektionen**

Die Entfernung von epileptogenen Foci im Bereich des Temporallappens, speziell der mesialen Anteile, stellt den häufigsten und erfolgreichsten epilepsiechirurgischen Eingriff dar<sup>119</sup>. Etwa 60-70% aller epilepsiechirurgischen Patienten leiden an Temporallappenepilepsie. In MRT-Bildern finden sich bei diesen Patienten häufig eine Hippocampussklerose oder andere darstellbare Läsionen<sup>50,87</sup>.

Bei der operativen Durchführung bei mesialem Anfallsursprung werden unterschiedliche Verfahren angewendet. Grundlegend entscheidend für den Operationserfolg ist, dass die temporo-mesialen Strukturen, also Amygdalon, Hippocampus und Gyrus parahippocampalis komplett entfernt werden<sup>148</sup>.

In vielen Fällen wird die Technik der standardisierten anterioren Temporallappenresektion eingesetzt, wobei es allerdings auch hier je nach Zentrum Abweichungen in Bezug auf die genauen Resektionsgrenzen gibt. So gibt es einerseits standardisierte Varianten mit Entfernung von Teilen des Temporallappens im Block („temporale en bloc-Resektion“) unter Einschluss des Amygdalon und des Hippocampus, während es andererseits einige

Neurochirurgen bevorzugen, die genaue Resektionszone erst auf Basis intraoperativer Elektrokortikographieresultate festzulegen<sup>119</sup>.

Eine weitere wichtige und sehr häufig angewandte Technik stellt die selektive Amygdalohippokampektomie dar, die 1975 von Yasargil entwickelt wurde<sup>119,148</sup>. Hierbei werden neben der selektiven Entfernung von Amygdala, den vorderen Anteilen des Hippocampus und Bereichen des Gyrus parahippocampalis, zusätzlich die wichtigsten afferenten Strukturen durchtrennt. Die Ergebnisse liegen bei allen Methoden bei ca. 65-90% postoperativer Anfallsfreiheit der Patienten<sup>1,24,27,87,90,100,119,121,124,140,148</sup>.

Liegt der Anfallsursprung dagegen außerhalb der mesialen Strukturen des Temporallappens, ist die Lokalisation des epileptogenen Fokus sehr viel variabler und schwieriger festzulegen. Dementsprechend liegen hier auch die postoperativen Erfolgsquoten mit ca. 50-70% Anfallsfreiheit insgesamt etwas niedriger<sup>24,38,77,87,90,140,148</sup>.

### **3.4 Extratemporale Resektionen**

Heutzutage basiert die operative Behandlung extratemporaler Epilepsien überwiegend auf der Resektion von kortikalen epileptogenen Regionen des Frontal-, Parietal- oder Occipitallappens und beschränkt sich dabei allein auf die Entfernung des epileptogenen Fokus, welcher vorher durch oben beschriebene Verfahren der präoperativen Evaluation lokalisiert worden ist<sup>23,91,100,119</sup>. Die genaue Bestimmung der Resektionsgrenzen stellt jedoch im Vergleich zu temporalen Eingriffen meist eine deutlich größere Schwierigkeit dar, da die Lokalisation der epileptogenen Zone außerhalb des Temporallappens deutlich variabler ist. Daneben sind auch das klinische Bild sowie die zu Grunde liegende Histopathologie extratemporaler Epilepsien durch starke Unterschiede gekennzeichnet, was die lokalisatorische Bestimmung zusätzlich erschwert. Deshalb wird in diesen Fällen häufig der Einsatz weiterer, häufig invasiver, diagnostischer Verfahren notwendig<sup>87,90,148</sup>.

Die Ergebnisse verschiedener bisheriger Studien haben insgesamt gezeigt, dass die Epilepsiechirurgie extratemporaler Foci mit ca. 50-70% Anfallsfreiheit im Vergleich zu temporalen Eingriffen geringere Erfolgsaussichten mit sich bringt<sup>24,38,87,90,140</sup>.

Häufig sind die operativen Möglichkeiten auch durch die Lage des epileptogenen Fokus im Bereich essentieller Kortexareale begrenzt, beispielsweise, wenn sich das zu resezierende Areal mit dem motorischen Kortex (Gyrus praecentralis) überschneidet und somit bei einem

resektiven Eingriff ein hohes Risiko einer postoperativen Hemiparese besteht. Dies minimiert dementsprechend in manchen Fällen das Ausmaß der Resektion und somit auch die Aussichten auf Erreichen von Anfallsfreiheit für die Patienten<sup>24,87,148</sup>.

### **3.5 Hemisphärektomie und Kallosotomie**

Bei Patienten mit mehreren epileptogenen Kortexarealen, welche jedoch komplett oder zumindest überwiegend auf eine Hemisphäre begrenzt sind, steht als weitere operative Option die so genannte Hemisphärektomie zur Verfügung. Diese beinhaltet entweder die anatomisch komplette Entfernung einer Hemisphäre oder deren funktionelle Ausschaltung durch resektive Diskonnektion<sup>119,148</sup>.

Die Technik der anatomischen Hemisphärektomie wurde erstmals im Jahre 1928 von Walter Dandy bei einem Patienten mit einem infiltrierenden Gliom beschrieben. Aufgrund aufgetretener Komplikationen in den nachfolgenden Jahren, vor allem schweren postoperativen Einblutungen, wurde die Methode der funktionellen Hemisphärektomie eingeführt. Bei diesem Verfahren bleiben der Frontal- und Okzipitalpol unberührt, die darunter liegenden Markanteile werden allerdings diskonnektiert. Durch diese Modifikation konnten die relativ hohen Raten von Patienten mit postoperativer Anfallsfreiheit von ca. 80% beibehalten und gleichzeitig das Risiko einer superfiziellen zerebraler Hämorrhagie gesenkt werden. Häufige zu Grunde liegende Pathologien, die die Indikation für eine funktionelle Hemisphärektomie darstellen können, sind zerebrale Schädigungen durch Infektionen oder Infarkte, kortikale Malformationen, das Sturge-Weber-Syndrom und das Rasmussen-Syndrom<sup>24,148</sup>.

Die Indikation für den Einsatz dieses invasiven Verfahrens besteht vor allem bei Kindern mit unbehandelbaren partiellen Anfällen, bei welchen eine strukturelle Läsion nachgewiesen ist und bereits an einer Hemiparese und einer homonymen Hemianopsie leiden. Jedoch ist auch hier eine zu lange Verzögerung des operativen Eingriffs zu vermeiden, da eine frühe Intervention besonders günstige postoperative Ergebnisse in Bezug auf Anfallsfreiheit und intellektuelle Fähigkeiten liefert<sup>24</sup>.

Eine Kallosotomie wird dagegen bei Patienten mit multiplen epileptogenen Foci durchgeführt, bei welchen aufgrund von rezidivierenden attackenartigen Stürzen (drop-attacks) ein hohes Verletzungsrisiko besteht. Operativ erfolgt hierbei eine Durchtrennung der vorderen zwei Drittel des Corpus callosum. Postoperativ kann in ca. 80% der Fälle ein Sistieren der Anfälle oder zumindest eine deutliche Besserung der Anfallssituation erreicht werden<sup>148</sup>.

### **3.6 Nervus-vagus-Stimulator**

Die Implantation eines Nervus-vagus-Stimulators (VNS) stellt eine neuere therapeutische Methode zur Behandlung ansonst medikamentös und operativ unzureichend behandelbarer Epilepsien dar<sup>9,51,103,111,112</sup>. Das Verfahren wurde erstmals im Jahre 1985 von Zabara aus Philadelphia beschrieben und drei Jahre später, nach zahlreichen tierexperimentellen Untersuchungen, erstmalig durchgeführt<sup>9,51,111,112,159</sup>.

Das Prinzip besteht, ähnlich einem kardialen Schrittmacher, in einer frequenten elektrischen Impulssendung mittels eines Schrittmachers. Dieser wird im Bereich der linken Brustregion in eine subkutane Tasche, welche aus der Faszie des Musculus pectoralis gebildet wird, implantiert. Die Elektroden werden über einen Schnitt im Bereich der linken Regio cervicalis anterior unterhalb des Musculus sternocleidomastoideus am Nervus vagus verankert und mit dem Schrittmacher verbunden<sup>51,112</sup>.

Der genaue Wirkungsmechanismus der elektrischen Stimulation des Nervus vagus konnte jedoch, trotz der mittlerweile über zwanzigjährigen Forschungsperiode, bis heute nicht ausreichend geklärt werden. Die meisten Experten vermuten allerdings, dass die elektrische Stimulation zur Entstehung und Fortleitung von Aktionspotentialen im Vagus-Nerv führt. Diese Potentiale sollen dann zur Modulation der zerebralen neuronalen Aktivität im Bereich des Hirnstamms, des limbischen Systems oder spezieller noradrenerger Gebiete führen und auf diese Weise die hypersimultane elektrische Aktivität, wie sie bei epileptischen Anfällen besteht, beeinflussen bzw. eindämmen<sup>51,112</sup>.

Die Ergebnisse des Nervus-vagus-Stimulators reichen bei hohen Stimulationswerten von 24,5% bis hin zu 50% Anfallsreduktion nach stattgehabter Implantation<sup>9,51,112</sup>. Weiterhin wird eine Minderung der Intensität und Dauer der Anfälle berichtet, sofern direkt bei Beginn des Ereignisses eine Stimulation des VNS mittels perkutaner Magnetsteuerung erfolgt<sup>9,51,112</sup>.

Jedoch bestehen auch einige Nachteile bei der Implantation eines VNS. So gibt es keine messbaren physiologischen Antwort-Parameter durch Benutzung des Stimulators, was eine individuelle Einstellung und Effektkontrolle deutlich erschwert. Auch existieren bis heute keine exakten epilepsiebezogenen Auswahlkriterien, die Kandidaten erkennen ließen, welche von dem Einsatz des Verfahrens profitieren könnten<sup>112</sup>.

Die Risiken der Implantation sind dagegen sehr gering und bisher sind keine nachhaltigen Nebenwirkungen bekannt, die nicht durch Regulierung der Stärke des Stimulators beendet werden könnten. Letztere beinhalten vor allem Heiserkeit, Husten und Halsschmerzen<sup>51,103,112</sup>. So stellt der Nervus-vagus-Stimulator heutzutage insbesondere eine Alternativ-Methode bei Patienten dar, welchen mithilfe medikamentöser oder operativer Therapie nur unzureichend geholfen werden konnte<sup>9,51,103,111,112</sup>.

## 4 Fragestellungen

Durch die kontinuierliche technische Verbesserung der MRT-Technologie gelingt es heutzutage zunehmend auch sehr kleine und subtile cerebrale Läsionen zu identifizieren. So konnte beispielsweise durch die Einführung der FLAIR-Bildgebung (fluid attenuated inversion recovery) eine deutliche Verbesserung in der Detektion der Hippocampussklerose und kortikaler Dysplasien erreicht werden<sup>34,74</sup>. Trotz des technischen Fortschritts gibt es jedoch auch heute noch zahlreiche Patienten, bei welchen, trotz Hinweis auf einen fokalen Anfallsursprung durch die Anfallssemiologie und die neurophysiologischen Ergebnisse, im MRT ein Normalbefund vorliegt<sup>84,102,117</sup>.

Einige bisherige Studien haben gezeigt, dass Patienten ohne Läsion in der Magnetresonanztomographie durchschnittlich ein schlechteres postoperatives Outcome zeigen<sup>10,31,76,122</sup>, wohingegen andere Studien von guten postoperativen Ergebnissen bei nicht-läsioneller Epilepsie berichten<sup>2,57,120</sup>. Insgesamt herrscht nach wie vor Uneinigkeit ob und in welchem Maße Patienten ohne nachweisbare Läsion im MRT von einer epilepsiechirurgischen Behandlung profitieren.

So war es das hauptsächliche Ziel dieser Arbeit, zu evaluieren, inwieweit der Nutzen einer epilepsiechirurgischen Behandlung von Patienten mit normalem MRT das Eingehen der operativen Risiken rechtfertigt, bzw. unter welchen Bedingungen eine Operationsindikation bei diesen Patienten gerechtfertigt erscheint.

Eine weitere Intention dieser Studie war es, mögliche prädiktive Faktoren für die Einschätzung der postoperativen Anfallskontrolle epilepsiechirurgischer Patienten zu finden, welche Hilfsmittel im Rahmen des oft schwierigen prächirurgischen Entscheidungsprozesses darstellen könnten.

Zusätzlich sollte im Rahmen dieser Studie die Langzeitwirksamkeit epilepsiechirurgischer Interventionen untersucht werden, um darzustellen, inwieweit Patienten auch nach Jahren anhaltend durch den epilepsiechirurgischen Eingriff profitieren.

**Es ergaben sich zusammengefasst folgende zentrale Fragestellungen:**

1. Wie hoch ist der Anteil von epilepsiechirurgischen Patienten mit normalem MRT-Befund?
2. Haben Patienten ohne MRT-Läsion bezüglich des postoperativen Ergebnisses im Vergleich zu Patienten mit nachgewiesener MRT-Läsion einen Nachteil, bzw. falls ja, haben sie insgesamt trotzdem einen Nutzen, der einen epilepsiechirurgischen Eingriff rechtfertigt?
3. Gibt es zusätzliche prognostische Einflussfaktoren, wie beispielsweise die Lokalisation der Epilepsie, das invasive Monitoring, die Risikofaktoren für die Epilepsieerkrankung, die histopathologischen Befunde, die Dauer der Epilepsieerkrankung bis zur Operation oder das Alter der Patienten bei Operation, welche einen prädiktiven Wert für die Einschätzung der postoperativen Anfallskontrolle epilepsiechirurgischer Patienten haben?
4. Haben Patienten mit normalem MRT-Befund ein höheres Risiko Komplikationen oder postoperative Defizite zu erleiden?
5. Wie sind die Langzeitresultate für die postoperative Anfallskontrolle von epilepsiechirurgischen Patienten mit und ohne Läsion im MRT nach 1, 2, 5 und über 8 Jahren?
6. Wie war unsere Vorgehensweise bei Patienten ohne nachweisbare MRT-Läsion, bzw. in welchen Fällen war der Einsatz invasiver Ableitungen notwendig?

## 5 Material und Methoden

### 5.1 *Aufbau und Struktur der epilepsiechirurgischen Datenbank*

Am Beginn unserer Studie stand die Erstellung einer umfangreichen elektronischen Epilepsiechirurgischen Datenbank. In diese wurden Daten von allen Patienten aufgenommen, welche sich im Zeitraum von August 1994 bis einschließlich Dezember 2006 in der Neurochirurgischen Klinik der Ludwigs-Maximilians-Universität einer epilepsiechirurgischen Operation unterzogen. Zu erwähnen ist, dass hier primär auch Patienten integriert wurden, welche aufgrund eines malignen hirneigenen Tumors oder cerebraler Metastasen ein Anfallsgeschehen entwickelten. Für die hier vorgestellte Studie dieser Arbeit wurden diese Patienten jedoch ausgeschlossen.

Insgesamt konnten so bis zu diesem Zeitpunkt 277 Patienten in die Datenbank aufgenommen und insgesamt 13850 einzelne Datensätze eingegeben werden. Von diesen Patienten konnte bei 243 ein resektiver Eingriff durchgeführt werden, von welchen wiederum 192 Patienten nach Überprüfung auf Ausschlusskriterien in die Studie aufgenommen werden konnten.

Bei insgesamt 34 Patienten wurde entweder primär oder zusätzlich nach erfolgtem resektivem Eingriff die Implantation eines Vagusnervstimulators durchgeführt.

Folgende Kategorien wurden anhand verschiedener Eingabe-Masken in die Datenbank integriert:

**a) „Patientenliste“:**

Diese Kategorie beinhaltete zum Einen allgemeine Angaben wie Namen, Vornamen, Adresse, Telefonnummer und Geburtsdatum der Patienten, zum Anderen wurden Informationen über die Epilepsieerkrankung der Patienten aufgenommen, genauer über Ätiologie, Lokalisation, Klassifikation, Histologie, Anfallssemiologie und Alter bei Beginn der Epilepsie (Abb. 13).

Stammdaten	Epilepsiedaten
Name: <input type="text"/>	Ätiologie Text: <input type="text"/>
Vorname: <input type="text"/>	Ätiologie Code: <input type="text"/>
Geschlecht(m:1, w:2): <input type="text"/>	Lokalisation Text: <input type="text"/>
Aufnahmenummer: <input type="text"/>	Lokalisation Code: <input type="text"/>
Geburtsdatum (YYYY-MM-DD): <input type="text"/>	Seite: <input type="text"/>
Strasse: <input type="text"/>	Histologie Text: <input type="text"/>
Ort: <input type="text"/>	Histologie Code: <input type="text"/>
PLZ: <input type="text"/>	Epilepsieklassifikation Text: <input type="text"/>
Telefon: <input type="text"/>	Epilepsieklassifikation Code: <input type="text"/>
Class: <input type="text"/>	Manifestationsalter: <input type="text"/>
	Anfälle: <input style="width: 100%; height: 50px;" type="text"/>

*Abb. 13: Eingabe-Maske für allgemeine Patienteninformationen sowie Informationen über die Epilepsieerkrankung*

## b) „Monitoring“:

Hierbei wurde primär zwischen nicht-invasivem und invasivem Monitoring unterschieden. Zusätzlich wurden Informationen aufgenommen, welches der invasiven Monitoring-Verfahren, also Streifen-, Gitter-, Tiefen-, Foramen-ovale- oder PEG-Elektroden, jeweils zur Anwendung kam. Zusätzlich wurden der Beginn und das Ende der Ableitungen, sowie die klinik-interne Monitoring-Nummer miterfasst (Abb. 14).

Patient auswählen:  ▼

Datum des Monitoringbeginns (Format YYYY-MM-DD):

Datum des Monitoringendes (Format YYYY-MM-DD):

Art:  ▼

Streifen Elektroden:  ▼

Gitterelektroden:  ▼

Tiefenelektroden:  ▼

Foramen Ovale Elektroden:  ▼

PEG Elektroden:  ▼

Monitoringnummer:

*Abb. 14: Eingabe-Maske „Monitoring“*

c) **„OP-Liste“:**

In dieser Kategorie wurden das Operationsdatum, die Art der durchgeführten Operation, sowie die Seite und genaue Lokalisation der Resektion in die Datenbank aufgenommen (Abb. 15).

Patient auswählen:

Datum der OP (Format YYYY-MM-DD):

OP-Code:

OP Text:

Lokalisation:

Seite:

Kommentar:

*Abb. 15: Eingabe-Maske der durchgeführten Operationen*

d) **„Diagnostik“:**

Wichtige Aspekte dieser Kategorie stellten Informationen über zusätzlich angewandte diagnostische Verfahren im Rahmen der präoperativen Evaluation dar, wie FDG- oder Flumazenil-PET, iktales oder interiktales SPECT oder der Wada-Test. Bei jedem der Verfahren wurde zusätzlich das Datum der Durchführung angegeben, sowie unter dem Aspekt „Ergebnis“, inwieweit das durchgeführte diagnostische Instrument ein zu den bisherigen Befunden konkordantes Ergebnis lieferte (Abb. 16).

Patient auswählen:

Datum der Diagnostik (Format YYYY-MM-DD):

Diagnostik-Code:

Diagnostik-Text:

Ergebnis-Code:

Ergebnis-Text:

*Abb. 16: Eingabe-Maske der durchgeführten zusätzlichen Diagnostik*

e) **„Verlauf“:**

Den Mittelpunkt unserer Betrachtungen stellte die postoperative Anfallskontrolle unserer Patienten dar.

In diesem Rahmen wurde das postoperative Befinden bezüglich der Anfallsintensität und Anfallshäufigkeit jedes einzelnen Patienten erörtert und anschließend in die zwei großen gängigen Klassifikationen nach Engel<sup>38</sup> und Wieser/Lüders<sup>146</sup> eingeordnet. Weiterhin wurde die aktuelle Medikation bei jedem Patienten festgehalten bzw. genau differenziert, welche Patienten aktuell noch Medikamente benötigen. Zusätzlich wurde bei jedem Patienten das Datum des aktuellen Stands der Evaluation angegeben.

Die Gewinnung der aktuellen Daten über den postoperativen Verlauf geschah zum einen und im Großteil der Fälle durch einen persönlichen Anruf bei den Patienten und zum anderen über Informationen aus den Arztbriefen der Neurochirurgischen und Neurologischen Klinik des Klinikums Großhadern. In diesem Rahmen wurden insgesamt 143 Patienten zu ihrem aktuellen Befinden und Anfallsstatus interviewt (Abb. 17).

Patient auswählen:

Datum der Dokumentation (Format YYYY-MM-DD):

Engel-Code:

Engel-Text:

Wieser-Code:

Wieser-Text:

Kommentar:

Medikation? (0: Nein, 1: Ja):

Medikament1:

Medikament2:

Medikament3:

Medikament4:

Medikament5:

*Abb. 17: Eingabe-Maske der postoperativen Anfallskontrolle*

Zur Erleichterung der Eingabe und Auswertung der Daten wurden die einzelnen Aspekte oben genannter Kategorien mit Hilfe eines von uns festgelegten Zahlencodes verschlüsselt. Neben diesen Codes standen jedoch bei vielen Teilaspekten zusätzliche Textfelder zur Verfügung, die es ermöglichten, nicht kategorisierbare erwähnenswerte Informationen in die Datenbank mit aufzunehmen.

## 5.2 *Münchener epilepsiechirurgisches Protokoll*

Im Folgenden soll das diagnostische und therapeutische Vorgehen des epilepsiechirurgischen Zentrums der Ludwig-Maximilians-Universität anhand der Beschreibung des von uns angewendeten epilepsiechirurgischen Protokolls dargestellt werden.

Bei der präoperativen epilepsiechirurgischen Evaluation unterscheidet man prinzipiell ein invasives von einem nicht-invasivem Protokoll, welche jeweils bei bestimmten Konstellationen Anwendung finden<sup>87,119,148</sup>.

Auch das in unserer Studie vorgestellte epilepsiechirurgische Protokoll ist in dieser Weise aufgebaut. Die chirurgische Behandlung der Patienten in dieser Studie richtete sich nach den Vorgaben aus diesem Protokoll.

Den Beginn der epilepsiechirurgischen Diagnostik bildet in diesem Protokoll, neben der routinemäßigen Ableitung des Oberflächen-EEGs, die Abbildung der zerebralen Strukturen mittels Magnetresonanztomographie. Dies geschieht, um zerebrale strukturelle Läsionen sichtbar zu machen, welche bereits einen ersten wichtigen Hinweis auf den Ursprung des Anfallsgeschehens geben können<sup>50,87,148,151</sup>.

Ein rein nicht-invasives diagnostisches Vorgehen ist dann ausreichend, wenn sich in den MRT-Befunden ein Hinweis für das Vorliegen einer solchen Läsion findet und diese auch mit den weiteren nicht-invasiven Ergebnissen, wie EEG, Neuropsychologie und Anfallssemiologie übereinstimmen. Handelt es sich zusätzlich um einen temporal gelegenen epileptogenen Fokus, kann die Resektion allein auf dieser Grundlage erfolgen<sup>87,148</sup>.

Falls keine ausreichende Konkordanz der zusätzlichen Befunde vorliegt, muss zunächst eine Abklärung mittels PET und SPECT erfolgen. Kommt es hierbei zu einer lokalisatorischen Übereinstimmung der Ergebnisse, kann auch in diesem Fall ohne weitere invasive Abklärung operiert werden<sup>87,123,148,151</sup>.

Bei extratemporalem Fokus ist zusätzlich entscheidend, ob dieser in der Nähe von eloquenten Kortexarealen liegt. Ist dies nicht der Fall und besteht außerdem Konkordanz aller weiteren Befunde, kann auch hier ohne zusätzliche invasive Diagnostik reseziert werden<sup>24,87,151</sup>.

Der Einsatz invasiver Verfahren zur Klärung der genauen Fokuslokalisierung ist dementsprechend immer dann gefordert, wenn die nicht-invasiven Verfahren in ihren Ergebnissen

nicht korrelieren, Diskonkordanz mit den PET- oder SPECT-Befunden vorliegt oder sich in den MRT-Abbildungen keine zerebralen Läsionen nachweisen lassen<sup>33,70,87,151</sup>.

Eine weitere Indikation für die Anwendung invasiver Techniken ist dann gegeben, wenn sich bei extratemporaler Epilepsie in der Nähe des Fokus funktionell wichtige Kortextareale befinden. Hier ist eine exaktere intrakranielle Evaluation gefordert, um das Risiko für nachhaltige funktionelle Einbußen zu verringern<sup>8,33,87,148,162</sup>.

Eine Ausnahme für das hier von uns dargestellte Standardvorgehen trat bei insgesamt 5 Patienten unseres Kollektivs auf. Es handelte sich hierbei um nicht-läsionelle Fälle (ohne den Nachweis einer MRT-Läsion) mit jedoch eindeutigem elektroencephalographischem Hinweis auf einen singulären mesiotemporalen Anfallsfokus und Bestätigung dieser Ergebnisse mittels Anfallssemiologie, Neuropsychologie sowie zusätzlicher nuklearmedizinischer Untersuchungen wie FDG-PET oder SPECT. Auch in diesen Fällen konnte ohne weitere invasive Diagnostik reseziert werden.

Aufgrund der Seltenheit dieser Konstellation und da dieses Vorgehen nicht zu unseren Standardverfahren gehört, ist es in der graphischen Darstellung des epilepsiechirurgischen Algorithmus in Abbildung 18 nicht zusätzlich aufgeführt, wird aber in einer späteren Übersicht über das strategische Vorgehen bei nicht-läsionellen Fällen im Ergebnisteil dieser Arbeit genau dargestellt.

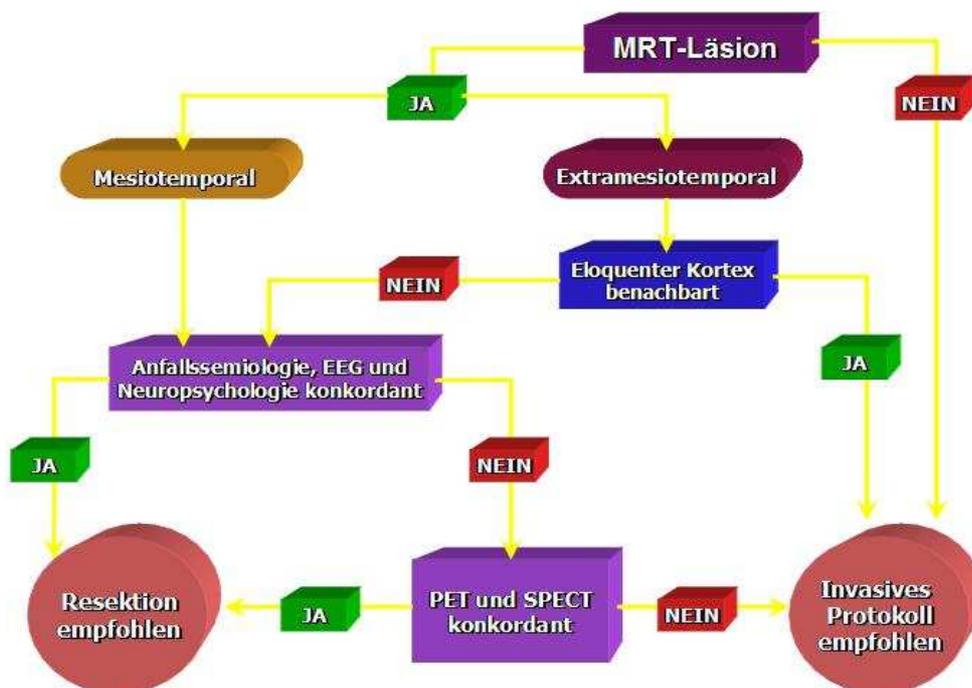


Abb. 18: Algorithmus des Münchener epilepsiechirurgischen Protokolls nach Winkler et al. 1999<sup>151</sup>

### **5.3 Patientenkollektiv**

In unsere Studie wurden insgesamt 192 Patienten aufgenommen, die alle im Zeitraum von August 1994 bis einschließlich Ende Dezember 2006 in der Neurochirurgischen Klinik Großhadern unter der Leitung des selben Neurochirurgen zur Behandlung einer fokalen Epilepsie operiert wurden. Alle Patienten durchliefen den von uns vorgestellten diagnostischen und therapeutischen Algorithmus für Epilepsiechirurgie (siehe Abschnitt 5.2). Einschlusskriterien waren das Vorliegen einer nachgewiesenen pharmakoresistenten Epilepsie sowie ein diagnostisch bestätigter fokaler Anfallsursprung. Ausnahmen für das Kriterium Pharmakoresistenz bildeten fokale strukturelle Läsionen mit hoher Wahrscheinlichkeit auf postoperative Anfallsfreiheit, wie Hämangiome oder benigne hirneigene Tumore.

Ausschlusskriterien waren hochmaligne cerebrale Tumore oder cerebrale Metastasen als Anfallsursache, sowie eine postoperative Nachbeobachtungszeit unter 1 Jahr. Letzteres war bei insgesamt 16 Patienten der Fall war, welche deshalb, um eine valide Aussage über die postoperative Verlaufskontrolle erbringen zu können, aus dieser Studie ausgeschlossen wurden.

### **5.4 Magnetresonanztomographie (MRT)**

Bei allen Patienten wurde ein kraniales MRT angefertigt. Hierbei wurde grundsätzlich ein Vorgehen bei temporalen und extratemporalen Epilepsien unterschieden. Der Hauptteil der Patienten unserer Studie wurde bis Anfang des Jahres 2006 mit einem 1,5 Tesla-MRT-Gerät untersucht, weshalb hierauf genauer eingegangen wird. Bei den Patienten nach diesem Zeitpunkt kam bereits das neuere 3 Tesla MRT-Gerät zur Anwendung.

Ziel bei den Temporallappenepilepsien war es, einen eindeutigen Nachweis oder Ausschluss für das Vorliegen einer Hippocampussklerose zu erbringen, weshalb hierfür eine coronare Schnittführung senkrecht zur Achse des Temporallappens gewählt wurde.

Mit dem 1,5 Tesla-MRT-Gerät wurden folgende Sequenzen eingesetzt:

- Hochauflösende T2-w: TR/TE=5236/119 ms; Matrix 512, Field of View (FoV)=240 ms; Schichtdicke (SL)=3mm, Anstand:10%, Akquisition (Acq)=2, Untersuchungszeit=3,13 min.

- T1-w true inversion recovery (TIR): TR/TE=6336/60 ms; TI=400 ms; Matrix=512, FoV=240; SL= , Abstand: 10%, Acq=3, Untersuchungszeit=7,42 min.
- Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR): TR/TE=5000/110; TI=1850; Matrix=512, FoV=220; SL=3 mm, Abstand: 10%, Acq=2, Untersuchungszeit=3,26 min.

Der Nachweis einer Volumenreduktion des Hippocampus geschah durch visuelle Auswertung eines Neuroradiologen, wofür sich besonders koronare TIR-Sequenzen eigneten. Sowohl mit der hochauflösenden T2w- wie auch mit der FLAIR-Sequenz konnte die Hyperintensität des Hippocampus herausgestellt werden. Notwendige Aspekte für die MRT-Diagnose einer mesialen Temporallappensklerose waren das Vorliegen einer Volumenreduktion und eine Signalanhebung des Hippocampus.

Bei den extramesiotemporalen Epilepsien wurden folgende Sequenzen eingesetzt:

- Magnetization prepared rapid acquisition gradient echo (MPRAGE): TR/TE=11,4/4,4 ms; Matrix=512, FoV=265; SL=1 mm, Acq=1, Untersuchungszeit=12,40 min.
- TR/TE=5236/119 ms; Matrix=512, FoV=240; SL=3 mm, Abstand: 30%, Acq=2, Untersuchungszeit= 3,13 min.
- T1-w TIR: TR/TE=8700/60 ms; TI=400 ms; Matrix=512, FoV=220; SL=5, Abstand: 30%, Acq=1, Untersuchungszeit=3,2 min.

Mit oben angeführter MPRAGE-Sequenz ließ sich ein guter Kontrast zwischen der grauen und weißen Substanz erzielen, wodurch ein besserer Nachweis kortikaler Dysplasien gelang.

Folgende Sequenzen wurden mit dem neueren 3 Tesla-MRT (Signa HDx Quantum) verwendet:

- T2 FLAIR transversal: TE=120, TR=8000, TI=2250, FOV=22, slice thickness=5 mm.
- T2 FLAIR coronar (rechtwinklig zum Hippokampus): TE=120, TR=8000, TI=2250, FOV=20, slice thickness=3 mm.
- T1 FLAIR invert coronar (rechtwinklig zum Hippokampus): TR=3000, TI=400, FOV=20, slice thickness= 3mm.
- T2 FSE coronar (rechtwinklig zum Hippokampus): TE=102, TR=4700, FOV=22, slice thickness=3 mm.
- FSPGR 3D (Volumendatensatz, axial gescannt): Flip angle=15, TE out of phase, TI=500, FOV=22, slice thickness=1,2 mm.

## **5.5 Video-EEG-Monitoring**

### **5.5.1 Nicht-invasives Monitoring**

Alle Patienten unseres Kollektivs wurden an der Epilepsie-Monitoring-Einheit der LMU München mit 32-64-Kanal-EEG-Geräten (Vanguard Systems, Cleveland/Ohio) untersucht. Bei allen Patienten gelang die Aufzeichnung habitueller Anfälle mittels Verwendung eng gesetzter Oberflächenelektroden im 10-10-System und Sphenoidalelektroden. Hierfür wurde die antiepileptische Medikation je nach Anfallsfrequenz reduziert. Das EEG wurde mit einer Abtastrate von 200 Hz (12 bit) digitalisiert, verstärkt, digital gespeichert und visuell ausgewertet. Die Anzahl interiktaler epilepsietypischer Potentiale wurde gezählt und die Verteilung berechnet. Alle aufgezeichneten Anfälle wurden prospektiv analysiert und nach der Anfallsklassifikation von Noachtar et al.<sup>89</sup> verschlüsselt. Als lokalisierend wurden ausschließlich auf einen Lappen begrenzte Anfallsmuster bzw., sofern lokale Muster überwogen, ipsilateral lateralisierte EEG Anfallsmuster gewertet.

### **5.5.2 Invasives Monitoring**

Der Einsatz des invasiven Monitorings mittels subduraler Platten- und Streifenelektroden sowie intracerebraler Tiefenelektroden hat eine wichtige Bedeutung in der präoperativen Evaluation epilepsiechirurgischer Patienten, sofern bestimmte Voraussetzungen gegeben sind. Bei folgenden drei Patientengruppen unserer Studie war kein weiterer Einsatz invasiver Ableitungen notwendig (siehe auch Abschnitt 5.2):

1. Patienten mit einer sichtbaren fokalen Läsion in der Magnetresonanztomographie in einem nicht eloquenten Kortexareal sowie Konkordanz dieser Läsion mit der Anfallssemiologie, den Ergebnissen aus den iktalen und interiktalen Ableitungen des Oberflächen-Video-EEG, den neuropsychologischen Untersuchungen und, sofern durchgeführt, den nuklearmedizinischen Untersuchungen.
2. Patienten mit einer sichtbaren fokalen Läsion in der Magnetresonanztomographie im Bereich des mesialen Temporallappens und Konkordanz der Ergebnisse aus Anfallssemiologie, Oberflächen-Video-EEG und Neuropsychologie.

3. Patienten ohne den Nachweis einer MRT-Läsion mit jedoch eindeutigem elektroencephalographischem Hinweis auf einen singulären mesiotemporalen Anfallsfokus und Bestätigung dieser Ergebnisse mittels Anfallssemiologie, Neuropsychologie sowie zusätzlicher nuklearmedizinischer Untersuchungen wie FDG-PET oder SPECT.

Die Patienten, welche diese Kriterien nicht erfüllten, erhielten zusätzliche Ableitungen mit subdural implantierten Elektroden.

Im Genauen verteilten sich diese auf folgende drei Patientengruppen:

1. Alle Patienten ohne den Nachweis einer Läsion im MRT mit dem Hinweis auf einen extramesiotemporalen Anfallsfokus.
2. Patienten mit einer Läsion im MRT jedoch fehlender Konkordanz der Befunde aus Magnetresonanztomographie, Anfallssemiologie, Oberflächen-Video-EEG, neuropsychologischen Tests sowie zusätzlich diskordanten Ergebnissen aus den nuklearmedizinischen Untersuchungen.
3. Patienten mit einer extramesiotemporal lokalisierten Läsion im MRT mit Nachbarschaft zu eloquenten Kortexarealen.

Die Lokalisation der subduralen Elektroden und der Tiefenelektroden ergab sich stets aus den Befunden der nicht-invasiven Untersuchungen (MRT, Anfallssemiologie, Oberflächen-Video-EEG, Neuropsychologie, PET, SPECT). Die subduralen Elektroden waren aus Silikon-Platten oder –Streifen aufgebaut, welche jeweils je nach Bedarf eine unterschiedliche Anzahl von Platin-Iridium-Elektroden (Ad-Tech, Racine, WI, USA) trugen.

Die Tiefenelektroden wurden stereotaktisch unter MRT-Kontrolle implantiert und waren aus einem mit einer Chromlegierung überzogenem Stab, welcher je nach Bedarf mit 4-12 Elektrodenkontakten in 5-10 mm Abstand versehen war, aufgebaut.

Bei Implantation der subduralen Plattenelektroden wurde eine konventionelle Kraniotomie mittels halbmondförmigen Hautschnitts oberhalb des epileptogenen Areals und vorsichtiger Platzierung der Elektrode auf der Hirnoberfläche durchgeführt. Zur Vorbeugung einer Elektroden-Dislokation wurden jeweils 2 bis 3 Haltnähte an den Silikonplatten angebracht und an der Dura fixiert. Bei alleiniger Verwendung von Streifen- oder stereotaktisch-

implantierten Tiefenelektroden genügte in den meisten Fällen der Zugang über eine Bohrlochtrepation.

Nach Implantation der Elektroden wurden alle Patienten stationär auf die Epilepsie-Monitoring-Einheit unseres Klinikums aufgenommen und für durchschnittlich 2 Wochen unter simultaner Video-EEG-Kontrolle überwacht. Auch hier wurden, gleichsam dem nicht-invasivem Monitoring, die Antiepileptika abhängig von der Anfallsfrequenz reduziert, um iktale Aufzeichnungen zu ermöglichen. Die resultierenden Ergebnisse wurden von einem ärztlichen Kollegen der Monitoring-Einheit ausgewertet und anschließend unter Einbeziehung aller weiteren Befunde in einer multidisziplinären Fallkonferenz zwischen Neurologen, Neurochirurgen, Radiologen und Nuklearmedizinern besprochen und in diesem Rahmen über die Möglichkeit und die Indikation eines epilepsiechirurgischen Eingriffs entschieden.

### **5.6 Positronen-Emissions-Tomographie (PET)**

Ein weiterer wichtiger Bestandteil unserer präoperativen Evaluation stellte die Positronenemissionstomographie (Ecat Exact HR+, Fa. Siemens) dar.

Hierfür erhielten die Patienten in anfallsfreien Intervallen eine i.v. Injektion von 370 Mbq FDG unter EEG-Kontrolle. Die Auswertung der PET-Aufnahmen erfolgte erstens mittels einer einfachen visuellen Inspektion durch zwei unabhängige, über die klinische Datenlage der Patienten nicht informierte Auswerter, zweitens durch die semiquantitative Analyse von standardisierten, anatomisch orientierten ROI ("regions of interest") durch zwei objektive Untersucher sowie drittens durch eine semiquantitative, rechnergestützte, untersucher-unabhängige Analyse der ROI. Alle ROI wurden mit homologen Regionen der gegenüberliegenden Hemisphäre verglichen und eine Seitendifferenz von mehr als 15% als signifikant gewertet<sup>151</sup>.

### **5.7 Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT)**

Die Single-Photon-Emissions-Computertomographie stellte in unserem diagnostischen Algorithmus eine weitere wichtige nuklearmedizinische Methode zur Evaluation bzw. Bestätigung des epileptogenen Fokus dar.

Die Durchführung der iktalen SPECT-Scans gelang durch die intravenöse Injektion eines Bolus von 550-700 MBq <sup>99m</sup>Tc-Ethyl Cysteinate-Dimer (ECD) als Tracer während eines Anfalles, bei gleichzeitiger EEG-Video-Dokumentation. Die Erstellung der Scans wurde bis

spätestens zwei Stunden nach Verabreichung des Tracers unter Verwendung einer Dreikopf-Gammakamera (Multispect 3, Fa. Siemens) abgeschlossen. Die Bildauswertung erfolgte durch zwei objektive Untersucher mittels semiquantitativer Auswertung standardisierter, anatomisch orientierter ROI, wobei Seitendifferenzen von mehr als 10% als signifikant gewertet wurden<sup>88</sup>.

### **5.8 Intrakarotidaler Amobarbitaltest (Wada-Test)**

Zur präoperativen Lateralisation von Gedächtnisleistungen wurde der intrakarotidale Amobarbital-Test durchgeführt. Dies geschah unter transfemorale Sondierung der Arteria carotis interna und konventioneller Angiographie zum Ausschluß anatomischer Varianten. Danach wurde im Abstand von mindestens 30 min je 126 mg Amobarbital in die linke bzw. rechte A. carotis interna injiziert und jeweils eine Überprüfung der kognitiven Fähigkeiten der Patienten durchgeführt.

### **5.9 Neuropsychologische Untersuchung**

Einen weiteren wichtigen Pfeiler der präoperativen Evaluation unseres Patientenkollektivs bildete die Dokumentation der kognitiven Leistungsfähigkeit. Diese erfolgte präoperativ mit Hilfe eines speziellen Untersuchungsprotokolls. Dieses ermöglichte, neben der Einschätzung von Intelligenz und Sprache, zusätzlich eine Prüfung verschiedener Aufmerksamkeits- und Gedächtnisfunktionen. Zur Überprüfung der intakten Funktion mesiotemporaler Strukturen wurde besonderes Gewicht auf die Testung des verbalen und nonverbalen episodischen Gedächtnisses gelegt. Insgesamt wurden folgende Verfahren angewendet: Prüfung der Intelligenz mittels „Gemeinsamkeiten finden“, „Mosaiktest 2“ und „Bilderordnen“, der Sprache mittels „Token-Test“, der Gedächtnisleistung mittels „Zahlenspanne“, „Corsiblöcke“, „Controlled Word Association Test“, „Münchener verbaler Gedächtnistest“, „Continuous Visual Memory Test“ sowie „Recency Test“, der Aufmerksamkeit mittels „Alertness“, „Geteilte Aufmerksamkeit“ und „Inkompatibilität“. Zur Erhebung des postoperativen Status der Patienten wurde 3-6 Monate nach erfolgter Operation eine wiederholte neuropsychologische Untersuchung durchgeführt<sup>151</sup>.

## **5.10 Operative Eingriffe**

### **5.10.1 Temporallappeneingriffe**

Bei Patienten mit temporalem epileptogenem Ursprungsareal kam ein modifiziertes Verfahren der standardisierten anteromesialen Temporallappenteilresektion zur Anwendung<sup>152</sup>. Dabei wurde bei Resektion der weit mesial und in unmittelbarer Hirnstammnähe lokalisierten Strukturen nach dem Prinzip der subpialen Präparationstechnik vorgegangen. Das Prinzip besteht in der Erhaltung der Kontinuität der mesiobasalen Arachnoidea zur Schonung darunter gelegener Strukturen, wie Mesencephalon und N. oculomotorius<sup>151</sup>.

### **5.10.2 Extramesiotemporale Eingriffe**

Die Patienten mit extramesiotemporalen Epilepsien wurden anhand der lokalisatorischen Befunde aus den verschiedenen diagnostischen Untersuchungen nach den allgemeinen technischen Regeln der Mikroneurochirurgie behandelt.

## **5.11 Einteilung der postoperativen Anfallskontrolle**

### **5.11.1 Verwendete Klassifikationssysteme und Bewertung der Anfallskontrolle**

In der Einteilung der postoperativen Anfallskontrolle epilepsiechirurgischer Eingriffe sind zwei Klassifikationssysteme von Bedeutung. Das ältere und gebräuchlichere stellt die Klassifikation nach Engel<sup>20</sup> dar, die neuere die Einteilung nach Lüders/Wieser<sup>87</sup>.

In der Auswertung des postoperativen Befindens verwendeten wir beide Klassifikationen. So klassifizierten wir die postoperative Anfallskontrolle unserer Patienten jeweils sowohl nach Engel, wie auch nach Wieser/Lüders, so dass letztendlich jeder Patient zwei unterschiedliche Outcome-Einteilungen erhielt. Unsere Intention war dabei, einen Vergleich zwischen den beiden großen Klassifikationen sowie mit den Ergebnissen anderer Studien zu ermöglichen, da beide Klassifikationen allgemeine internationale Anwendung finden.

Als lohnenswerte Verbesserung der Anfallssituation definierten wir eine Einteilung in Engel`s Klasse I-II sowie in Wieser/Lüders`s Klasse 1-3. Somit stellten die Engel`s Klasse III und IV sowie Wieser/Lüders`s Klassen 4-6 ein unbefriedigendes postoperatives Ergebnis dar.

### 5.11.2 Engel - Klassifikation

Die Klassifikation nach Engel<sup>38</sup> ist die wohl nach wie vor gängigste Einteilung der postoperativen epilepsiechirurgischen Anfallskontrolle. Eingeführt wurde sie im Jahre 1987 von dem Neurologen Jerome Engel Jr., Professor an der University of California School of Medicine in Los Angeles. In der Entwicklung seiner Klassifikation untersuchte er die postoperativen Ergebnisse von 106 Patienten über den Zeitraum von insgesamt 10 Jahren<sup>38</sup>. Er teilte die Patienten in die unten aufgeführten Subgruppen ein, die letztendlich die Grundlage für die bis heute sehr gebräuchliche Einteilung des postoperativen Outcomes ergaben<sup>38</sup> (siehe Tabelle 1).

**Tabelle 1** Outcome-Klassifikation nach Engel

<p><b>Klasse I: frei von behindernden Anfällen</b></p> <p>IA. komplett anfallsfrei</p> <p>IB. ausschließlich nicht-behindernde, einfach fokale Anfälle</p> <p>IC. einige behindernde postoperative Anfälle, jedoch in den letzten 2 Jahren keine behindernden Anfälle</p> <p>ID. ausschließlich generalisierte Anfälle bei Absetzen der antiepileptischen Therapie</p> <p><b>Klasse II: seltene behindernde Anfälle („nahezu anfallsfrei“)</b></p> <p>IIA. anfänglich anfallsfrei, aber nunmehr seltene Anfälle</p> <p>IIB. seltene behindernde Anfälle</p> <p>IIC. mehr als seltene behindernde Anfälle postoperativ, jedoch in den letzten 2 Jahren seltene Anfälle</p> <p>IID. ausschließlich nächtliche Anfälle</p> <p><b>Klasse III: lohnenswerte Verbesserung</b></p> <p>IIIA. lohnenswerte Anfallsreduktion</p> <p>IIIB. längere anfallsfreie Intervalle für mehr als die Hälfte der mindestens 2-jährigen Follow-up-Periode</p> <p><b>Klasse IV: keine lohnenswerte Verbesserung</b></p> <p>IVA. signifikante Anfallsreduktion</p> <p>IVB. keine wesentliche Änderung</p> <p>IVC. Verschlechterung der Anfälle</p>
--

### 5.11.3 Klassifikation der International League against Epilepsy (ILAE)

Die zweite gängige und neuere Einteilung der postoperativen Anfallskontrolle nach epilepsiechirurgischem Eingriff stellt die im Jahre 2001 von der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE) vorgeschlagene Klassifikation nach Wieser und Lüders dar<sup>146</sup>.

Die Klassifikation ist in 6 Klassen unterteilt, wobei sich die Klassen 1 bis 3 auf die absolute Anzahl postoperativer Anfälle bezieht, die Klassen 4 bis 6 dagegen auf die relativen Veränderungen der Anfallssituation im Vergleich zur präoperativen Situation (Tabelle 2).

Ziele der Autoren der Wieser/Lüders-Klassifikation waren die Aussagen über die Anfallssituation mit Hilfe der Angabe von definierten Grenzen zu objektivieren, die Vergleichbarkeit mit der medikamentösen Therapie zu erhöhen, eine Kategorie für die Verschlechterung des postoperativen Befindens zu integrieren und die Klassifikation insgesamt in Ihrer Struktur zu vereinfachen<sup>146</sup>.

**Tabelle 2** Outcome-Klassifikation der ILAE nach Wieser und Lüders

<b>Outcome-Klassifikation</b>	<b>Definition</b>
1	Völlig anfallsfrei, keine Auren
2	Lediglich isolierte Auren, jedoch keine Anfälle
3	1–3 Anfallstage pro Jahr, ± Auren
4	Mindestens 4 Anfallstage pro Jahr bis zu mehr als 50%ige Anfallsreduktion im Vergleich zu präoperativ, ± Auren
5	Weniger als 50%ige Anfallsreduktion bis zu 100%ige Anfallszunahme im Vergleich zu präoperativ, ± Auren
6	Mehr als 100%ige Anfallszunahme im Vergleich zu präoperativ, ± Auren

## 5.12 Statistische Auswertung

Zur statistischen Datenauswertung verwendeten wir die Statistik-Software SPSS Version 15.0 für Windows.

Unser Ziel war es, mittels univariater statistischer Verfahren signifikante Zusammenhänge zu erkennen, um diese anschließend in einer multivariaten Analyse unter Einschluss weiterer möglicher Einflussfaktoren auf Unabhängigkeit zu überprüfen.

Für den Vergleich der postoperativen Anfallskontrolle nach Engel sowie nach Wieser/Lüders zwischen dem läsionellen und nicht-läsionellen Patientenkollektiv verwendeten wir je nach Datencharakter den Chi<sup>2</sup>-Test oder den Fisher`s exact-Test.

Zur Untersuchung des Einflusses der Lokalisation des Fokus, der Art des Monitorings, des Geschlechts, der Erkrankungsdauer bis zur Operation und des Alters bei Operation auf den postoperativen Anfallsstatus sowie zum Vergleich der operativen Komplikationen zwischen der läsionellen und nicht-läsionellen Gruppe wurde je nach Datenlage der Chi<sup>2</sup>-Test, der Fisher`s exact-Test oder der Mann-Whitney U-Test verwendet.

Für die Evaluation eines Zusammenhangs des neuropathologischen Befunds sowie von Risikofaktoren der Epilepsieerkrankung mit der postoperativen Anfallskontrolle fand der Fisher`s exact-Test Anwendung, wobei wir jeweils das Outcome einer Einzelkategorie mit den durchschnittlichen Ergebnissen aller sonstigen Kategorien im Gesamten verglichen, um Abweichungen zu erkennen.

Zur Überprüfung auf unabhängige Signifikanz führten wir zur Bestätigung der vorher in den univariaten Tests hervorgegangenen signifikanten Ergebnisse eine multivariate Analyse mittels schrittweiser binärer logistischer Regression (forward selection,  $\alpha$ -Niveau=0,05) durch. Hierbei wurden alle Faktoren mit einem p-Wert  $\leq 0,2$  als unabhängige Variablen in die multivariate Analyse eingeschlossen. Als abhängige Faktoren wurden unterschiedliche Grade der postoperativen Anfallskontrolle verwendet, genauer Engel 1A (komplette Anfallsfreiheit), Engel I (Anfallsfreiheit) sowie Engel I-II (gutes postoperatives Ergebnis). Bei Engel IA und Engel I wurden die Faktoren „Nachweis einer MRT-Läsion“, „Erkrankungsdauer bis zur Operation“, die histologischen Befunde „kortikale Dysplasie“, „Cavernome“ und „Normalbefund“ sowie die Ätiologie „perinatale Schädigung“ als unabhängige Variablen aufgenommen. Bei Engel I-II wurden dagegen die Faktoren „MRT-Läsion“, „kortikale Dysplasie“ sowie „intrakranielle Elektroden-Ableitungen“ als unabhängige Variablen integriert. Die multivariate Analyse fand jeweils bezogen auf unser Gesamtpatientenkollektiv statt, da für die Durchführung eine möglichst große Stichprobenzahl notwendig ist. Sofern wir in den univariaten Analysen signifikante Ergebnisse innerhalb der läsionellen oder nicht-läsionellen Patientengruppe fanden, wurden diese Zusammenhänge zuerst ebenfalls für das Gesamtpatientenkollektiv überprüft. Nur falls sich hierbei ebenfalls Signifikanz oder zumindest ein p-Wert  $\leq 0,2$  ergab, wurde der Zusammenhang als unabhängige Variable in unser multivariates Model eingeschlossen.

Bei allen statistischen Erhebungen wurde ein Zusammenhang mit einem p-Wert  $< 0,05$  wurde als signifikant gewertet.

## 6 Ergebnisse

### 6.1 Patientenkollektiv

#### 6.1.1 Anteil epilepsiechirurgischer Patienten mit normalem MRT-Befund

Alle 192 Patienten dieser Studie erhielten nach durchlaufener präoperativer Diagnostik einen resektiven epilepsiechirurgischen Eingriff. Davon zeigten 20 Patienten (10,4%) einen kraniellen MRT-Befund ohne nachweisbare fokale Läsion, welche im Folgenden zur Vereinfachung als „nicht-läsionelle Fälle“ bezeichnet werden. Bei 172 Patienten war dagegen eine MRT-Läsion erkennbar (Abb. 19). Diese Fälle werden nachfolgend vereinfachend als „läsionelle Fälle“ bezeichnet.

Kein Patient wurde allein aufgrund des Fehlens einer sichtbaren MRT-Läsion für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ausgeschlossen. Letzteres war nur der Fall, sofern sich mit Hilfe anderer diagnostischer Erhebungen Hinweise für das Vorliegen einer multifokalen oder generalisierten Epilepsie ergaben oder Diskonkordanz zwischen den sonstigen invasiven und nicht-invasiven Befunden herrschte.

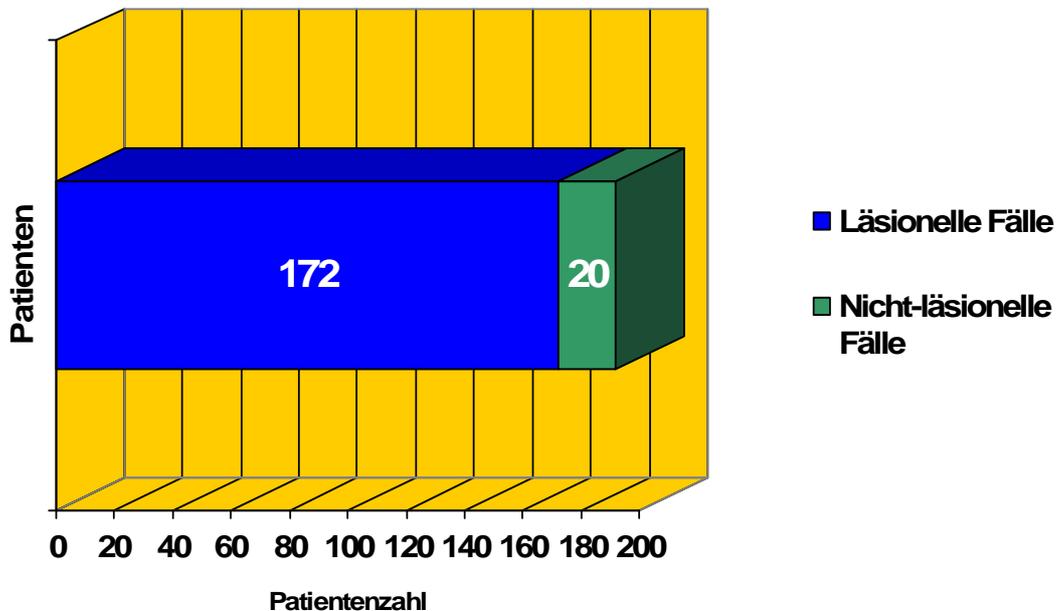


Abb. 19: Verteilung der läsionellen und nicht-läsionellen Fälle des Gesamtpatientenkollektivs

### 6.1.2 Allgemeine und epilepsiespezifische Patientenmerkmale

Im nicht-läsionellen Patientenkollektiv befanden sich 14 Männer und 6 Frauen. Im Durchschnitt lag das Alter bei Krankheitsbeginn bei 16,2 ( $\pm 10,6$ ) Jahren, das Alter bei Durchführung der Resektion bei 34,8 ( $\pm 12,3$ ) Jahren. Der jüngste operierte Patient war 9 Jahre, der älteste 53 Jahre alt. Die Dauer der Epilepsieerkrankung lag durchschnittlich bei 18,7 ( $\pm 10,1$ ) Jahren. Durchschnittlich wurden die Patienten 57,9 ( $\pm 39,9$ ) Monate nachbeobachtet.

Auf die läsionelle Gruppe verteilten sich 85 männliche und 87 weibliche Patient(inn)(en). Bei Krankheitsbeginn waren die Patienten im Mittel 17,6 ( $\pm 12,5$ ) Jahre alt. Zum Zeitpunkt des operativen Eingriffs lag das Alter bei 36,4 ( $\pm 11,8$ ) Jahren. Die Patienten litten durchschnittlich 18,8 ( $\pm 13,5$ ) Jahre an ihrer Erkrankung bis der operative Eingriff erfolgte. In dieser Gruppe lag die Nachbeobachtungszeit im Mittel bei 68,3 ( $\pm 39,9$ ) Jahren.

Hinsichtlich oben genannter Verteilungen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der läsionellen und nicht-läsionellen Patientengruppe.

Eine allgemeine Übersicht über die Gesamtverteilung liefert Tabelle 3.

**Tabelle 3** Vergleich der Patientenmerkmale der läsionellen und nicht-läsionellen Fälle

Merkmals	Gesamt (n=192)	Läsionelle Fälle (n=172)	Nicht-läsionelle Fälle (n=20)	p- Wert
Geschlecht (männlich : weiblich)	99 : 93	85 : 87	14 : 6	0,082 <sup>a</sup>
Alter bei Krankheits- beginn	17,5 $\pm$ 12,3	17,6 $\pm$ 12,5	16,2 $\pm$ 10,6	0,696 <sup>b</sup>
Alter bei Resektion	36,3 $\pm$ 11,9	36,4 $\pm$ 11,8	34,8 $\pm$ 12,3	0,596 <sup>b</sup>
Dauer der Erkrankung bis Resektion	18,8 $\pm$ 13,1	18,8 $\pm$ 13,5	18,7 $\pm$ 10,1	0,912 <sup>b</sup>
Nachbeobachtungszeit in Monaten	67,2 $\pm$ 39,9	68,3 $\pm$ 39,9	57,9 $\pm$ 39,9	0,249 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Chi<sup>2</sup>-Test

<sup>b</sup>Mann-Whitney U-Test

### 6.1.3 Verteilung der Epilepsieklassifikationen

Unter den 20 Patienten ohne MRT-Läsion ergab sich eine Verteilung auf 11 (55,0%) frontale und 7 (35,0%) temporale Fälle, sowie je 1 (0,5%) parietalen und temporooccipitalen Fall. Bei der Seitenverteilung ergaben sich 11 rechtsseitige und 9 linksseitige Anfallsursprünge.

Unter den 172 Patienten der läsionellen Gruppe lag bei 129 (75,0%) Patienten eine Temporallappen-, bei 27 (15,7%) Patienten eine Frontallappen-, bei 4 (2,3%) Patienten eine Temporooccipitallappen-, bei 2 (1,2%) Patienten eine Parietallappen-, bei 3 (1,7%) Patienten eine perirolandische, bei 3 (1,7%) Patienten eine Frontotemporallappen-, bei 3 (1,7%) Patienten eine Occipitallappen- sowie bei 1 (0,6%) Patienten eine insuläre Epilepsie vor. Bei 87 Patienten lag der Anfallsfokus linksseitig, bei 85 Patienten rechtsseitig.

Zur Veranschaulichung und für die Verteilung auf das Gesamtkollektiv siehe Tabelle 4.

**Tabelle 4** Verteilung der Epilepsieklassifikationen (nach Ursprung des epileptogenen Fokus)

<b>Klassifikation</b>	<b>Gesamt (n=192)</b>	<b>Läsionelle Fälle (n=172)</b>	<b>Nicht-läsionelle Fälle (n=20)</b>
Seitenverteilung (links : rechts)	96 : 96	87 : 85	9 : 11
Temporallappenepilepsie	136 (70,8%)	129 (75,0%)	7 (35,0%)
Frontallappenepilepsie	38 (19,8%)	27 (15,7%)	11 (55,0%)
Temporooccipitallappenepilepsie	5 (2,6%)	4 (2,3%)	1 (5,0%)
Parietallappenepilepsie	3 (1,6%)	2 (1,2%)	1 (5,0%)
Perirolandische Epilepsie	3 (1,6%)	3 (1,7%)	-
Frontotemporallappenepilepsie	3 (1,6%)	3 (1,7%)	-
Occipitallappenepilepsie	3 (1,6%)	3 (1,7%)	-
Insuläre Epilepsie	1 (0,5%)	1 (0,6%)	-

#### 6.1.4 Risikofaktoren und Ätiologien der Epilepsieerkrankungen

Als mögliche Risikofaktoren bzw. Ätiologien der Epilepsieerkrankung wurden in der nicht-läsionellen Patientengruppe 4 (20,0%) Hippocampussklerosen unklarer Genese, 3 (15,0%) kortikale Dysplasien und je einmalig ein gutartiger Tumor (5,0%), eine arteriovenöse Malformation (5,0%), eine perinatale Schädigung (5,0%) sowie eine abgelaufene Meningitis (5,0%) gefunden. Bei 9 Patienten (45,0%) ließ sich weder postoperativ mittels neuropathologischem Befunds, noch in der Vorgeschichte eine erklärende Ursache für die Epilepsieerkrankung erörtern.

Von den 172 läsionellen Fällen ergab sich bei 39 (22,7%) Patienten eine Hippocampussklerose unklarer Genese, bei 21 (12,2%) Patienten eine Hippocampussklerose mit Fieberkrämpfen in der Vorgeschichte, bei 31 (18,0%) Patienten ein gutartiger oder niedriggradiger Tumor, bei 20 (11,6%) Patienten ein Cavernom, bei ebenfalls 20 (11,6%) Patienten ein stattgehabtes Schädelhirntrauma, bei 11 (6,4%) Patienten eine kortikale Dysplasie, bei 9 (5,2%) Patienten eine stattgehabte Meningitis, bei 4 (2,3%) Patienten eine arteriovenöse Malformation, bei 4 (2,3%) Patienten eine stattgehabte perinatale Schädigung, bei 5 (2,9%) Patienten eine stattgehabte Enzephalitis sowie bei 3 (1,7%) Patienten ein Zustand nach stattgehabtem intrakraniellm Eingriff. Bei je einem (0,58%) Patienten wurde als ätiologische Erklärung der Epilepsie eine porencephale Zyste, ein Hirninfarkt, ein Hirnabszess sowie ein Sturge-Weber-Syndrom gefunden. Bei einem (0,58%) Patienten ergab sich keinerlei Anhalt für die Erkrankungsursache.

Tabelle 5 liefert eine Gesamtübersicht über die Verteilung der Ätiologien bzw. Risikofaktoren auf die einzelnen Gruppen.

**Tabelle 5** Verteilung der Ätiologien und Risikofaktoren der Epilepsieerkrankung innerhalb des Patientenkollektivs

Ätiologie/ Risikofaktor	Gesamt (n=192)	Läsionelle Fälle (n=172)	Nicht-läsionelle Fälle (n=20)
Hippocampussklerose unklarer Genese	43 (22,4%)	39 (22,7%)	4 (20,0%)
Hippocampussklerose mit Fieberkrämpfen in der Vorgeschichte	21 (10,9%)	21 (12,2%)	-
Gutartige Tumore	32 (16,7%)	31 (18,0%)	1 (5,0%)
Cavernom	20 (10,4%)	20 (11,6%)	-
Z. n. Schädelhirntrauma	20 (10,4%)	20 (11,6%)	-
Kortikale Dysplasie	14 (7,3%)	11 (6,4%)	3 (15,0%)
Z. n. Meningitis	10 (5,2%)	9 (5,2%)	1 (5,0%)
Perinatale Schädigung	5 (2,6%)	4 (2,3%)	1 (5,0%)
Arteriovenöse Malformation	5 (2,6%)	4 (2,3%)	1 (5,0%)
Z. n. Enzephalitis	5 (2,6%)	5 (2,9%)	-
Z. n. intrakraniellm Eingriff	3 (1,6%)	3 (1,7%)	-
Porencephale Zyste	1 (0,52%)	1 (0,58%)	-
Z. n. Apoplex	1 (0,52%)	1 (0,58%)	-
Hirnabszess	1 (0,52%)	1 (0,58%)	-
Sturge-Weber-Syndrom	1 (0,52%)	1 (0,58%)	-
unbekannt	10 (5,2%)	1 (0,6%)	9 (45,0%)

### 6.1.5 Verteilung der neuropathologischen Befunde

Alle operativen Resektate wurden zur histologischen Befundung in die Neuropathologie weitergeleitet.

Von den 20 Fällen mit MRT-Normalbefund lagen 19 (95,0%) neuropathologische Befunde vor. Diese ergaben das Vorliegen von 4 (21,1%) Hippocampussklerosen, 7 (36,8%) unspezifischen Gliosen bzw. Astrogliosen, 4 (21,1%) kortikalen Dysplasien, 2 (10,5%) Normalbefunden und je einer (5,3%) arteriovenösen Malformation und eines (5,3%) Hamartoms.

Von den 172 Patienten mit nachgewiesener MRT-Läsion lagen 166 (96,5%) neuropathologische Befunde bei Erhebung dieser Studie vor. Daraus ergab sich folgende Verteilung der feingeweblichen Befunde: 70 (42,2%) Hippocampussklerosen, 21 (12,7%) unspezifische Gliosen bzw. Astrogliosen, 17 (10,2%) kortikale Dysplasien, 20 (12,0%) Cavernome, 4 (2,4%) Normalbefunde, 6 (3,6%) Gangliogliome, 5 (3,0%) Astrozytome (WHO-Grad I-II), 5 (3,0%) dysembryoblastische neuroepitheliale Tumoren, 4 (2,4%) arteriovenöse Malformationen, 4 (2,4%) Hamartome, 3 (1,8%) unspezifische Sklerosen, 2 (1,2%) Epidermoidzysten, 1 (0,6%) Oligodendrogliom, 1 (0,6%) unspezifisches Narbengewebe, 1 (0,6%) nicht klassifizierbarer gutartiger verkalkter Tumor, 1 (0,6%) Ependymom sowie 1 (0,6%) Befund mit mehreren fibrosierten Blutgefäßen.

Eine Gesamtübersicht über die Verteilung der neuropathologischen Befunde zeigt unten stehende Tabelle 6.

**Tabelle 6** Verteilung der neuropathologischen Befunde innerhalb des Patientenkollektivs

<b>Neuropathologischer Befund</b>	<b>Gesamt (n=185)</b>	<b>Läsionelle Fälle (n=166)</b>	<b>Nicht-läsionelle (n=19)</b>
Hippocampussklerose	74 (40,0%)	70 (42,2%)	4 (21,1%)
unspezifische Gliose/Astroglie	28 (15,1%)	21 (12,7%)	7 (36,8%)
kortikale Dysplasien	21 (11,4%)	17 (10,2%)	4 (21,1%)
Cavernom	20 (10,8%)	20 (12,0%)	-
Normalbefund	6 (3,2%)	4 (2,4%)	2 (10,5%)
Gangliogliom	6 (3,2%)	6 (3,6%)	-
Astrozytom WHO I-II	5 (2,7%)	5 (3,0%)	-
Dysembryoblastischer neuroepithelialer Tumor	5 (2,7%)	5 (3,0%)	-
arteriovenöse Malformation	5 (2,7%)	4 (2,4%)	1 (5,3%)
Hamartom	5 (2,7%)	4 (2,4%)	1 (5,3%)
unspezifische Sklerose	3 (1,6%)	3 (1,8%)	-
mehrere fibrosierte Blutgefäße	1 (0,5%)	1 (0,6%)	-
Epidermoidzyste	2 (1,1%)	2 (1,2%)	-
Oligodendrogliom	1 (0,5%)	1 (0,6%)	-
unspezifisches Narbengewebe	1 (0,5%)	1 (0,6%)	-
nicht klassifizierter gutartiger verkalkter Tumor	1 (0,5%)	1 (0,6%)	-
Ependymom	1 (0,5%)	1 (0,6%)	-
Befund nicht vorhanden	7 (3,8%)	6 (3,6%)	1 (5,3%)

### 6.1.6 Einsatz invasiver Ableitungen

Von den 20 nicht-läsionellen Fällen war bei insgesamt 15 (75,0%) Patienten der Einsatz invasiver Ableitungen zur genaueren Eingrenzung des epileptogenen Fokus notwendig. Insgesamt wurden 18-mal Streifen- und 14-mal Gitterelektroden implantiert. Davon kam es bei 14 Patienten zum kombinierten Einsatz von Streifen- und Gitterelektroden. Stereotaktisch implantierte Tiefenelektroden kamen bei dieser Patientengruppe nicht zum Einsatz. Bei 3 Patienten kam es zur zweimaligen Ableitung mit subduralen Elektroden.

Unter den 20 Patienten ohne MRT-Läsion waren 5 Patienten mit mesiotemporalem Anfallsursprung, bei welchen aufgrund der Konkordanz der weiteren Befunde, insbesondere der nuklearmedizinischen Untersuchungen, kein Einsatz eines invasiven Monitorings notwendig war (siehe Tabelle 7).

Bei insgesamt 55 (32,0%) Patienten der 172 läsionellen Fälle wurden invasive Ableitungen verwendet. In 49 Fällen kam es hier zum Einsatz von Streifen- und in 33 Fällen von Gitterelektroden. Davon wurden in 26 Fällen Streifen- und zusätzlich Gitterelektroden implantiert. Stereotaktisch implantierte Tiefenelektroden wurden insgesamt bei 5 Patienten eingesetzt. Bei einem Patienten dieser Gruppe wurden nach erfolgter Ableitung mittels subduraler Elektroden zusätzlich Tiefenelektroden implantiert. Bei insgesamt 4 Patienten war eine zweimalige Untersuchung mittels subduraler Elektroden notwendig (siehe Tabelle 7).

**Tabelle 7** Verteilung der invasiven Monitoring-Verfahren

Art des invasiven Monitorings	Gesamt	Läsionelle Fälle	Nicht-läsionelle Fälle
Patienten mit invasiven Ableitungen (alle Methoden)	70 (36,5%)	55 (32,0%)	15 (75,0%)
Streifenelektroden gesamt	67	49	18
nur Streifenelektroden	27	23	4
Gitterelektroden gesamt	47	33	14
nur Gitterelektroden	7	7	-
Streifen- und Gitterelektroden	40	26	14
Tiefenelektroden gesamt	5	5	-
Tiefen- und subdurale Elektroden (zweizeitig)	1	1	-

### 6.1.7 Einsatz nuklearmedizinischer Diagnostik

Im oberen Teil der Arbeit wurde detailliert auf die Technik und Indikationen der nuklearmedizinischen Untersuchungen eingegangen.

In der Gruppe der 20 Patienten ohne MRT-Läsion wurde bei 19 (95,0%) Patienten ein FDG-PET, bei 6 (30,0%) Patienten ein Flumazenil-PET, bei 16 (80,0%) Patienten ein iktales SPECT sowie bei 3 (15,0%) Patienten ein interiktales SPECT durchgeführt.

Im läsionellen Patientenkollektiv wurde bei 123 (71,5%) Patienten ein FDG-PET, bei 18 (10,5%) Patienten ein Flumazenil-PET, bei 79 (45,9%) Patienten ein iktales SPECT und bei 17 (9,9%) Patienten ein interiktales SPECT durchgeführt.

Im Vergleich zwischen läsionellem und nicht-läsionellem Kollektiv zeigt sich ein häufigerer Einsatz von FDG-PET ( $p=0,023$ , Chi<sup>2</sup>-Test), Flumazenil-PET ( $p=0,012$ , Chi<sup>2</sup>-Test) und iktalem SPECT ( $p=0,004$ , Chi<sup>2</sup>-Test) innerhalb der nicht-läsionellen Patientengruppe.

Tabelle 8 zeigt die Verteilung der durchgeführten nuklearmedizinischen Untersuchungen innerhalb des Gesamtpatientenkollektivs sowie der nicht-läsionellen und läsionellen Gruppe.

**Tabelle 8** Verteilung der nuklearmedizinischen Untersuchungen

Art der Untersuchung	Gesamt (n=192)	Läsionelle Fälle (n=172)	Nicht-läsionelle Fälle (n=20)	p-Wert
FDG-PET	142 (74,0%)	123 (71,5%)	19 (95,0%)	0,023 <sup>a</sup>
Flumazenil-PET	24 (12,5%)	18 (10,5%)	6 (30,0%)	0,012 <sup>a</sup>
SPECT (iktal)	95 (49,5%)	79 (45,9%)	16 (80,0%)	0,004 <sup>a</sup>
SPECT (interiktal)	20 (10,4%)	17 (9,9%)	3 (15,0%)	0,444 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Chi<sup>2</sup>-Test

<sup>b</sup>Fisher`s exact test

### 6.1.8 Verteilung der resektiven operativen Verfahren

Alle 192 Patienten dieser Studie wurden nach den Richtlinien standardisierter moderner Epilepsiechirurgie an der Neurochirurgischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München operiert. Hierbei wurden nur Patienten in die Studie aufgenommen, welche ein resektives operatives Verfahren erhielten, Patienten mit Vagusstimulatorimplantation wurden ausgeschlossen.

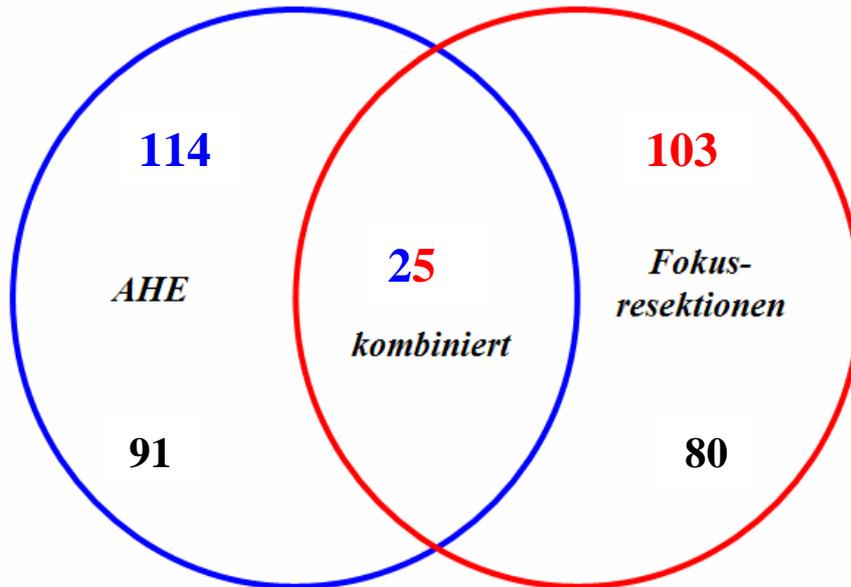
Von den 20 Patienten mit MRT-Normalbefund erhielten 14 (70,0%) eine Fokusresektion, 7 (35,0%) eine Amygdalohippokampektomie bzw. modifizierte Temporallappenteilresektion wovon 1 (5,0%) Patientin eine kombinierte Amygdalohippokampektomie mit zusätzlicher Fokusresektion erhielt. Eine isolierte Fokusresektion wurde bei 13 (65,0%), eine isolierte Amygdalohippokampektomie bei 6 (30,0%) Patienten durchgeführt (siehe auch Tabelle ??). Zwei dieser Patienten wurde einige Jahre nach der Resektion aufgrund nach wie vor unbefriedigender Anfallssituation zusätzlich ein Vagusnervstimulator implantiert.

Bei 89 (51,7%) der 172 Patienten der läsionellen Gruppe wurde eine Fokusresektion durchgeführt, bei 107 (62,2%) eine Amygdalohippokampektomie. Einen kombinierten Eingriff aus Fokusresektion und Amygdalohippokampektomie erhielten 24 (14,0%) Patienten. Zu einer alleinigen Fokusresektion kam es bei 67 (39,0%) Patienten, zu einer alleinigen Amygdalohippokampektomie bei 85 (49,4%) Patienten. Bei 2 Patienten mit stattgehabter Amygdalohippokampektomie musste bei unbefriedigender postoperativer Anfallskontrolle eine Nachresektion erfolgen.

Eine Übersicht über die Gesamtverteilung der operativen Verfahren zeigt Tabelle 9 sowie Abbildung 20.

**Tabelle 9** Verteilung der operativen Eingriffe

<b>Art des Eingriffs</b>	<b>Gesamt (n=192)</b>	<b>Läsionelle Fälle (n=172)</b>	<b>Nicht-läsionelle Fälle (n=20)</b>
Fokusresektionen gesamt	103 (53,6%)	89 (51,7%)	14 (70,0%)
isolierte Fokusresektionen	80 (41,7%)	67 (39,0%)	13 (65,0%)
Amygdalohippokampektomien gesamt	114 (59,4%)	107 (62,2%)	7 (35,0%)
isolierte Amygdalohippokampektomien	91 (47,4%)	85 (49,4%)	6 (30,0%)
Fokusresektion kombiniert mit Amygdalohippokampektomie	25 (13,0%)	24 (14,0%)	1 (5,0%)



**Abb. 20:** Graphische Darstellung der Verteilung der resektiven epilepsiechirurgischen Eingriffe unseres Gesamtpatientenkollektivs.

Farbige Zahlen: Gesamtzahl der Eingriffe, schwarze Zahlen: isolierte Eingriffe

## 6.2 Vergleich der postoperativen Anfallskontrolle beider Gruppen

Die Hauptintention unserer Studie bestand in dem Vergleich der postoperativen Anfallskontrolle der läsionellen und nicht-läsionellen Patientengruppe. Die mittlere Nachbeobachtungszeit lag bei 67,2 Monaten, die Mindestnachbeobachtungszeit bei 12 Monaten. Wie im oberen Teil der Arbeit erläutert, verwendeten wir zur Einteilung des postoperativen Anfallsstatus bei jedem unserer Patienten jeweils beide der Klassifikationen nach Engel<sup>38</sup> und nach Wieser/Lüders<sup>146</sup> (siehe auch Abschnitt 5.10). Durch Einteilung der Patienten unserer Studie in beide Klassifikationssysteme wollten wir eine Gegenüberstellung der beiden Systeme ermöglichen sowie die Vergleichbarkeit unserer Ergebnisse mit den Ergebnissen anderer Gruppen erleichtern, da in den verschiedenen internationalen Studien beide Klassifikationen Anwendung finden.

### 6.2.1 Postoperative Anfallskontrolle klassifiziert nach Engel

Die Klassifikation nach Engel<sup>38</sup> teilt den postoperativen Anfallsstatus in 4 Hauptklassen ein. Von einem guten postoperativen Ergebnis gingen wir, wie in aktuellen anderen Studien ebenfalls üblich<sup>2,4,120</sup>, bei einer Einteilung in die Klassen I bis II aus (siehe auch Abschnitt 5.10.1).

Von den 20 Patienten der nicht-läsionellen Gruppe wurden 8 (40,0%) komplett anfallsfrei (Engel IA) und 11 (55,0%) frei von behindernden Anfällen (Engel I). Zwei Patienten (10,0%) wurden nahezu anfallsfrei (Engel II) und 3 (15,0%) Patienten erlangten eine lohnenswerte Verbesserung ihrer Anfallssituation (Engel III). Ein gutes postoperatives Ergebnis (Engel I+II) erzielten somit insgesamt 13 der 20 Patienten (65,0%). Bei insgesamt 7 (35%) Patienten ergab sich ein unbefriedigendes postoperatives Ergebnis (Engel III+IV), wovon 4 (20%) Patienten in keiner Weise von dem Eingriff profitierten (Engel IV). Alle 11 anfallsfreien Patienten nehmen nach wie vor eine präventive antiepileptische Medikation ein.

In der läsionellen Patientengruppe erzielten 113 (65,7%) Patienten komplette Anfallsfreiheit (Engel IA) und 137 (79,7%) Patienten Freiheit von behindernden Anfällen (Engel I). 17 (9,9%) Patienten wurden nahezu anfallsfrei (Engel II) und 10 (5,8%) erzielten eine lohnenswerte Verbesserung (Engel III). Insgesamt erzielten also 154 (89,5%) Patienten ein gutes postoperatives Ergebnis (Engel I-II). Bei 18 (10,5%) Patienten ergab sich eine nach wie vor nicht zufriedenstellende postoperative Anfallskontrolle (Engel III+IV), von denen 8 (4,7%) in keiner Weise von der Operation profitierten (Engel IV). Von den insgesamt 137 anfallsfreien Patienten benötigen 38 (27,7%) Patienten keinerlei antiepileptische Medikation mehr.

Bezüglich dem Kriterium komplette Anfallsfreiheit (Engel IA) ergab sich zwischen der läsionellen und nicht-läsionellen Gruppe in der univariaten Analyse eine signifikant höhere Rate komplett anfallsfreier Patienten im läsionellen Kollektiv ( $\chi^2$ -Test,  $p=0,024$ ), was sich jedoch in der multivariaten Analyse mittels schrittweiser binärer logistischer Regression knapp nicht als unabhängig bestätigte ( $p=0,051$ ). Zu einer Freiheit von behindernden Anfällen (Engel I) kam es laut univariater Analyse ebenfalls signifikant häufiger im läsionellen Patientenkollektiv ( $\chi^2$ -Test,  $p=0,013$ ), was auch in der binären logistischen Regression bestätigt werden konnte ( $p=0,034$ ). Ebenfalls mit signifikantem Unterschied zeigte sich das häufigere Auftreten eines guten postoperativen Ergebnisses (Engel I+II) in der Gruppe mit MRT-Läsion ( $\chi^2$ -Test,  $p=0,002$ ) und auch dies konnte mittels multivariater Analyse als unabhängiger Einflussfaktor bestätigt werden ( $p=0,009$ ).

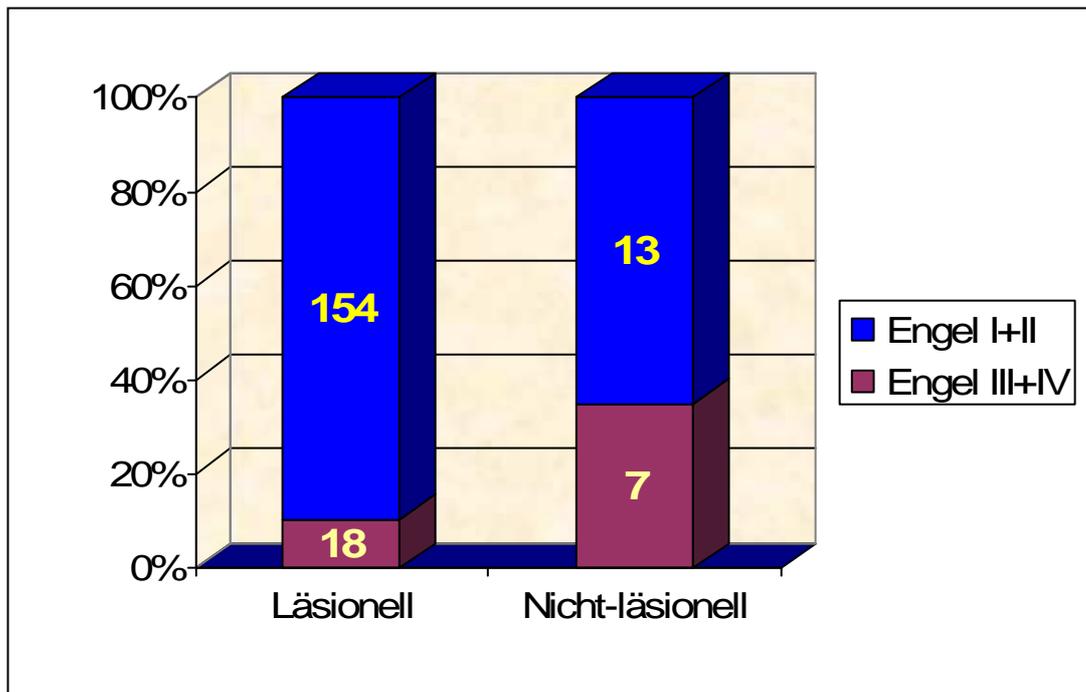
Eine Übersicht zeigt Tabelle 10 sowie Abbildung 21.

**Tabelle 10** Postoperative Anfallskontrolle klassifiziert nach Engel<sup>38</sup>, signifikante Ergebnisse sind durch Fettschrift hervorgehoben

Engel's Klassifikation	Gesamtkollektiv (n=192)	Läsionelle Fälle (n=172)	Nicht-läsionelle Fälle (n=20)	p-Wert
<b>Klasse I</b> „frei von behindernden Anfällen“	148 (77,1%)	137 (79,7%)	11(55,0%)	<b>0,013<sup>a</sup></b> <b>0,034<sup>b</sup></b>
<b>Klasse II</b> „nahezu anfallsfrei“	19 (9,9%)	17 (9,9%)	2 (10,0%)	-
<b>Klasse III</b> „lohnenswerte Verbesserung“	13 (6,8%)	10 (5,8%)	3 (15,0%)	-
<b>Klasse IV</b> „keine lohnenswerte Verbesserung“	12 (6,3%)	8 (4,7%)	4 (20,0%)	-
<b>Klasse IA</b> „komplett Anfallsfrei“	121 (63,0%)	113 (65,7%)	8 (40,0%)	<b>0,024<sup>a</sup></b> <b>0,051<sup>b</sup></b>
<b>Klasse I-II</b> gutes postoperatives Ergebnis	167 (87,0%)	154 (89,5%)	13 (65,0%)	<b>0,002<sup>a</sup></b> <b>0,009<sup>b</sup></b>
<b>Klasse III-IV</b> unbefriedigendes postoperatives Ergebnis	25 (13,0%)	18 (10,5%)	7 (35,0%)	-

<sup>a</sup>Chi<sup>2</sup>-Test

<sup>b</sup>Multivariate Analyse mittels schrittweiser binärer logistischer Regression



**Abb. 21:** Darstellung der postoperativen Anfallskontrolle der läsionellen und nicht-läsionellen Gruppe mit Unterteilung in Fälle mit gutem (Engel I+II) und unbefriedigendem (Engel III+IV) postoperativen Ergebnis

### 6.2.2 Postoperative Anfallskontrolle klassifiziert nach Wieser/Lüders

Die Einteilung der ILAE von Wieser/Lüders<sup>146</sup> teilt den postoperativen Anfallsstatus in 6 Klassen ein. Eine Einteilung innerhalb der Klassen 1 bis 3 bezeichneten wir als ein gutes postoperatives Ergebnis (siehe auch Abschnitt 5.10.2).

Unter den 20 Patienten der nicht-läsionellen Gruppe erzielten 8 (40,0%) absolute Anfallsfreiheit (Wieser/Lüders 1), 2 Patienten (10,0%) erzielten ebenfalls Anfallsfreiheit hatten jedoch noch selten Auren (Wieser/Lüders 2). Ein Patient (25,0%) hatte noch 1 bis 3 Anfälle pro Jahr (Wieser/Lüders 3) und 4 Patienten (20%) hatten eine zumindest fünfzigprozentige Verbesserung ihrer Anfallssituation (Wieser/Lüders 4). Ein gutes postoperatives Ergebnis (Wieser/Lüders 1-3) erzielten somit insgesamt 11 der 20 Patienten (55,0%). 9 Patienten (45,0%) profitierten nicht oder nur gering von dem Eingriff (Wieser/Lüders 4-6).

In der läsionellen Patientengruppe (n=172) erzielten 118 (68,6%) absolute Anfallsfreiheit (Wieser/Lüders 1), 15 Patienten (8,7%) waren ebenfalls anfallsfrei mit jedoch seltenen Auren (Wieser/Lüders 2). 10 Patienten (5,8%) erlitten noch 1 bis 3 Anfälle pro Jahr (Wieser/Lüders 3) und 19 Patienten (11,0%) profitierten mit einer mindestens fünfzigprozentigen Verbesserung ihrer Anfallssituation (Wieser/Lüders 4). Ein zufriedenstellendes postoperatives Ergebnis (Wieser/Lüders 1-4) erzielten also insgesamt 162 der 172 Patienten (94,2%). 19 Patienten (11,0%) profitierten nicht oder nur gering von der epilepsiechirurgischen Intervention (Wieser/Lüders 4-6).

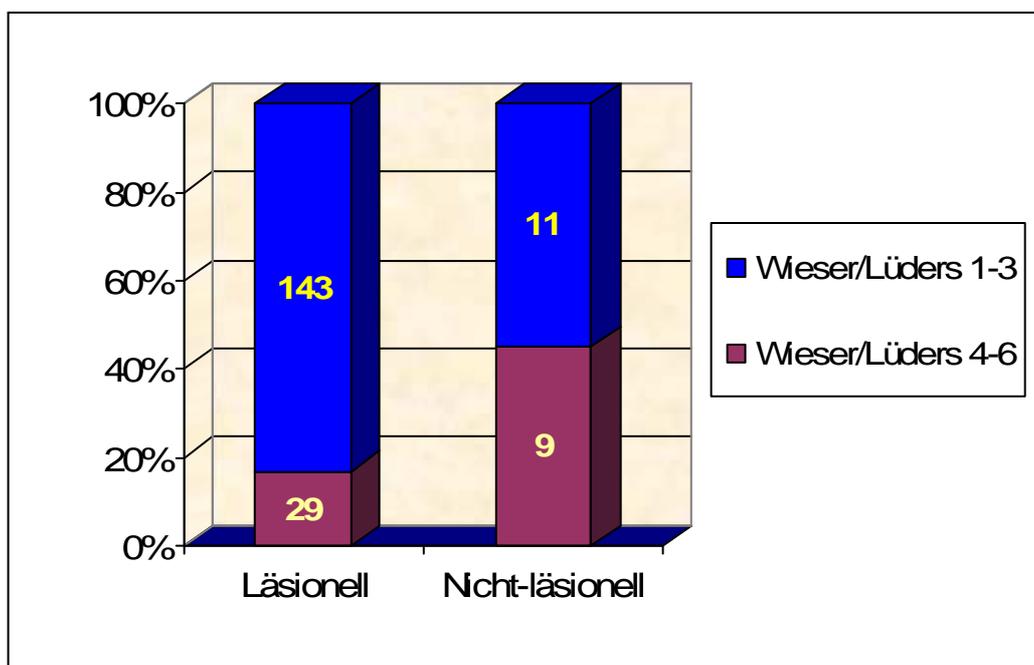
In der Kategorie Wieser 1 („komplette Anfallsfreiheit“) zeigte sich eine signifikant höhere Rate (Chi<sup>2</sup>-Test, p=0,011) in der Gruppe der läsionellen Patienten. Ebenso erreichte die läsionelle Gruppe signifikant häufiger (Chi<sup>2</sup>-Test, p=0,003) ein gutes postoperatives Ergebnis (Wieser 1-3). Die statistischen Ergebnisse aus den univariaten statistischen Analysen wurden hier nicht mittels multivariater Analyse auf Unabhängigkeit überprüft, da die weitere Beobachtung bezüglich sonstiger Einflussfaktoren auf die postoperative Anfallskontrolle mit der Einteilung nach Engel erfolgten.

Tabelle 11 sowie Abbildung 22 zeigen eine Gesamtübersicht der postoperativen Anfallskontrolle.

**Tabelle 11** Postoperative Anfallskontrolle klassifiziert nach Wieser/Lüders<sup>146</sup>, signifikante Ergebnisse sind durch Fettschrift hervorgehoben

Klassifikation nach Wieser/Lüders	Gesamtkollektiv (n=192)	Läsionelle Fälle (n=172)	Nicht-läsionelle Fälle (n=20)	p-Wert
<b>Klasse 1</b> „völlig anfallsfrei, keine Auren“	126 (65,6%)	118 (68,6%)	8 (40,0%)	<b>0,011<sup>a</sup></b>
<b>Klasse 2</b> „lediglich isolierte Auren, jedoch keine Anfälle“	17 (8,9%)	15 (8,7%)	2 (10,0%)	-
<b>Klasse 3</b> „1-3 Anfallstage pro Jahr, ± Auren“	11 (5,7%)	10 (5,8%)	1 (5,0%)	-
<b>Klasse 4</b> „mindestens 4 Anfallstage pro Jahr bis zu mehr als 50%ige Anfallsreduktion, ± Auren“	23 (12,0%)	19 (11,0%)	4 (20,0%)	-
<b>Klasse 5</b> „mehr als 50% ige Anfallsreduktion, bis zu 100% ige Anfallszunahme, ± Auren“	15 (7,3%)	10 (5,8%)	5 (25,0%)	-
<b>Klasse 6</b> „mehr als 100% ige Anfallszunahme, ± Auren“	-	-	-	-
<b>Klasse 1-3</b> gutes postoperatives Ergebnis	154 (80,2%)	143 (83,1%)	11 (55,0%)	<b>0,003<sup>a</sup></b>
<b>Klasse 4-6</b> unbefriedigendes postoperatives Ergebnis	38 (19,8%)	29 (16,9%)	9 (45,0%)	-

<sup>a</sup>Chi<sup>2</sup>-Test



**Abb. 22:** Darstellung der postoperativen Anfallskontrolle der läsionellen und nicht-läsionellen Gruppe mit Unterteilung in Fälle mit gutem (Wieser/Lüders1-3) und unbefriedigendem (Wieser/Lüders4-6) postoperativen Ergebnis

### 6.2.3 Beurteilung und Vergleich der Klassifikationssysteme

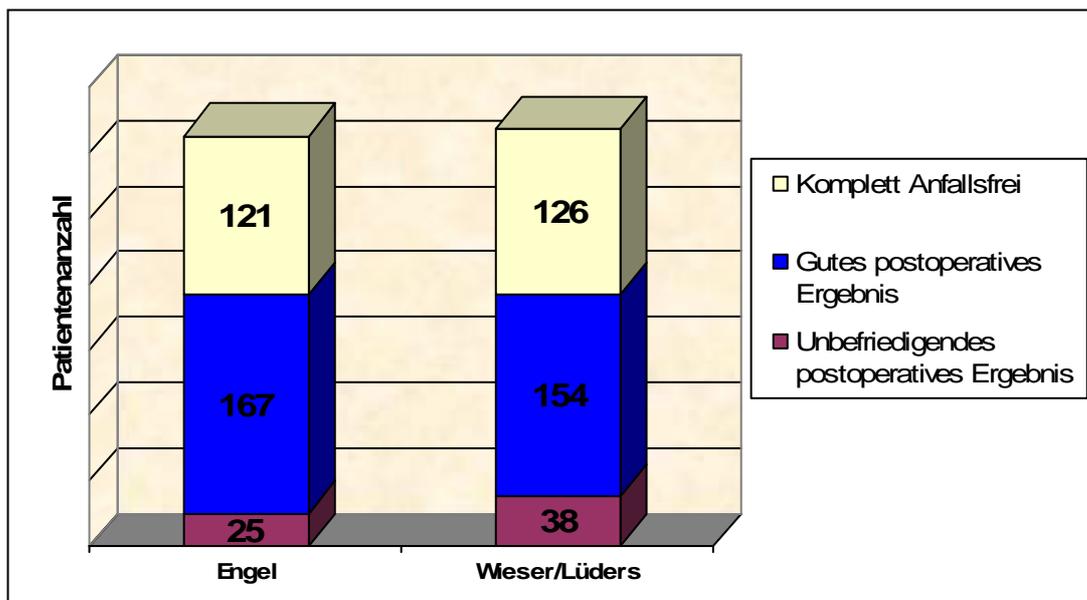
Anhand der Ergebnisse der postoperativen Anfallskontrolle des Gesamtpatientenkollektivs unserer Studie ließ sich eine Gegenüberstellung der beiden verwendeten Klassifikationssysteme nach Engel<sup>38</sup> sowie nach Wieser/Lüders<sup>146</sup> bewerkstelligen.

Nach der Einteilung von Engel wurden 63,0 % (n=121) unserer Patienten komplett anfallsfrei (Engel IA), während in der Einteilung nach Wieser/Lüders 65,6% (n=126) der Patienten als komplett anfallsfrei zu bezeichnen waren. Der geringe Unterschied lässt sich durch die Engel Klasse IC erklären, in welcher Patienten aufgeführt sind, die seit mindestens 2 Jahren komplett anfallsfrei sind. Da in der Wieser/Lüders-Einteilung keine vergleichbare Kategorie existiert, sind diese Patienten hier der Klasse 1 ("komplett anfallsfrei") zuzuordnen.

Nach der Engel-Klassifikation erzielten 87,0% (n=167) der Patienten ein gutes postoperatives Ergebnis (Engel I-II), während in der Wieser/Lüders-Einteilung 80,2% (n=154) eine zufriedenstellende Anfallskontrolle (Wieser/Lüders 1-3) erreichten. Erklärbar ist der Unterschied durch die Klasse 4 nach Wieser/Lüders, welche unter anderem Patienten mit nur 4 Anfallstagen pro Jahr beinhaltet und folglich in der Engel-Einteilung teilweise noch in die Klasse II fallen.

Insgesamt zeigen diese Zahlen, dass beide Klassifikationssysteme letztendlich durchaus vergleichbare Aussagen über den postoperativen Anfallsstatus epilepsiechirurgischer Patienten liefern (siehe auch Abb. 23), ein direkter Vergleich jedoch nur schwer durchführbar ist. Insbesondere die Frage, bis zu welcher Einteilung in der Wieser/Lüders-Klassifikation noch von einem guten postoperativen Ergebnis auszugehen ist, erwies sich als schwer zu beantworten, da die Klasse 4 nach Wieser/Lüders ein breites Spektrum mit sehr unterschiedlich gebesserten Patienten enthält („Mindestens 4 Anfallstage pro Jahr bis zu mehr als 50%ige Anfallsreduktion, ± Auren“).

Aus Gründen der nach wie vor breiteren internationalen Anwendung haben wir für die Durchführung der weiteren Beobachtungen dieser Studie die Klassifikation nach Engel gewählt.



**Abb. 23:** Vergleichende Darstellung der Verteilung der postoperativen Anfallskontrolle innerhalb des Gesamtpatientenkollektivs in den beiden gängigen epilepsiechirurgischen Outcome-Klassifikationen nach Engel und Wieser/Lüders. Gutes postoperatives Ergebnis entspricht hier Engel Klassen I-II bzw. Wieser/Lüders Klassen 1-3.

### 6.3 Einflussfaktoren auf die postoperative Anfallskontrolle

Neben dem Gesamtvergleich der läsionellen und nicht-läsionellen Gruppe war es unser Ziel mögliche prädiktive präoperative Einflussfaktoren für den postoperativen Anfallsstatus herauszufinden. Hierbei haben wir verschiedene Untergruppen gebildet und diese in Bezug auf die postoperative Anfallskontrolle statistisch mittels univariater und multivariater Analysen verglichen:

- 1 Vergleich des postoperativen Anfallsstatus temporaler und extratemporaler Fälle
- 2 Vergleich der postoperativen Anfallskontrolle von Fällen mit nicht-invasiver und invasiver präoperativer Diagnostik
- 3 Vergleich der postoperativen Anfallskontrolle bei verschiedenen Risikofaktoren für die Epilepsieerkrankung der Patienten
- 4 Vergleich der postoperativen Anfallskontrolle bei unterschiedlichen neuropathologischen Befunden
- 5 Vergleich des postoperativen Anfallsstatus von Frauen und Männern
- 6 Vergleich der Alterstruktur von Patienten mit guter und unbefriedigender postoperativer Anfallskontrolle
- 7 Vergleich der Erkrankungsdauer bis zur durchgeführten Operation von Patientengruppen mit unterschiedlicher postoperativer Anfallskontrolle

### 6.3.1 Postoperative Anfallskontrolle temporalen und extratemporalen Fälle

Unter den 20 Patienten mit Normalbefund im MRT waren 7 temporale und 13 extratemporale (11 frontale, je einmal parietal und temporo-occipital) Fälle. Von den 7 temporalen Fällen erreichten 5 (71,4%), von den 13 extratemporalen Fällen 6 (46,2%) der Patienten postoperative Anfallsfreiheit (Engel I). 6 (85,7%) der Patienten mit temporalen und 7 (53,8%) der Patienten mit extratemporaler Epilepsie zeigten ein gutes postoperatives Ergebnis (Engel I-II). Zu einem unbefriedigendem postoperativen Ergebnis (Engel III-IV) kam es bei einem (14,3%) Patienten mit temporalem und bei 6 (46,2%) Patienten mit extratemporalem Anfallsfokus.

Bei den Patienten der läsionellen Gruppe lag eine Verteilung von 129 temporalen und 43 extratemporalen Anfallsursprüngen vor. Anfallsfreiheit (Engel I) erzielten 102 (79,1%) der temporalen und 35 (81,4%) der extratemporalen Fälle. Zu einem guten postoperativen Ergebnis (Engel I-II) kam es bei 115 (89,1%) der Patienten mit temporalem und bei 39 (90,7%) der Patienten mit extratemporalem Anfallsfokus. Bei 14 (10,9%) Patienten mit temporalen und 4 (9,1%) Patienten mit extratemporaler Epilepsie resultierte ein nach wie vor unbefriedigender postoperativer Anfallsstatus (Engel III-IV).

Weder in der läsionellen, noch in der nicht-läsionellen Patientengruppe fand sich mittels exaktem Fisher-Test ein signifikanter Unterschied in der Verteilung von Anfallsfreiheit (Engel I) und gutem postoperativem Ergebnis (Engel I-II) bezüglich temporalem und extratemporalem Anfallsursprung (siehe Tabelle 12).

Dagegen zeigte sich in der Gegenüberstellung der extratemporalen Fälle der läsionellen und nicht-läsionellen Gruppe ein signifikant häufigeres Auftreten von Anfallsfreiheit ( $p=0,027$ , Fisher's exact-Test) und zufriedenstellender postoperativer Anfallskontrolle ( $p=0,007$ , Fisher's exact-Test) bei den läsionellen Patienten. Im Vergleich der temporalen Fälle zeigte sich im Gegensatz dazu kein signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 13).

Tabellen 12 und 13 liefern eine genaue Übersicht über die Verteilung der Anfallskontrolle sowie die statistischen Resultate.

**Tabelle 12** Vergleich des postoperativen Anfallsstatus temporaler und extratemporaler Fälle in Gegenüberstellung der nicht-läsionellen und läsionellen Gruppen klassifiziert nach Engel<sup>38</sup>

	Gesamt	Anfallsfrei (Engel I)	p-Wert	Gutes postoperatives Ergebnis (Engel I-II)	Unbefriedigendes postoperatives Ergebnis (Engel III-IV)	p-Wert
<b><u>Nicht-läsionelle Gruppe</u></b>						
temporal	7	5 (71,4%)	0,374 <sup>a</sup>	6 (85,7%)	1 (14,3%)	0,329 <sup>a</sup>
extratemporal	13	6 (46,2 %)		7 (53,8%)	6 (46,2%)	
<b><u>Läsionelle Gruppe</u></b>						
temporal	129	102 (79,1%)	0,830 <sup>a</sup>	115 (89,1%)	14 (10,9%)	1,0 <sup>a</sup>
extratemporal	43	35 (81,4%)		39 (90,7%)	4 (9,3%)	

<sup>a</sup>Fisher's exact-Test

**Tabelle 13** Vergleich des postoperativen Anfallsstatus der nicht-läsionellen und läsionellen Gruppen nach temporalen und extratemporalen Fällen klassifiziert nach Engel<sup>38</sup>, signifikante Ergebnisse sind durch Fettschrift hervorgehoben

	Gesamt	Anfallsfrei (Engel I)	p-Wert	Gutes postoperatives Ergebnis (Engel I-II)	Unbefriedigendes postoperatives Ergebnis (Engel III-IV)	p-Wert
<b><u>Temporale Fälle</u></b>						
Läsionelle Gruppe	129	102 (79,1%)	0,641 <sup>a</sup>	115 (89,1%)	14 (10,9%)	0,567 <sup>a</sup>
Nicht-läsionelle Gruppe	7	5 (71,4%)		6 (85,7%)	1 (14,3%)	
<b><u>Extratemporale Fälle</u></b>						
Läsionelle Gruppe	43	35 (81,4%)	<b>0,027<sup>a</sup></b>	39 (90,7%)	4 (9,3%)	<b>0,007<sup>a</sup></b>
Nicht-läsionelle Gruppe	13	6 (46,2 %)		7 (53,8%)	6 (46,2%)	

<sup>a</sup>Fisher's exact-Test

### 6.3.2 Postoperativer Anfallsstatus bei invasiver und nicht-invasiver Diagnostik

Eine weitere wichtige Frage war für uns, inwieweit Unterschiede in dem postoperativen Ergebnis bei Patienten mit und ohne präoperativer invasiver Diagnostik bestehen.

In der Patientengruppe ohne darstellbare Läsion im MRT (n=20) erhielten 15 (75%) Patienten invasive Ableitungen. Bei 13 handelte es sich dabei um extratemporale und bei 2 um neokortikale temporale Epilepsien. Von den Patienten mit invasiver Diagnostik erreichten 8 (53,3%), von den Patienten ohne invasive Diagnostik 3 (60,0%) postoperative Anfallsfreiheit (Engel I). 9 (60,0%) der Patienten mit invasiver und 4 (80,0%) der Patienten mit alleiniger nicht-invasiver Diagnostik zeigten ein gutes postoperatives Ergebnis (Engel I-II). Zu einem unbefriedigenden postoperativen Ergebnis (Engel III-IV) kam es bei 6 (40,0%) Patienten mit invasivem und bei einem (20,0%) Patienten ohne invasivem Monitoring.

Von den 172 Patienten der läsionellen Gruppe waren bei 55 (32,0%) Patienten zusätzlich invasive Ableitungen notwendig, bei 117 Patienten waren die Ergebnisse der nicht-invasiven Diagnostik zur Fokuseingrenzung ausreichend. Von den 129 temporalen Fällen erhielten 28 (21,7%), von den 43 extratemporalen Fällen 27 (62,8%) invasive Ableitungen. Anfallsfreiheit (Engel I) erzielten 41 (74,5%) der Patienten mit invasivem und 96 (82,1%) der Patienten ohne invasive präoperative Diagnostik. Zu einem guten postoperativen Ergebnis (Engel I-II) kam es bei 46 (83,6%) der Patienten mit invasiven Ableitungen und bei 108 (92,3%) der Patienten ohne invasive Ableitungen. Bei 9 (16,4%) Patienten mit invasivem und 9 (7,7%) Patienten ohne invasivem Monitoring resultierte ein nach wie vor unbefriedigender postoperativer Anfallsstatus (Engel III-IV).

In der statistischen Auswertung zeigten sich weder im läsionellen, noch im nicht-läsionellen Kollektiv, trotz tendenziell etwas höheren Raten für Anfallsfreiheit und gutem postoperativem Ergebnis in den Gruppen ohne invasivem Monitoring, signifikante Unterschiede (Fisher's exact-Test und  $\chi^2$ -Test) (siehe Tabelle 14). Ein diskreter statistischer Unterschied ( $p=0,083$ ,  $\chi^2$ -Test) ergab sich für das häufigere Auftreten eines guten postoperativen Befindens (Engel I-II) im nicht-läsionellen Kollektiv, was sich auch im Gesamtpatientenkollektiv zeigte ( $p=0,09$ ,  $\chi^2$ -Test). Die Überprüfung mittels multivariater Analyse ergab jedoch erwartungsgemäß ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang ( $p=0,236$ ).

Tabelle 14 liefert eine Übersicht über die Verteilungen und die statistischen Ergebnisse der einzelnen Gruppen.

**Tabelle 14** Vergleich der postoperativen Anfallskontrolle bei Patienten mit und ohne präoperativer invasiver Diagnostik klassifiziert nach Engel<sup>38</sup>

Art der Diagnostik	Gesamt	Anfallsfrei (Engel I)	p-Wert	Gutes postoperatives Ergebnis (Engel I-II)	Unbefriedigendes postoperatives Ergebnis (Engel III-IV)	p-Wert
<b><u>Nicht-läsionelle Gruppe</u></b>						
invasive Diagnostik	15	8 (53,3%)	1,0 <sup>a</sup>	9 (60,0%)	6 (40,0%)	0,613 <sup>a</sup>
keine invasive Diagnostik	5	3 (60,0%)		4 (80,0%)	1 (20,0%)	
<b><u>Läsionelle Gruppe</u></b>						
invasive Diagnostik	55	41 (74,5%)	0,254 <sup>b</sup>	46 (83,6%)	9 (16,4%)	0,083 <sup>b</sup>
keine invasive Diagnostik	117	96 (82,1%)		108 (92,3%)	9 (7,7%)	0,236 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>Fisher`s exact-Test

<sup>b</sup>Chi<sup>2</sup>-Test

<sup>c</sup>Multivariate Analyse mittels schrittweiser binärer logistischer Regression, Wert bezieht sich hier auf das Gesamtpatientenkollektiv

### 6.3.3 Einfluss ätiologischer Risikofaktoren auf den postoperativen Anfallsstatus

Weiterhin beschäftigten wir uns mit dem Einfluss vorbestehender bekannter Risikofaktoren für die Epilepsieerkrankungen der Patienten unseres Gesamtkollektivs. Morphologische Korrelate, welche für sich die ätiologischen Erklärungen der Erkrankung bilden, wie Hippocampussklerose, gutartige Tumore, kortikale Dysplasien oder auch arteriovenöse Malformationen wurden in diesen Betrachtungen ausgeschlossen.

Zu Anfallsfreiheit (Engel I) kam es bei 17 (81,0%) der Patienten mit Fieberkrämpfen in der Vorgeschichte, bei 17 (85,0%) der Patienten mit Zustand nach Schädelhirntrauma, bei 7 (70,0%) der Patienten mit stattgehabter Meningitis, bei 2 (40,0%) der Patienten mit perinataler Schädigung bei 5 (100,0%) der Patienten mit einer stattgehabten Encephalitis sowie bei 2 (100%) der Patienten mit positiver Familienanamnese.

Eine gute postoperative Anfallskontrolle (Engel I-II) ergab sich bei 18 (85,7%) der Patienten mit Fieberkrämpfen in der Vorgeschichte, bei 17 (85,0%) der Patienten mit Zustand nach

Schädelhirntrauma, bei 8 (80,0%) der Patienten mit stattgehabter Meningitis, bei 5 (100%) der Patienten mit perinataler Schädigung, bei ebenfalls 5 (100,0%) der Patienten mit Zustand nach Encephalitis sowie bei 2 (100%) der Patienten mit positiver Familienanamnese.

Die statistischen Berechnungen zur Evaluation eines möglichen Vor- oder Nachteils bestimmter Risikofaktoren vollzogen wir durch Gegenüberstellung der postoperativen Anfallskontrolle jedes einzelnen Faktors mit den postoperativen Ergebnissen aller sonstigen bekannten Risikofaktoren im Gesamten.

Die statistische Auswertung mittels Fisher's exact-Test ergab bei keinem der Risikofaktoren einen signifikanten Zusammenhang mit der postoperativen Anfallskontrolle. Ein diskreter Zusammenhang mit dem Auftreten von Anfallsfreiheit zeigte sich lediglich bei der perinatalen Schädigung mit einem p-Wert von 0,08, weshalb diese in der multivariaten Analyse als unabhängiger Faktor miteinbezogen wurde ( $p=0,084$ ) (siehe Tabelle 15).

**Tabelle 15** Verteilung der postoperativen Anfallskontrolle in Abhängigkeit der häufigsten Risikofaktoren der Epilepsieerkrankungen des Gesamtkollektivs (läsionelle und nicht-läsionelle Fälle)

Risikofaktor	Gesamt	Gutes	Unbefriedigendes	p-Wert	Anfallsfrei	p-Wert
		postoperatives Ergebnis (Engel I-II)	postoperatives Ergebnis (Engel III-IV)		(Engel I)	
Fieberkrämpfe	21	18 (85,7%)	3 (14,3%)	0,741 <sup>a</sup>	17 (81,0%)	0,788 <sup>a</sup>
Z. n. Schädelhirntrauma	20	17 (85,0%)	3 (15,5%)	0,729 <sup>a</sup>	17 (85,0%)	0,574 <sup>a</sup>
Z. n. Meningitis	10	8 (80,0%)	2 (20,0%)	0,622 <sup>a</sup>	7 (70,0%)	0,699 <sup>a</sup>
perinatale Schädigung	5	5 (100%)	-	1,0 <sup>a</sup>	2 (40,0%)	0,08 <sup>a</sup> 0,084 <sup>b</sup>
Z. n. Encephalitis	5	5 (100%)	-	1,0 <sup>a</sup>	5 (100,0%)	0,591 <sup>a</sup>
positive Familienanamnese	2	2 (100%)	-	1,0 <sup>a</sup>	2 (100%)	1,0 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Fisher's exact-Test, p-Werte resultieren aus dem statistischen Vergleich der Anfallskontrolle zwischen jeweiligem Risikofaktor mit der Gesamtheit aller sonstigen Risikofaktoren

<sup>b</sup>Multivariate Analyse mittels schrittweiser binärer logistischer Regression

#### 6.3.4 Abhängigkeit der Anfallskontrolle vom neuropathologischen Befund

Im Folgenden untersuchten wir die neuropathologischen Befunde als mögliche Einflussfaktoren auf die postoperative Anfallskontrolle. Hierzu verglichen wir die prozentuale Häufigkeit von Anfallsfreiheit (Klasse I nach Engel) und gutem postoperativem Ergebnis (Engel I-II) der am häufigsten vorkommenden neuropathologischen Befunde unseres Gesamtpatientenkollektivs.

Hierbei ergab sich Anfallsfreiheit für 61 (82,4%) Patienten mit Hippocampussklerose, für 20 (71,4%) Patienten mit dem Befund einer unspezifischen Sklerose, für 10 (47,6%) Patienten mit kortikaler Dysplasie, für 19 (95,0%) Patienten mit Cavernom, für 3 (50%) Patienten mit einem unauffälligen histologischen Befund, für 5 (83,3%) Patienten mit einem Gangliogliom, für 3 (60,0%) Patienten mit einem Astrozytom WHO-Grad I-II, für 3 (60,0%) Patienten mit einem dysembryoblastischen neuroepithelialen Tumor (DNT), für 3 (60%) Patienten mit einer arteriovenösen Malformation sowie für 5 (100,0%) Patienten mit einem Hamartom.

Ein gutes postoperatives Ergebnis (Engel I-II) zeigte sich bei 66 (89,2%) Patienten mit Hippocampussklerose, bei 23 (82,1%) Patienten mit dem Befund einer unspezifischen Sklerose, bei 14 (66,7%) Patienten mit kortikaler Dysplasie, bei 19 (95,0%) Patienten mit Cavernom, bei 5 (83,3%) Patienten mit einem unauffälligen histologischen Befund, bei 6 (100%) Patienten mit einem Gangliogliom, bei 4 (80,0%) Patienten mit einem Astrozytom WHO-Grad I-II, bei 5 (100%) Patienten mit einem dysembryoblastischen neuroepithelialen Tumor (DNT), bei 4 (80,0%) Patienten mit einer arteriovenösen Malformation sowie bei 5 (100,0%) Patienten mit einem Hamartom.

Um einen statistischen Vor- bzw. Nachteil eines bestimmten neuropathologischen Befunds bezüglich Vorkommen von Anfallsfreiheit (Engel I) und gutem postoperativem Ergebnis (Engel I-II) zu berechnen, verglichen wir die postoperative Anfallskontrolle jeder einzelnen der aufgeführten Pathologien mit der postoperativen Anfallskontrolle aller sonstigen Befunde im Gesamten.

Hierbei ergab sich in der univariaten Analyse mittels Verwendung des Fisher's exact-Tests ein signifikanter Vorteil ( $p < 0,05$ ) bezüglich Anfallsfreiheit für die Cavernome ( $p = 0,049$ ). Dagegen zeigte sich die Wahrscheinlichkeit für postoperative Anfallsfreiheit bei den kortikalen Dysplasien signifikant geringer ( $p = 0,002$ ). In der Unabhängigkeitsüberprüfung

mittels schrittweiser logistischer Regression gingen jedoch lediglich die kortikalen Dysplasien ( $p=0,003$ ) als unabhängiger negativer Einflussfaktor für Anfallsfreiheit hervor.

Auch die Wahrscheinlichkeit für eine gute postoperative Anfallskontrolle (Engel I-II) zeigte sich in der univariater Analyse bei Vorliegen einer kortikalen Dysplasie signifikant niedriger ( $p=0,009$ ) und auch dieser Zusammenhang konnte mittels multivariater Analyse bestätigt werden ( $p=0,013$ ).

Die restlichen Gegenüberstellungen erbrachten, vermutlich auch aufgrund der teilweise nur geringen Fallzahlen, keine signifikanten Ergebnisse.

Eine Übersicht über die Verteilungen und die statistischen Resultate zeigt Tabelle 16.

**Tabelle 16** Verteilung der postoperativen Anfallskontrolle in Abhängigkeit der häufigsten neuropathologischen Befunde des Gesamtkollektivs (läsionelle und nicht-läsionelle Fälle), signifikante Ergebnisse sind durch Fettschrift hervorgehoben

Ätiologie/ Risikofaktor	Gesamt	Gutes postoperatives Ergebnis Engel (I-II)	Unbefriedigendes postoperatives Ergebnis (Engel III-IV)	p-Wert	Anfallsfrei (Engel I)	p-Wert
Hippocampusklerose	74	66 (89,2%)	8 (10,8%)	0,517 <sup>a</sup>	61 (82,4%)	0,217 <sup>a</sup>
unspezifische Gliose/Astroglieose	28	23 (82,1%)	5 (17,9%)	0,376 <sup>a</sup>	20 (71,4%)	0,468 <sup>a</sup>
kortikale Dysplasien	21	14 (66,7%)	7 (33,3%)	<b>0,009<sup>a</sup></b> <b>0,013<sup>b</sup></b>	10 (47,6%)	<b>0,002<sup>a</sup></b> <b>0,003<sup>b</sup></b>
Cavernom	20	19 (95,0%)	1 (5,0%)	0,480 <sup>a</sup>	19 (95,0%)	<b>0,049<sup>a</sup></b> 0,119 <sup>b</sup>
Normalbefund	6	5 (83,3%)	1 (16,7%)	0,572 <sup>a</sup>	3 (50,0%)	0,135 <sup>a</sup>
Gangliogliom	6	6 (100%)	-	1,0 <sup>a</sup>	5 (83,3%)	1,0 <sup>a</sup>
Astrozytom WHO I-II	5	4 (80,0%)	1 (20,0%)	0,506 <sup>a</sup>	4 (80,0%)	1,0 <sup>a</sup>
dysembryoblastischer neuroepithelialer Tumor	5	5 (100%)	-	1,0 <sup>a</sup>	3 (60,0%)	0,323 <sup>a</sup>
arteriovenöse Malformation	5	4 (80,0%)	1 (20,0%)	0,506 <sup>a</sup>	3 (60,0%)	0,323 <sup>a</sup>
Hamartom	5	5 (100%)	-	1,0 <sup>a</sup>	5 (100,0%)	0,591 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Fisher's exact-Test, p-Werte resultieren aus dem statistischen Vergleich der Anfallskontrolle zwischen dem jeweiligen neuropathologischen Befund mit der Gesamtheit aller sonstigen neuropathologischen Befunde

<sup>b</sup>Multivariate Analyse mittels schrittweiser binärer logistischer Regression

### 6.3.5 Postoperativer Anfallsstatus weiblicher und männlicher Patienten

Zur Untersuchung des Geschlechts der Patienten als weiteren möglichen Einflussfaktor verglichen wir die postoperative Anfallskontrolle der Frauen und der Männer der nicht-läsionellen und läsionellen Gruppe unseres Patientenkollektivs.

In der nicht-läsionellen Gruppe, in welcher sich 6 Frauen und 14 Männer befanden, resultierte bei 5 (83,3%) Frauen und 6 (42,9%) Männern Anfallsfreiheit (Engel I) ( $p=0,157$ , Fisher's exact-Test). Ein gutes postoperatives Ergebnis (Engel I-II) erzielten 5 (83,3%) Frauen und 8 (57,1%) Männer ( $p=0,354$ , Fisher's exact-Test). Eine (16,7%) Frau und 6 (42,9%) Männer konnten dagegen nicht ausreichend von dem Eingriff profitieren (Engel III-IV).

Im läsionellen Patientenkollektiv mit 87 weiblichen und 85 männlichen Patienten erreichten 69 (79,3%) Frauen und 68 (80,0%) Männer Anfallsfreiheit (Engel I) ( $p=0,911$ ,  $\chi^2$ -Test). Bei 78 (89,7%) Frauen und 76 (89,4%) Männern resultierte ein gutes postoperatives Ergebnis (Engel I-II) ( $p=0,958$ ,  $\chi^2$ -Test). Unzureichend (Engel III-IV) von der Operation profitierten 9 (10,3%) Frauen und 9 (10,6%) Männer.

Insgesamt zeigten sich somit weder in der läsionellen, noch in der nicht-läsionellen Gruppe signifikante Unterschiede der postoperativen Anfallskontrolle zwischen Frauen und Männern. Eine übersichtliche Darstellung liefert Tabelle 17.

**Tabelle 17** Vergleich des postoperativen Anfallsstatus der Männer und Frauen der nicht-läsionellen und läsionellen Gruppe klassifiziert nach Engel<sup>38</sup>

Geschlecht	n	Anfallsfrei (Engel I)	p-Wert	Gutes postoperatives Ergebnis (Engel I-II)	Unbefriedigendes postoperatives Ergebnis (Engel III-IV)	p-Wert
<b><u>Nicht-läsionelle Gruppe</u></b>						
Frauen	6	5 (83,3%)	0,157 <sup>a</sup>	5 (83,3%)	1 (16,7%)	0,354 <sup>a</sup>
Männer	14	6 (42,9%)		8 (57,1%)	6 (42,9%)	
<b><u>Läsionelle Gruppe</u></b>						
Frauen	87	69 (79,3%)	0,911 <sup>b</sup>	78 (89,7%)	9 (10,3%)	0,958 <sup>b</sup>
Männer	85	68 (80,0%)		76 (89,4%)	9 (10,6%)	

<sup>a</sup>Fisher's exact test

<sup>b</sup> $\chi^2$ -Test

### 6.3.6 Einfluss des Alters bei Operation auf die postoperative Anfallskontrolle

Als weiteren Faktor haben wir den Einfluss des Alters der Patienten zum Zeitpunkt des epilepsiechirurgischen Eingriffs auf die postoperative Anfallskontrolle untersucht. Dafür haben wir jeweils das durchschnittliche Alter bei Operation der komplett anfallsfreien (Engel IA) und nicht komplett anfallsfreien Patienten, der Patienten mit Anfallsfreiheit (Engel I) und ohne Anfallsfreiheit sowie der Patienten mit gutem (Engel I-II) und nicht zufriedenstellendem Outcome verglichen und statistisch unter Verwendung des Mann-Whitney U-Tests auf signifikante Unterschiede hin untersucht.

Hierbei ergab sich in der nicht-läsionellen Gruppe bei den komplett anfallsfreien Patienten ein Altersdurchschnitt von 32,1 ( $\pm 11,3$ ) Jahren, bei den nicht komplett anfallsfreien Patienten von 36,6 ( $\pm 13,1$ ) Jahren. Im statistischen Vergleich ergab sich hierfür kein signifikanter Unterschied ( $p=0,262$ ). Bei den anfallsfreien Patienten resultierte ein Altersdurchschnitt von 33,5 ( $\pm 10,4$ ) Jahren, bei den nicht-anfallsfreien Patienten von 36,4 ( $\pm 14,8$ ) Jahren. Mit einem p-Wert von 0,446 ergab sich im Vergleich ebenfalls kein signifikanter Unterschied. Bei den Patienten mit gutem postoperativem Ergebnis ergab sich ein Durchschnittsalter von 33,3 ( $\pm 9,5$ ) Jahren, während das Durchschnittsalter bei den Patienten mit unbefriedigendem postoperativem Ergebnis bei 37,6 ( $\pm 16,9$ ) Jahren lag. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0,361$ ).

Im läsionellen Patientenkollektiv resultierte bei den komplett anfallsfreien Patienten ein Altersdurchschnitt von 36,4 ( $\pm 12,4$ ) Jahren, bei den nicht-komplett-anfallsfreien Patienten von 36,5 ( $\pm 10,8$ ) Jahren, wobei sich diesbezüglich kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte ( $p=0,774$ ). Bei den Patienten mit Anfallsfreiheit ergab sich ein durchschnittliches Alter bei Operation von 36,8 ( $\pm 11,9$ ) Jahren, bei den Patienten ohne postoperative Anfallsfreiheit von 35,2 ( $\pm 11,7$ ) Jahren. Der statistische Vergleich erbrachte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,518$ ). Bei den Patienten mit gutem postoperativem Ergebnis lag das Durchschnittsalter bei 36,9 ( $\pm 12,0$ ) Jahren, wohingegen sich für das Durchschnittsalter bei den Patienten mit unbefriedigendem postoperativem Ergebnis 37,6 ( $\pm 16,9$ ) Jahre ermitteln ließen. Dieser Vergleich ergab lediglich einen diskreten, jedoch keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,151$ ). Innerhalb des Gesamtpatientenkollektivs konnte dieser diskrete Zusammenhang jedoch nicht bestätigt werden ( $p=0,381$ , Mann-Whitney U-Test), weshalb dieser nicht als Faktor in unsere multivariaten Modelle integriert wurde.

Eine übersichtliche Darstellung der Verteilung und Statistik zeigt Tabelle 18.

**Tabelle 18** Vergleich des Altersdurchschnitts bei Operation der Patienten mit Anfallsfreiheit bzw. gutem postoperativem Outcome der läsionellen und nicht-läsionellen Patientengruppe

Einteilung nach postoperativer Anfallskontrolle	n	Altersdurchschnitt in Jahren	p-Wert
<b><u>Nicht-läsionelle Gruppe</u></b>			
komplett anfallsfrei (Engel IA)	8	32,1 ( $\pm$ 11,3)	0,262 <sup>a</sup>
nicht komplett anfallsfrei	12	36,6 ( $\pm$ 13,1)	
anfallsfrei (Engel I)	11	33,5 ( $\pm$ 10,4)	0,446 <sup>a</sup>
nicht-anfallsfrei (Engel II-IV)	9	36,4 ( $\pm$ 14,8)	
gutes postoperatives Ergebnis (Engel I-II)	13	33,3 ( $\pm$ 9,5)	0,361 <sup>a</sup>
unbefriedigendes postoperatives Ergebnis (Engel III-IV)	7	37,6 ( $\pm$ 16,9)	
<b><u>Läsionelle Gruppe</u></b>			
komplett anfallsfrei (Engel IA)	113	36,4 ( $\pm$ 12,4)	0,774 <sup>a</sup>
nicht komplett anfallsfrei	59	36,5 ( $\pm$ 10,8)	
anfallsfrei (Engel I)	137	36,8 ( $\pm$ 11,9)	0,518 <sup>a</sup>
nicht anfallsfrei(Engel II-IV)	35	35,2 ( $\pm$ 11,7)	
gutes postoperatives Ergebnis (Engel I-II)	154	36,9 ( $\pm$ 12,0)	0,151 <sup>a</sup>
unbefriedigendes postoperatives Ergebnis (Engel III-IV)	18	32,4 ( $\pm$ 9,7)	

<sup>a</sup>Mann-Whitney U-Test

### 6.3.7 Einfluss der Erkrankungsdauer auf die postoperative Anfallskontrolle

Im Folgenden suchten wir nach Zusammenhängen zwischen der Dauer der Epilepsieerkrankung bis zur durchgeführten Operation und dem postoperativen Anfallsstatus. Hierfür verglichen wir die durchschnittliche Erkrankungsdauer von Patientensubgruppen mit unterschiedlicher postoperativer Anfallskontrolle.

Im nicht-läsionellen Patientenkollektiv ergab sich für die Gruppe der komplett Anfallsfreien (Engel IA) eine durchschnittliche Erkrankungsdauer von 18,5 ( $\pm$ 8,5) Jahren, während die Gruppe der nicht komplett Anfallsfreien im Schnitt 18,8 ( $\pm$ 11,4) Jahre an der

Epilepsieerkrankung litten. Der statistische Vergleich erbrachte keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,958$ , Mann-Whitney U-Test).

Die Patienten mit Freiheit von behindernden Anfällen (Engel I) litten  $19,0 (\pm 8,1)$  Jahre, die Patienten mit noch vorhandenen behindernden Anfällen  $18,2 (\pm 12,6)$  Jahre an ihrer Erkrankung. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0,879^a$ , Mann-Whitney U-Test).

Patienten mit zufriedenstellendem postoperativem Ergebnis hatten eine durchschnittliche Erkrankungsdauer von  $18,5 (\pm 7,5)$  Jahren, Patienten mit unbefriedigender Anfallskontrolle von  $18,9 (\pm 14,2)$ . Auch hier konnte in der statistischen Auswertung kein signifikanter Unterschied ermittelt werden ( $p=0,937$ , Mann-Whitney U-Test).

Im läsionellen Patientenkollektiv zeigte sich bei den komplett anfallsfreien Patienten (Engel IA) eine durchschnittliche Erkrankungsdauer bis zur Operation von  $15,5 (\pm 14,3)$  Jahren, wohingegen die Patienten ohne komplette Anfallsfreiheit mit durchschnittlich  $21,4 (\pm 11,3)$  Jahren signifikant ( $p=0,021$ , Mann-Whitney U-Test) länger an der Epilepsieerkrankung litten. Dieser Zusammenhang zeigte sich ebenfalls innerhalb des Gesamtkollektivs ( $p=0,025$ , Mann-Whitney U-Test) und ließ sich in der multivariaten Analyse mittels binärer logistischer Regression als unabhängiger Einfluss bestätigen ( $p=0,042$ ).

Keine Signifikanz ( $p=0,301$ , Mann-Whitney U-Test) zeigte dagegen der Vergleich der durchschnittlichen Erkrankungsdauer von  $18,5 (\pm 14,2)$  Jahren der anfallsfreien Patienten (Engel I) gegenüber  $20,1 (\pm 10,2)$  Jahren der nicht-anfallsfreien Patienten.

Die Patienten mit guter postoperativer Anfallskontrolle litten durchschnittlich  $18,5 (\pm 13,8)$  Jahre an Epilepsie, während sich mit  $21,4 (\pm 9,9)$  Jahren bei der Gruppe mit ungenügendem postoperativem Ergebnis eine im Durchschnitt um 2 Jahre längere Erkrankungsdauer ergab. Hier konnte jedoch kein signifikanter statistischer Unterschied ermittelt werden ( $p=0,231$ , Mann-Whitney U-Test).

Tabelle 19 liefert eine Übersicht über die Verteilungen und die statistischen Ergebnisse der einzelnen Gruppen.

**Tabelle 19** Vergleich der Erkrankungsdauer bis zur durchgeführten Operation der Patienten mit kompletter Anfallsfreiheit (Engel IA), Anfallsfreiheit (Engel I) und gutem postoperativem Outcome (Engel I-II) der läsionellen und nicht-läsionellen Patientengruppe, signifikante Ergebnisse sind durch Fettschrift hervorgehoben

Einteilung nach postoperativer Anfallskontrolle	n	Erkrankungsdauer in Jahren	p-Wert
<b><u>Nicht-läsionelle Gruppe</u></b>			
komplett anfallsfrei (Engel IA)	8	18,5 (±8,5)	0,958 <sup>a</sup>
nicht komplett anfallsfrei	12	18,8 (±11,4)	
anfallsfrei (Engel I)	11	19,0 (±8,1)	0,879 <sup>a</sup>
nicht-anfallsfrei (Engel II-IV)	9	18,2 (±12,6)	
gutes postoperatives Ergebnis (Engel I-II)	13	18,5 (±7,5)	0,937 <sup>a</sup>
unbefriedigendes postoperatives Ergebnis (Engel III-IV)	7	18,9 (±14,2)	
<b><u>Läsionelle Gruppe</u></b>			
komplett anfallsfrei (Engel IA)	113	15,5 (±14,3)	<b>0,021 <sup>a</sup></b>
nicht komplett anfallsfrei	59	21,4 (±11,3)	<b>0,042 <sup>b</sup></b>
anfallsfrei (Engel I)	137	18,5 (±14,2)	0,301 <sup>a</sup>
nicht-anfallsfrei (Engel II-IV)	35	20,1 (±10,2)	
gutes postoperatives Ergebnis (Engel I-II)	154	18,5 (±13,8)	0,231 <sup>a</sup>
unbefriedigendes postoperatives Ergebnis (Engel III-IV)	18	21,4 (±9,9)	

<sup>a</sup>Mann-Whitney U-Test

<sup>b</sup>Multivariate Analyse mittels schrittweiser binärer logistischer Regression, Wert bezieht sich hier auf das Gesamtpatientenkollektiv

#### 6.4 Vergleich der Komplikationen läsioneller und nicht-läsioneller Fälle

Bei der Darstellung der aufgetretenen Komplikationen unseres Patientenkollektivs unterteilen wir diese in reversible Komplikationen (transiente neurologische Ausfälle, postoperative Nachblutungen, Infektionen, Wundheilungsstörungen u.a.), irreversible neurologische Ausfälle sowie in Todesfälle.

In unserem Gesamtpatientenkollektiv wurden insgesamt 269 epilepsiechirurgische Operationen, genauer 199 (darunter 7 Nachresektionen) resektive Eingriffe sowie 70 Implantationen von Streifen-, Gitter- oder Tiefenelektroden durchgeführt.

In der nicht-läsionellen Patientengruppe mit insgesamt 38 operativen Eingriffen lag die Rate komplett reversibler Komplikationen bei 15,8% (n=6), bei den Patienten der läsionellen Patientengruppe bei 8,7% (n=20). Der statistische Vergleich mittels exaktem Fisher-Test erbrachte keinen signifikanten Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen (p=0,230, Fisher's exact-Test).

In den 231 Eingriffen der läsionellen Patientengruppe kam es mit 3 homonymen Hemianopsien sowie einer persistierenden Hemiparese zu insgesamt 4 irreversiblen neurologischen Störungen (1,7%). Im nicht-läsionellen Patientenkollektiv traten keinerlei irreversible postoperative Defizite auf.

In einem Fall verstarb ein Patient der läsionellen Gruppe durch eine Sinusvenenthrombose, womit die Gesamtmortalität unseres Patientenkollektivs bei 0,4% liegt.

Die genaue Verteilung der Komplikationen des Patientenkollektivs zeigt Tabelle 20.

**Tabelle 20** Übersicht über die Verteilung reversibler Komplikationen, irreversibler neurologischer Störungen und der Morbidität

Art der Komplikation	Gesamt (n=269)	Läsionelle Fälle (n=231)	Nicht-läsionelle Fälle (n=38)	p-Wert
<b>Reversible Komplikationen</b>				
transiente diskrete Hemisymptomatik	5	4	1	-
transiente Teilaphasie	7	5	2	-
subdurales Hämatom nach Elektrodenimplantation	5	2	3	-
Wundheilungsstörung nach Gitterelektroden-implantation	3	3	-	-
postoperatives Hygrom	2	2	-	-
Epiduralhämatom	1	1	-	-
Liquorfistel im Mittelohr bei offener Mastoidzelle	1	1	-	-
postoperative Meningitis	2	2	-	-
<b>Gesamt</b>	<b>26 (9,7%)</b>	<b>20 (8,7%)</b>	<b>6 (15,8%)</b>	0,230 <sup>a</sup>
<b>Irreversible neurologische Störungen</b>				
homonyme Hemianopsie	3	3	-	-
persistierende Hemiparese	1	1	-	-
<b>Gesamt</b>	<b>4 (1,5%)</b>	<b>4 (1,7%)</b>	-	-
<b>Mortalität</b>				
Exitus letalis durch Sinusvenenthrombose	1	1	-	-
<b>Gesamtmortalität</b>	<b>1 (0,4%)</b>	<b>1 (0,4%)</b>	-	-

<sup>a</sup>Fisher's exact-Test

## 6.5 Langzeiteffektivität der epilepsiechirurgischen Interventionen

Zur Überprüfung der Langzeiteffektivität der epilepsiechirurgischen Eingriffe stellten wir die Anfallskontrolle der Patienten nach 1, 2, 5 und 8 Jahren gegenüber. Hierbei legten wir unser Hauptaugenmerk auf die Ergebnisse des Gesamtpatientenkollektivs sowie des nicht-läsionellen Kollektivs als Nebenbeobachtung.

Von den nicht-läsionellen Patienten wurden alle 20 mindestens ein Jahr nachbeobachtet. Hiervon wurden, wie bereits im oberen Teil der Arbeit erwähnt, (55,0%) anfallsfrei (Engel I), 13 (65,0%) hatten ein gutes postoperatives Ergebnis (Engel I-II) und 7 (35,0%) profitierten nur unzureichend von der Operation (Engel III-IV).

Fünfzehn Patienten dieser Gruppe konnten länger als 2 Jahre nachbeobachtet werden, wovon 8 (53,3%) nach wie vor anfallsfrei (Engel I) waren. Bei insgesamt 10 (66,7%) Patienten besserte sich die Anfallskontrolle postoperativ zufriedenstellend (Engel I-II) und bei 5 (33,3%) resultierte ein unbefriedigendes postoperatives Ergebnis (Engel III-IV).

Von 7 Patienten dieses Kollektivs war eine Nachbeobachtung über 5 Jahre möglich. Insgesamt 4 (57,1%) davon waren noch nach 5 Jahren anfallsfrei (Engel I), 6 (85,7%) Patienten erzielten ein gutes postoperatives Ergebnis (Engel I-II) und ein (14,3%) Patient erlebte keine deutliche Besserung durch die Resektion (Engel III-IV).

Eine Nachbeobachtungszeit über 8 Jahre war nur bei 3 Patienten der nicht-läsionellen Gruppe zu erheben. Einer (33,3%) dieser Patienten war nach wie vor anfallsfrei (Engel I), 2 (66,7%) erreichten eine nach wie vor zufriedenstellende Anfallskontrolle (Engel I-II) und bei einem (33,3%) Patienten bestand ein unbefriedigender Anfallsstatus (Engel III-IV).

Tabelle 21 zeigt eine Übersicht über den Verlauf der postoperativen Anfallskontrolle der nicht-läsionellen Patientengruppe.

**Tabelle 21** Darstellung der postoperativen Anfallskontrolle der Patienten der nicht-läsionellen Gruppe im Verlauf von über 8 Jahren

Postoperative Anfallskontrolle	über 1 Jahr Follow-up	über 2 Jahre Follow-up	über 5 Jahre Follow-up	über 8 Jahre Follow-up
anfallsfrei (Engel I)	11 (55,0%)	8 (53,3%)	4 (57,1%)	1 (33,3%)
gutes postoperatives Ergebnis (Engel I-II)	13 (65,0%)	10 (66,7%)	6 (85,7%)	2 (66,7%)
unbefriedigendes postoperatives Ergebnis (Engel III-IV)	7 (35,0%)	5 (33,3%)	1 (14,3%)	1 (33,3%)
Gesamtzahl	20 (100%)	15 (75,0%)	7 (35,0%)	3 (15,0%)

Im Gesamtkollektiv unserer Patienten bestand ebenfalls eine Mindestnachbeobachtungszeit von 1 Jahr. Innerhalb dieses Zeitraums erzielten 148 (77,1%) der Patienten postoperative Anfallsfreiheit (Engel I), 167 (86,9%) eine zufriedenstellende Besserung ihrer Anfallssituation (Engel I-II) und 25 (13,0%) Patienten profitierten nur unzureichend von dem Eingriff (Engel III-IV).

Insgesamt konnten 162 Patienten über 2 Jahre nachbeobachtet werden. Davon waren nach wie vor 122 (75,3%) Patienten anfallsfrei (Engel I), 140 (86,4%) erreichten ein zufriedenstellendes postoperatives Ergebnis (Engel I-II) und 22 (13,6%) erfuhren keine ausreichende Besserung ihres Anfallsstatus (Engel III-IV) durch die Operation.

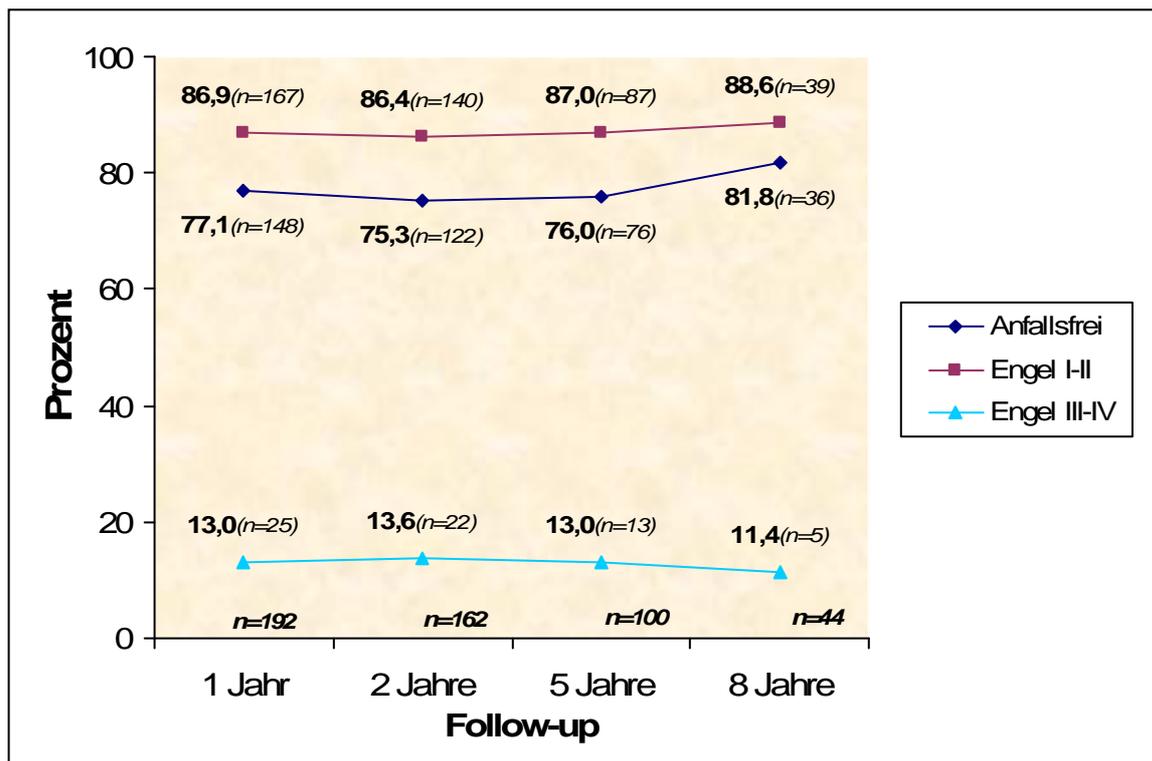
100 Patienten konnten über einen Zeitraum von mehr als 5 Jahren beobachtet werden. 76 (76,0%) dieser Patienten waren anhaltend anfallsfrei (Engel I), 87 (87,0%) erzielten ein gutes postoperatives Ergebnis (Engel I-II) und bei 13 (13,0%) Patienten konnte keine deutliche Verbesserung der Anfälle (Engel III-IV) erreicht werden.

Länger als 8 Jahre konnten insgesamt noch 44 Patienten nachbeobachtet werden. Von diesen Patienten waren nach wie vor 36 (81,8%) anfallsfrei (Engel I), 39 (88,6%) profitierten noch nachhaltig von dem Eingriff (Engel I-II) und bei 5 (11,4%) Patienten konnte keine zufriedenstellende Anfallskontrolle erzielt werden (Engel III-IV).

Zur Veranschaulichung gibt Abbildung 24 und Tabelle 22 einen Überblick über den Anfallsstatus im zeitlichen Verlauf.

**Tabelle 22** Darstellung der postoperativen Anfallskontrolle der Patienten des Gesamtkollektivs im Verlauf von über 8 Jahren

Postoperative Anfallskontrolle	über 1 Jahr	über 2 Jahre	über 5 Jahre	über 8 Jahre
	Follow-up	Follow-up	Follow-up	Follow-up
Anfallsfrei (Engel I)	148 (77,1%)	122 (75,3%)	76 (76,0%)	36 (81,8%)
gutes postoperatives Ergebnis (Engel I-II)	167 (86,9%)	140 (86,4%)	87 (87,0%)	39 (88,6%)
unbefriedigendes postoperatives Ergebnis (Engel III-IV)	25 (13,0%)	22 (13,6%)	13 (13,0%)	5 (11,4%)
Gesamtzahl	192 (100%)	162 (84,4%)	100 (52,1)	44 (22,9%)



**Abbildung 24:** Anfallskontrolle des Gesamtpatientenkollektivs unserer Studie nach 1, 2, 5 und über 8 Jahren Nachbeobachtungszeit.

Um auszuschließen, dass die nachhaltig gute Anfallskontrolle durch eine geringere Nachbeobachtungszeit der Patienten mit schlechterem postoperativem Ergebnis fälschlich hervorgerufen wird, verglichen wir die Nachbeobachtungszeiten der Individuen mit besserem und schlechterem Outcome. Hierbei ergab sich sowohl für die anfallsfreien Patienten ( $65,0 \pm 39,3$  Monate), wie auch für die Patienten mit gutem postoperativem Ergebnis ( $66,3 \pm 39,4$  Monate) eine sogar geringere Nachbeobachtungszeit verglichen mit den jeweils schlechter eingestuften Patienten (siehe Tabelle 23). Ein signifikanter Unterschied konnte jedoch nicht nachgewiesen werden ( $p_{\text{anfallsfrei}}=0,186$ ,  $p_{\text{Engel I-II}}=0,550$ , Mann-Whitney U-Test).

**Tabelle 23** Vergleich der Nachbeobachtungszeiten der Patienten mit Anfallsfreiheit bzw. gutem postoperativem Outcome mit den jeweils schlechter eingestuften Patienten

Einteilung nach postoperativer Anfallskontrolle innerhalb des Gesamtpatientenkollektivs	n	Nachbeobachtungszeit in Monaten	p-Wert
Anfallsfrei (Engel I)	148	65,0 ( $\pm 39,3$ )	0,186 <sup>a</sup>
Nicht-anfallsfrei (Engel II-IV)	44	74,3 ( $\pm 41,6$ )	
Gutes postoperatives Ergebnis (Engel I-II)	167	66,3 ( $\pm 39,4$ )	0,550 <sup>a</sup>
Unbefriedigendes postoperatives Ergebnis (Engel III-IV)	25	72,8 ( $\pm 43,8$ )	

<sup>a</sup>Mann-Whitney U-Test

## **6.6 Strategisches Vorgehen bei Patienten mit Normalbefund im MRT**

Im Folgenden soll das in unserem epilepsiechirurgischen Zentrum angewandte diagnostische und therapeutische Vorgehen bei Patienten ohne Nachweis einer erkennbaren Läsion im MRT dargestellt werden.

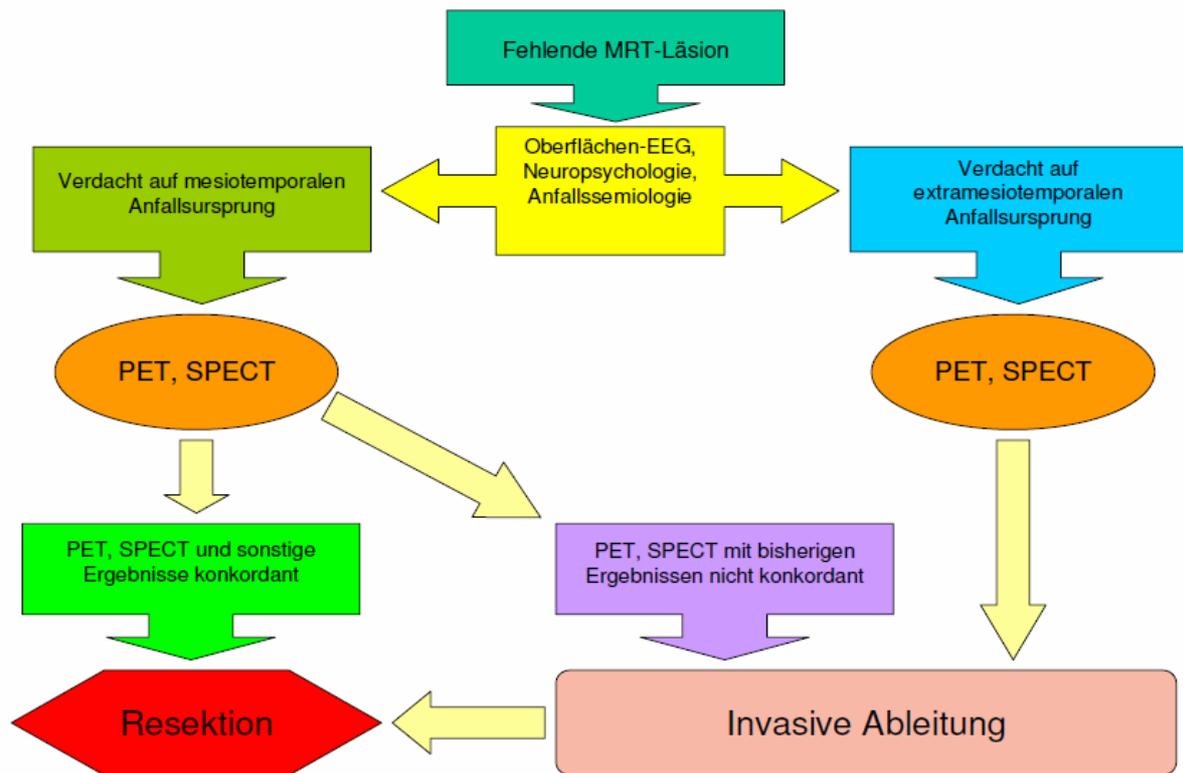
Bei Fehlen einer erkennbaren Läsion im MRT besteht, noch mehr wie in anderen Fällen, die Notwendigkeit einer Übereinstimmung der sonstigen erhobenen Untersuchungsergebnisse.

Am Beginn unserer Evaluationen bei nicht-läsioneller Epilepsie stand hier, wie auch bei den läsionellen Fällen, die Ableitung eines Oberflächen-EEGs, sowie die Erhebung des neuropsychologischen Befunds und die genaue Untersuchung der Anfallssemiologie.

Nach Erhebung dieser Befunde spielte der Einsatz nuklearmedizinischer Untersuchungen eine entscheidende Rolle. Bei vermutetem mesiotemporalem Anfallsfokus, sowie bei Übereinstimmung der Befunde aus Oberflächen-EEG, Neuropsychologie sowie Anfallssemiologie, erlaubte eine zusätzliche Übereinstimmung der nuklearmedizinischen Befunde aus FDG-PET und SPECT in einigen wenigen Fällen ein resektives Vorgehen auch ohne vorherige Implantation von intrakraniellen Elektroden. Dazu kam es insgesamt fünfmal innerhalb unseres Patientenguts.

Bei allen anderen Gegebenheiten, d.h. extramesiotemporalem Anfallsursprung, fehlender Konkordanz der sonstigen Befunde sowie bei Nähe zu eloquenten Kortexarealen, wurden invasive Ableitungen mittels intrakraniell implantierten Elektroden durchgeführt (siehe Abbildung 25).

Nochmals zu erwähnen ist, dass innerhalb unseres epilepsiechirurgischen Zentrums die Operationsentscheidung in allen Fällen durch die Beratung im Rahmen eines multidisziplinären Teams aus Neurologen, Neurochirurgen, Radiologen und Nuklearmedizinern gefällt wurde. Dies bildet nach unserem Empfinden, im Besonderen bei den nicht-läsionellen Fällen, eine unverzichtbare Grundlage eines erfolgreichen operativen Vorgehens in der Epilepsiechirurgie.



**Abb. 25:** Übersichts-Diagramm über das strategische Vorgehen unseres epilepsiechirurgischen Zentrums bei Fällen mit MRT-Normalbefund

## 7 Fallbeispiele

Zur Veranschaulichung werden in diesem Abschnitt repräsentative Fallbeispiele von Patienten dargestellt, welche alle nach dem im oberen Teil dieser Arbeit vorgestellten diagnostischen und therapeutischen Protokoll in unserem epilepsiechirurgischem Zentrum des Klinikums Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München erfolgreich behandelt und operiert wurden und bis heute von ihren Anfällen befreit sind.

Die ersten 3 Fallbeschreibungen repräsentieren die unterschiedlichen Behandlungsstrategien bei Patienten mit normalem MRT-Befund bei temporalem Anfallsursprung ohne zusätzliche invasive Ableitungen, temporalem Anfallsursprung mit Einsatz invasiver Ableitungen sowie extratemporalem Anfallsursprung mit Einsatz invasiver subduraler Elektroden.

Nachfolgend soll anhand 5 weiterer Fallbeispiele die Bandbreite des diagnostischen und therapeutischen Vorgehens bei Epilepsien mit nachgewiesener Läsion im MRT unter unterschiedlichen präoperativen Voraussetzungen dargestellt werden.

Insgesamt sollen diese Beispiele darlegen, wie heutzutage in vielen Fällen Patienten mit fokaler Epilepsie, selbst ohne das Vorliegen einer MRT-Läsion, mit adäquatem Einsatz verschiedener diagnostischer Instrumente modern und erfolgreich therapiert werden können.

### **7.1 Falldarstellungen von Patienten ohne Läsion im MRT**

#### **7.1.1 Nicht-läsionelle temporale Epilepsie ohne invasives Monitoring**

Dieser erste Fallreport handelt von einem mittlerweile 33-jährigen Patienten, welcher seit dem 12. Lebensjahr an einer fokalen Epilepsie litt. Neben automotorischen Anfällen mit fehlender Kontaktfähigkeit, Spucken und Schmatzen war es auch häufiger zu generalisiert tonisch-klonischen Anfällen im Sinne eines Grand-Mal-Anfalls gekommen.

Als mögliche Ätiologie konnte in der Vorgeschichte ein verzögerter Geburtsverlauf mit perinataler Hypoxie evaluiert werden. Sonstige Ursachen, wie relevante Schädel-Hirn-Traumen, Fieberkrämpfe oder ZNS-Infektionen in der Kindheit wurden verneint.

Die klinisch-neurologische Untersuchung zeigte bis auf eine leichte psychomotorische Verlangsamung einen unauffälligen Befund.

In der kraniellen Bildgebung zeigte sich in einer cerebralen Computertomographie und Kernspintomographie ein unauffälliger Befund.

Im daraufhin durchgeführten Routine-Elektroenzephalogramm zeigte sich als Hinweis auf eine milde unspezifische regionale Hirnfunktionsstörung eine intermittierende Verlangsamung rechts temporal.

Zur genaueren Evaluation dieses Befundes wurde als nächster Schritt eine kontinuierliche Video-EEG-Ableitung mit Oberflächen- und Sphenoidalelektroden durchgeführt. Die Auswertung ergab insgesamt einen Anfallsursprung rechts temporal. Eine ebenfalls durchgeführte FDG-Positronenemissionstomographie bestätigte mit einem Hypometabolismus rechts temporal ebenfalls diesen Befund, so dass unter Berücksichtigung aller diagnostischen Erhebungen die Diagnose einer rechtsseitigen neokortikalen Temporallappenepilepsie gestellt werden konnte.

Aufgrund der deutlichen Übereinstimmung der Anamnese, der Anfallssemiologie sowie aller weiteren diagnostischen Ergebnisse konnte in diesem Fall trotz dem Fehlen einer fassbaren Läsion in der Kernspintomographie die Operationsindikation auch ohne den Einsatz eines zusätzlichen invasiven Monitorings gestellt werden.

Kurze Zeit später erfolgte bei dem Patienten eine komplikationslose Amygdalo-hippocampektomie. Erfreulicherweise ist der Patient seit diesem Zeitpunkt unter Einnahme eines Antiepileptikums nun insgesamt 7 Jahre anfallsfrei.

### 7.1.2 Nicht-läsionelle temporale Epilepsie mit invasivem Monitoring

Bei dieser Falldarstellung handelt es sich um einen damals 27-jährigen Patienten, welcher seit seinem 16. Lebensjahr an akustischen und epigastrischen Auren, automotorischen Anfällen, Versivanfällen links und generalisiert tonisch-klonischen Anfällen litt.

Als ätiologisches Korrelat berichtete der Patient neben einer perinatalen Hypoxie von einer zweifachen Meningitis im Alter von eineinhalb und fünf Jahren.

Mehrmals durchgeführte cerebrale Kernspinuntersuchungen hatten jeweils unauffällige Befunde gezeigt.

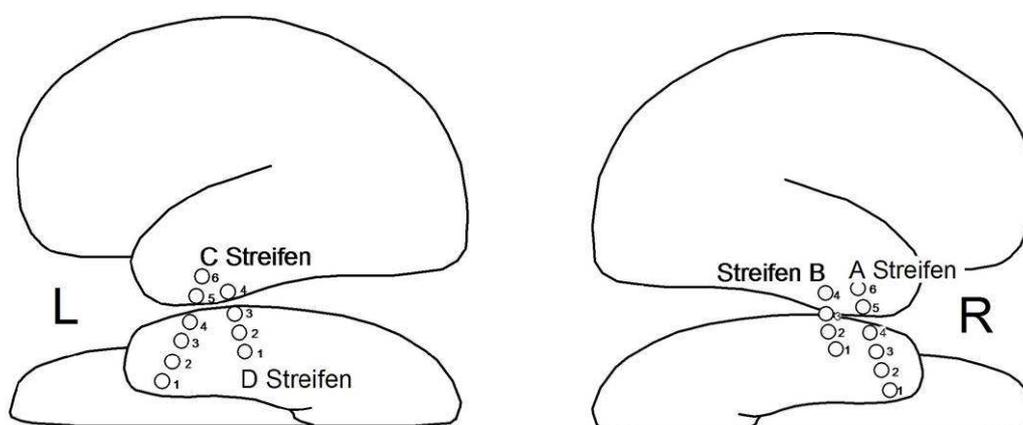
Auch in der klinisch-neurologischen Untersuchung ergab sich bis auf einen Strabismus convergens ein unauffälliger Befund.

Standardmäßig wurde zunächst eine kontinuierlichen Video-EEG-Ableitung mit Oberflächen- und Sphenoidalelektroden durchgeführt, welche das Vorliegen einer intermittierenden Verlangsamung sowie von Spikes rechts temporal zeigte.

In der nachfolgend durchgeführten ictalen SPECT-Untersuchung ergab sich bis auf eine rechts temporale Minderspeicherung ein unauffälliger Befund. Vor allem ließ sich hierbei

keine deutliche fokale Mehrspeicherung als Hinweis auf einen epileptogenen Fokus nachweisen. Zur weiteren Evaluation des Anfallsursprungs fand zusätzlich eine interiktale FDG-PET-Untersuchung statt. Diese zeigte wiederum einen deutlichen Hypometabolismus rechts temporomesial.

Aufgrund der negativen SPECT-Untersuchung sowie dem Fehlen einer Läsion in der Kernspintomographie war zur Sicherung des Anfallsursprungs die Durchführung eines invasiven Monitorings mittels subduraler Streifenelektroden beidseits temporal notwendig (siehe Abb. 26).



*Abb. 26: Übersichtsschema über Lage der eingesetzten Streifenelektroden*

Die Befunde der intrakraniellen Ableitungen sprachen zusammengefasst eindeutig für eine Lokalisation der Anfallsursprungszone rechts mesiotemporal, wodurch die bereits erhobenen Befunde aus Anfallssemiologie, Oberflächen-EEG sowie FDG-PET bestätigt wurden.

Zur Evaluierung der cerebralen Sprachlokalisation wurde zusätzlich ein WADA-Test durchgeführt, welcher die Einbindung beider Hemisphären für das Erbringen der Sprachproduktion zeigte.

Daraufhin konnte eine Entfernung des Anfallsursprungs mittels rechtsseitiger Amygdalo-hippocampektomie erfolgen. Auch dieser Patient profitierte durch den Eingriff mit seit nun 5 Jahren bestehender Anfallsfreiheit unter zusätzlicher Einnahme eines Antiepileptikums.

### 7.1.3 Nicht-läsionelle extratemporale Epilepsie mit invasivem Monitoring

Bei dem hier beschriebenen Patienten handelt es sich um einen damals 44-jährigen Mann, welcher erstmals im 34. Lebensjahr einen epileptischen Anfall erlitt. Die Anfälle waren

geprägt durch teilweise manuelle Automatismen sowie ein plötzliches Verharren. Generalisiert tonisch-klonische Anfälle traten nur sehr selten auf.

Die Anfallsursache war unklar, da es weder während der Schwangerschaft noch während der Geburt oder der frühkindlichen Entwicklung zu Auffälligkeiten gekommen war. Auch sonstige ätiologische Risikofaktoren wie eine Meningitis, Fieberkrämpfe oder ein Schädelhirntrauma wurden verneint. Auch in der Familie waren nach Angabe des Patienten niemals Fälle von Epilepsie aufgetreten.

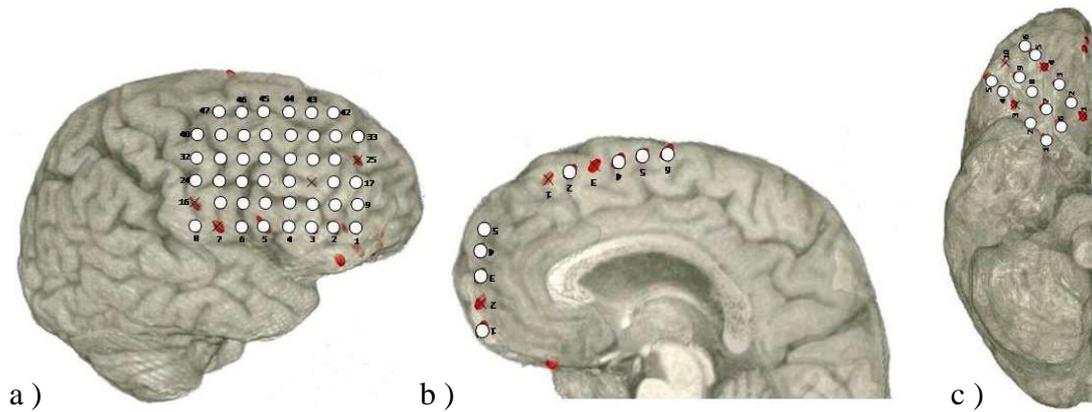
Ein angefertigtes MRT erbrachte keinen Hinweis auf läsionelle Veränderungen, wie eine Dysplasie oder Heterotopie, welche einen adäquaten Anhalt für den Anfallsfokus hätten liefern können.

In der als nächster diagnostischer Schritt durchgeführten Video-EEG-Ableitung mit Oberflächenelektroden zeigten sich in den anfallsfreien Intervallen Hinweise auf epilepsietypische Potentiale sowie eine Verlangsamung rechts frontal. Nach Absetzen der antiepileptischen Medikation zeigte sich auch in der Aufzeichnung während den Anfällen als Anfallsursprung der rechte Frontallappen. Eine während der Ableitung durchgeführte ictale SPECT-Untersuchung ergab eine rechts frontoorbitale Hyperperfusion.

Ein zwei Jahre zuvor aufgezeichnetes FDG-Positronenemissionstomogramm zeigte ein ebenfalls rechts frontal gelegenes hypometaboles Areal im Bereich des Gyrus frontalis superior. Zusätzlich wurde eine Flumazenil-Positronenemissionstomographie aufgezeichnet, welche jedoch eine verminderte Benzodiazepinrezeptorendichte links dorsal des Vorderpols des Temporallappens zeigte und somit keine weiterführende diagnostische Aussage lieferte.

Zur Sicherung des vermuteten Anfallsursprungs rechts frontal war aufgrund des Fehlens einer MRT-Läsion und bei extratemporal gelegenen Fokus zusätzlich die Ableitung mittels subduraler Elektroden notwendig.

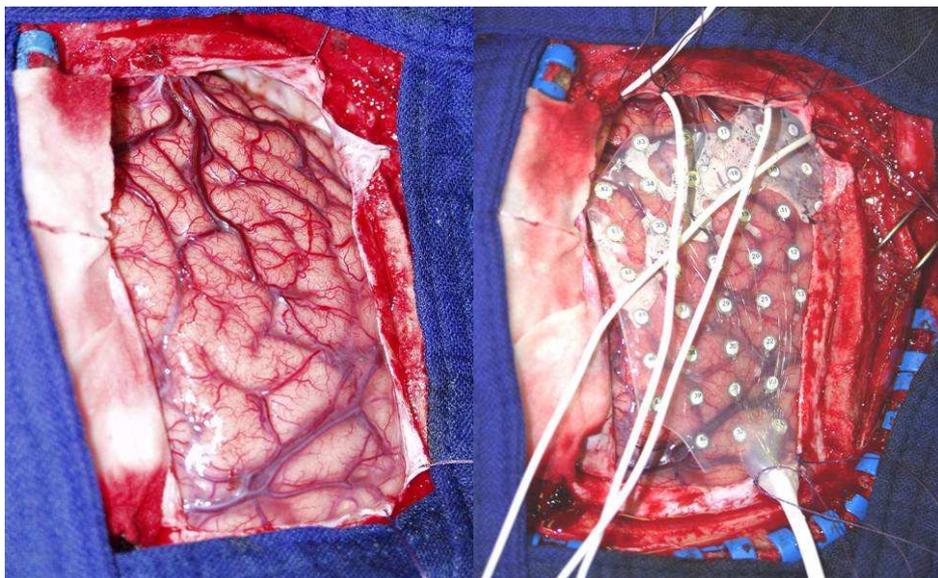
Hierfür wurden eine Plattenelektrode rechts frontal (siehe Abb. 27 und 28), sowie Streifenelektroden rechts fronto-mesial, fronto-orbital und fronto-polar implantiert. Das Ergebnis bestätigte den Verdacht auf einen rechts frontal gelegenen epileptogenen Fokus, weshalb nun die Diagnose einer Frontallappenepilepsie rechts gesichert war.



*Abb. 27 a-c: 3D-Darstellung der Lage der subduralen Platten- und Streifenelektroden*

Zum Ausschluss motorischer funktioneller Areale im Resektionsbereich wurde eine extraoperative elektrische Stimulation des Kortex durchgeführt, welche eine positive motorische Antwort der Zunge frontomesial und über dem Gyrus praecentralis gelegenen Elektroden zeigte. Kurze Zeit später konnte bei Konkordanz aller Befunde eine komplikationslose ausgedehnte rechts frontale, fronto-präzentrale, fronto-orbitale und fronto-mesiale Resektion durchgeführt werden.

Seit der Operation kam es bei dem Patienten unter Einnahme prophylaktischer antiepileptischer Medikation seit mittlerweile 1 Jahr und 8 Monaten zu keinem weiteren epileptischen Anfall.



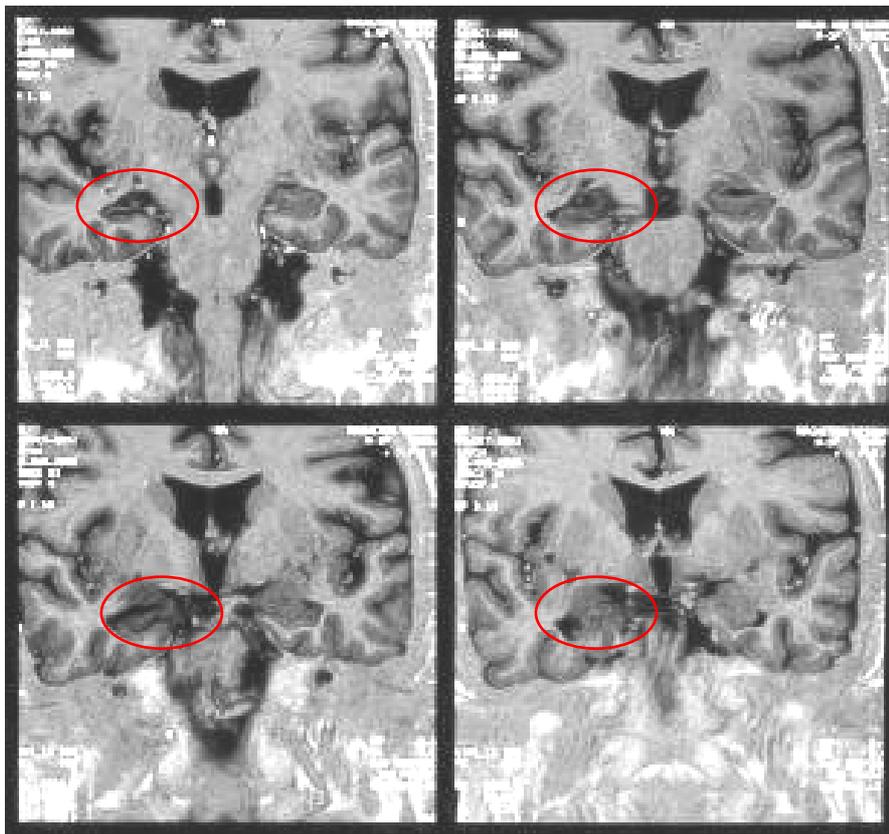
*Abb. 28: Operationsansicht. Links: Aufsicht auf rechten Frontallappen vor Anbringen der Elektroden. Rechts: Zustand nach Einbringen einer Plattenelektrode rechts frontal, sowie Streifenelektroden rechts fronto-mesial, fronto-orbital und fronto-polar*

## 7.2 Falldarstellungen von Patienten mit nachgewiesener Läsion im MRT

### 7.2.1 Temporale Epilepsie mit Hippocampussklerose im MRT

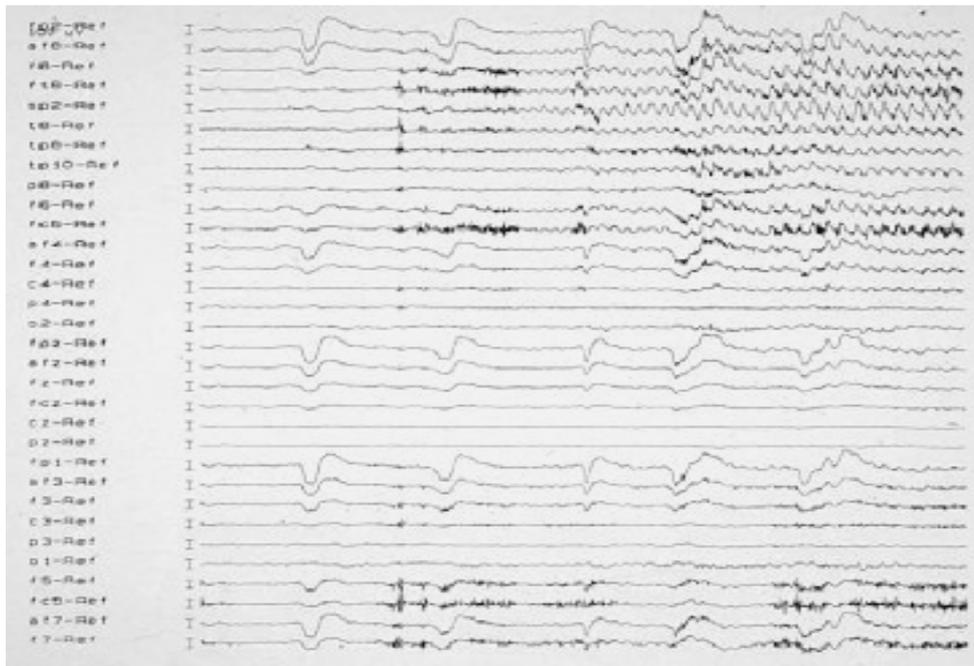
Bei diesem Fallbeispiel handelt es sich um einen bei Vorstellung 46-jährigen Patienten, der seit seinem 25. Lebensjahr an einer mesialen Temporallappenepilepsie rechts mit epigastrischen Auren, automotorischen Anfällen und generalisierten tonisch-klonischen Anfällen litt.

Als erster Schritt der diagnostischen Evaluation wurde standardmäßig ein kraniales MRT des Patienten angefertigt, welches zum klinischen Bild passend eine rechtsseitige Hippocampussklerose zeigte (siehe Abb. 29).



**Abb. 29:** Coronares MRT mit erkennbarer rechtsseitiger Hippocampussklerose (rote Kreise)

Als nächster Schritt des diagnostischen Algorithmus wurde ein Standard-EEG durchgeführt, in welchem sich ebenfalls epilepsietypische Potentiale rechts temporal darstellten (siehe Abb. 30). Der klinisch-neurologische Befund war unauffällig.



*Abb. 30: Epilepsietypische Potentiale rechts temporal*

Weiterhin wurde eine kontinuierliche Video-EEG-Ableitung mit Oberflächen- und Sphenoidalelektroden durchgeführt, in der sich interiktal epilepsietypische Spikes rechts mesiotemporal sowie eine intermittierende Verlangsamung rechts temporal zeigten. Auch die Aufzeichnungen während den Anfällen deuteten auf einen rechtstemporalen Anfallsursprung hin.

Zur letztendlichen präoperativen Absicherung des epileptogenen Areals wurden zusätzlich nuklearmedizinische Untersuchungen angeschlossen. Im FDG-PET stellte sich ein Hypometabolismus rechts mesial-lateral dar und auch im iktalen SPECT zeigte sich im Bereich des rechten Temporallappens eine Hypoperfusion, womit die bisherigen Befunde bekräftigt werden konnten.

Aufgrund nachgewiesener Pharmakoresistenz und Konkordanz obiger Untersuchungen konnte bei dem Patienten ohne weitere invasive diagnostische Abklärung im Jahre 1998 eine rechtsseitige Temporallappenteilresektion durchgeführt werden.

Seit der Operation ist der Patient erfreulicherweise bis zum heutigen Tag unter Einnahme einer geringen Dosis Carbamazepin anfallsfrei.

### 7.2.2 Temporale Epilepsie bei dysembryonalem neuroepitheliale Tumor

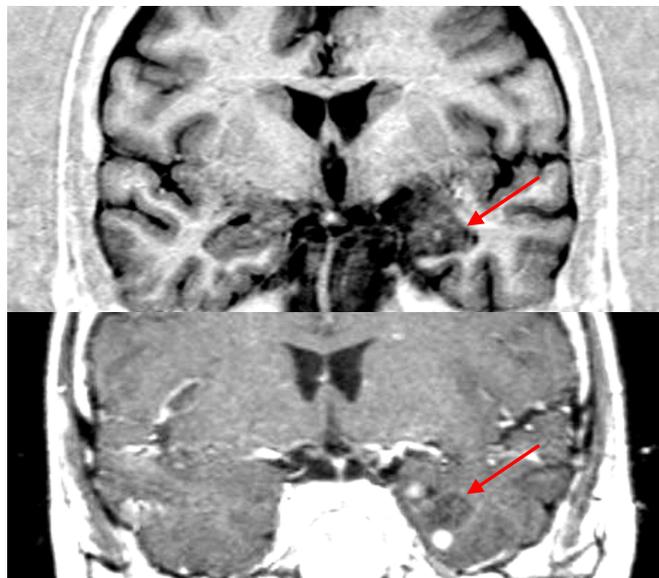
Bei diesem Fallbeispiel handelt es sich um einen damals 41-jährigen Malergehilfen, der seit dem 4. Lebensjahr an Anfällen, denen teilweise Angst, Herzklopfen und epigastrische Sensationen vorangingen, litt. Bei den Anfällen sei er teils wach, teils bewusstlos gewesen. Es wäre zu rhythmischen Zuckungen, jedoch auch, wie fremdanamnestic berichtet, zu Verharren und generalisiert tonisch-klonischen Anfällen mit Einnässen und Zungenbiss gekommen. Anfangs habe er 8-12 Anfälle im Monat erlitten, wobei unter antiepileptischer Medikation die Anfallsfrequenz auf 3-8 Ereignisse pro Monat gesenkt werden konnte.

Klinisch-neurologisch fanden sich bei Aufnahme ein Stottern sowie eine umständliche Ausdrucksweise.

In der standardmäßig durchgeführten Kernspintomographie des Kopfes fanden sich Läsionen im Bereich des Gyrus parahippocampalis links unter Beteiligung von Uncus und Hippocampus. Diese wurden am ehesten als Abbild eines dysembryonalen neuroepithelialen Tumors oder weniger wahrscheinlich eines niedriggradigen Glioms angesehen (Abb. 31).

Das Standard-EEG zeigte Zeichen einer unspezifischen Hirnfunktionsstörung im Bereich des linken Temporallappens.

Als nächster standardmäßig durchgeführter Schritt in der diagnostischen Erhebung wurde eine kontinuierliche Video-EEG-Ableitung mit Oberflächen- und Sphenoidalelektroden veranlasst. In dieser zeigten sich interiktal Spikes rechts mesiotemporal und links mesiotemporal und eine intermittierende Verlangsamung links temporal. Drei der aufgezeichneten Anfälle waren mit einem links mesiotemporalen Anfallsmuster assoziiert. Es konnte ferner eine psychische Aura übergehend in einen komplex motorischen Anfall und weiter in eine Dystonie der rechten Hand aufgezeichnet werden.



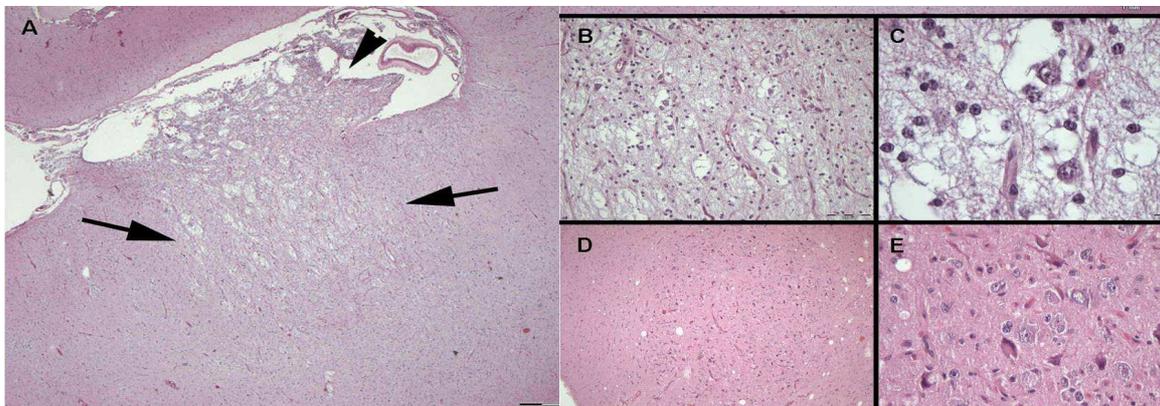
*Abb. 31: Oben und unten: hypointense Läsionen im Bereich des Gyrus parahippocampalis linksseitig mit Ausdehnung bis in die Hippocampusregion (Pfeile)*

Es konnte ferner eine psychische Aura übergehend in einen komplex motorischen Anfall und weiter in eine Dystonie der rechten Hand aufgezeichnet werden.

Die Befunde einer ikталen SPECT-Untersuchung sowie einer FDG-PET bestätigten jeweils den Verdacht einer links-temporalen Anfallsgenese. In Zusammenschau der vorliegenden Befunde ergab sich somit insgesamt das Bild einer Temporallappenepilepsie links.

Aufgrund der übereinstimmenden Ergebnisse der prächirurgischen Diagnostik konnte bei weitergehendem Bestehen von Pharmakoresistenz im Jahre 2004 eine linksseitige Amygdalo-hippokampektomie kombiniert mit der Entfernung des Tumors durchgeführt werden. Der histologische Befund bestätigte die Vermutung eines dysembryoplastischen neuroepithelialer Tumor (siehe Abb. 32).

Bei dem Patienten besteht seit dem operativen Eingriff unter zusätzlicher antiepileptischer Medikation Anfallsfreiheit.



**Abb. 32:** Histopathologie (HE-Färbungen):

A: Kortikaler Tumorknoten mit mikrozystischem Aufbau (Pfeile)

B: Zystische Auflockerung der Tumormatrix

C: „Floating neuron“ (Daumas-Duport)

D: Kortikaler Tumorknoten ohne mikrozystische Veränderung

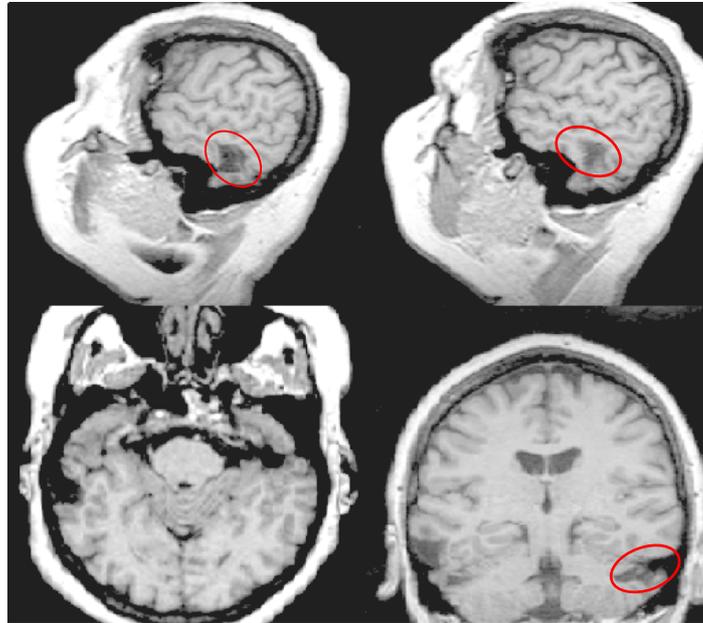
E: Nervenzellen mit dysplastischen Aufbau

**Diagnose: Dysembryoplastischer neuroepithelialer Tumor (DNT), komplexe Variante, WHO Grad I**

### 7.2.3 Temporale posttraumatische Epilepsie

Die nächste Falldarstellung repräsentiert ein Beispiel, in welchem der Einsatz zusätzlicher invasiver Diagnostik notwendig war. Es handelt sich hierbei um eine damals 37-jährige Schneiderin, welche seit ihrem 27. Lebensjahr, 10 Jahre nach einem Autounfall mit Hirnkontusion, an epigastrischen Auren, dialeptischen Anfällen mit Verharren oder automotorischen Anfällen mit Bewegungsunruhe, Nesteln der Hände und postiktaler Aphasie sowie teilweise generalisierten tonisch-klonischen Anfällen litt. Der klinisch-neurologische Befund war bis auf Störungen vor allem des Verbalgedächtnisses unauffällig.

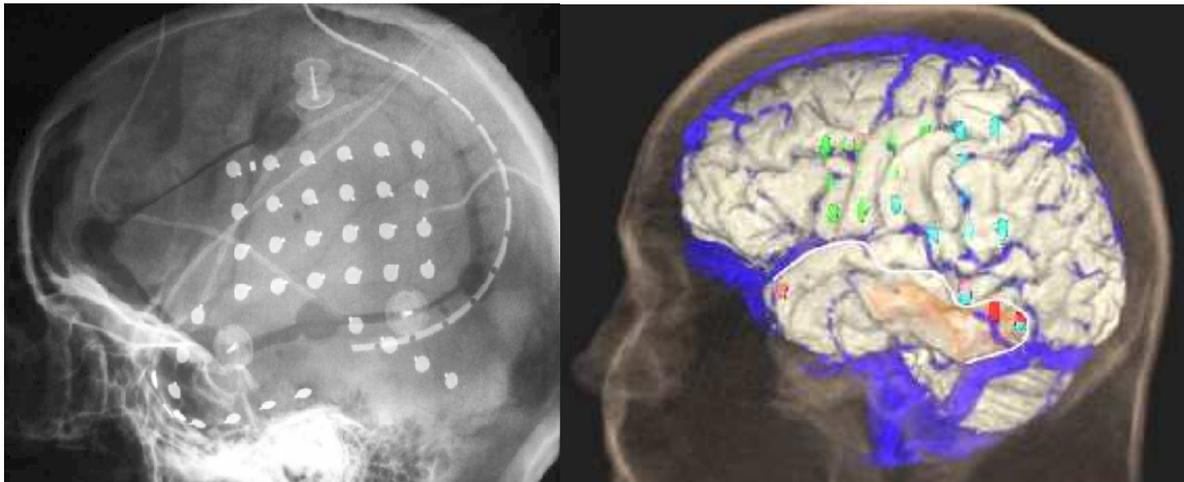
Das MRT des Schädels zeigte einen Substanzdefekt im Bereich des Gyrus temporalis inferior links (siehe Abb. 33).



*Abb. 33: Im MRT erkennbare hypointense Läsion im Bereich des Gyrus temporalis inferior. Ansicht: oben: sagittal, unten links: axial, unten rechts: coronar*

In der kontinuierlichen Video-EEG-Ableitung mit Oberflächen- und Sphenoidalelektroden zeigten sich interiktal Spikes links mesiotemporal. Während der Ableitung wurden insgesamt 10 Anfälle aufgezeichnet, welche alle auf ein Anfallsmuster links mesiotemporal hinwiesen. Trotz der Übereinstimmung obiger Befunde wurde nach interdisziplinärer Fallkonferenz entschieden, dass präoperativ noch eine invasive EEG-Ableitung zur Abgrenzung des Wernicke Areals sowie zur Verifizierung des Anfallsursprungs durchgeführt werden sollte. In dieser kontinuierlichen Video-EEG-Ableitung mit subduralen Platten- und Streifenelektroden links temporal und links frontal zeigten sich interiktal Spikes temporo-mesial links, frontal links und temporo-lateral links. Mittels Video und EEG konnten insgesamt 7 Anfälle aufgezeichnet werden. Dabei kam es zu 4 automotorischen Anfällen, von denen einer in einen generalisiert tonisch-klonischen Anfall überging. Vor klinischem Beginn zeigte sich dabei ein Anfallsmuster links temporo-lateral, welches sich nach einigen Sekunden nach mesiotemporal und frontal links ausbreitete.

Bei der extraoperativen Cortexstimulation der subduralen Platten- und Streifenelektroden zeigte sich die Sprache temporo-lateral links (Abb. 34).



**Abb. 34:** Links: sagittales Röntgen-Bild mit 2 deutlich erkennbaren Streifen- und einer Gitterelektrode, rechts: im direkten Vergleich dazu die 3D-Rekonstruktion; grün= Motorik, türkis= Sprache, blau= Venen; die weiße Linie stellt die geplante Resektionslinie dar

Im weiterhin durchgeführten FDG-PET zeigte sich ein interiktaler Hypometabolismus links temporo-lateral und temporo-mesial und im Flumazenil-PET zeigte sich passend dazu eine verminderte Rezeptorendichte links temporo-dorsal sowie links frontal. Bei einem dialeptischen Anfall gelang die Injektion eines SPECT-Tracers, die Untersuchung war jedoch aus technischen Gründen nicht auswertbar.

Nach den erhobenen Befunden konnte bei der Patientin 2003 eine Amygdalo-hippocampektomie links mit zusätzlicher Resektion des Kontusionsdefekts durchgeführt werden.

Auch diese Patientin ist seit der durchgeführten Operation anfallsfrei. Auch die Dosis der Antiepileptika konnte im Verlauf schon deutlich reduziert werden.

#### 7.2.4 Extratemporale Epilepsie mit Gitter- und Streifenelektroden

Im nächsten Fallbeispiel soll das Vorgehen bei Vorliegen eines extratemporalen Anfallsfokus dargestellt werden, was die klassische Indikation für den Einsatz von invasiven Monitoring-Verfahren darstellt. Hierbei handelt es sich um eine damals 36-jährige Patientin mit extratemporaler Epilepsie im Rahmen eines Sturge-Weber-Syndroms. Die Patientin litt seit dem 13. Lebensjahr an Auren (schwer zu beschreibendes Gefühl im Körper, Gefühl als ob sich das linke Auge nach oben bewege), automotorischen Anfällen (Verlust der

Kontaktfähigkeit, Verharren, leichte Bewegungsunruhe, Nesteln) und generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (generalisierte tonische Verkrampfung, generalisierte Kloni).

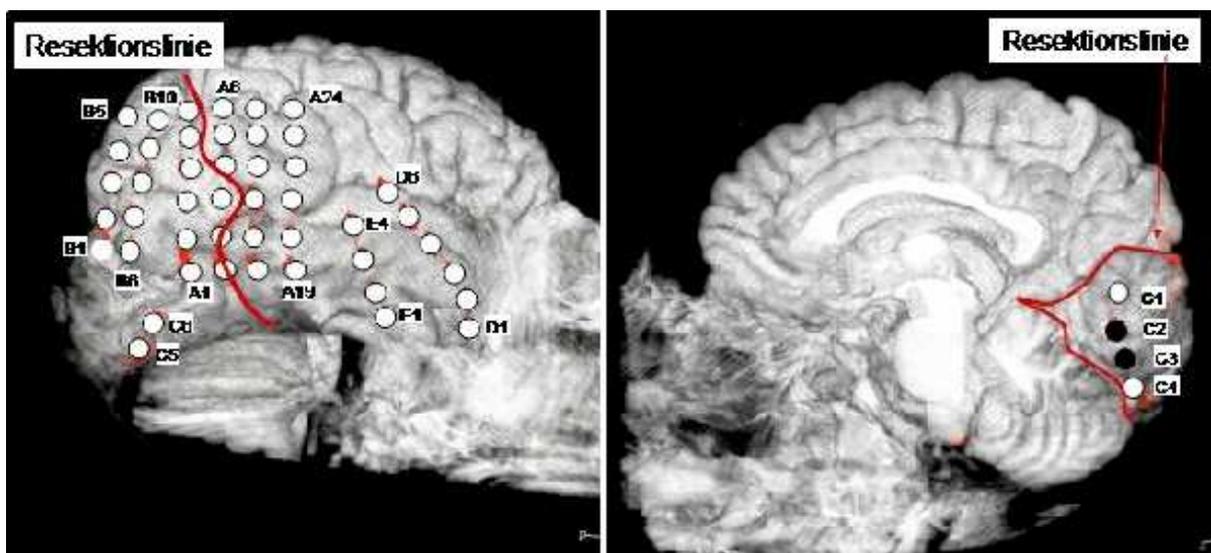
Klinisch neurologisch bestanden eine Hemianopsie links, ein verminderter optokinetischer Reflex nach links, eine sakkadierte Blickfolge nach rechts sowie eine Gesichtsasymmetrie zu Ungunsten links.

Ein anfangs durchgeführtes kraniales MRT ergab den Verdacht auf ein Hämangiom rechts occipital.

In der kontinuierlichen Video-EEG-Ableitung mittels Oberflächen- und Sphenoidalelektroden zeigten sich dagegen interiktal epilepsietypische Potentiale rechts temporal und links mesiotemporal sowie eine Funktionsstörung links temporal. Bei den insgesamt vier registrierten Anfällen stellte sich ein links mesiotemporales Anfallsmuster dar.

Ein FDG-PET zeigte einen Hypometabolismus rechts occipital, eine iktales Perfusions-SPECT-Untersuchung zeigte eine Hyperperfusion links parietooccipital sowie links striatal.

Aufgrund der fehlenden Konkordanz der Befunde von MRT, PET, SPECT und Video-EEG-Monitoring war es notwendig, vor einer epilepsiechirurgischen Behandlung ein invasives Monitoring durchzuführen. Hiermit sollte geklärt werden, ob die Anfälle rechts occipital begannen und sich nach links mesiotemporal ausbreiteten. Dieses erfolgte mit subduralen Platten- und Streifenelektroden rechts occipital und bitemporal unter kontinuierlicher Video-EEG-Kontrolle (siehe Abb. 35 und 36).

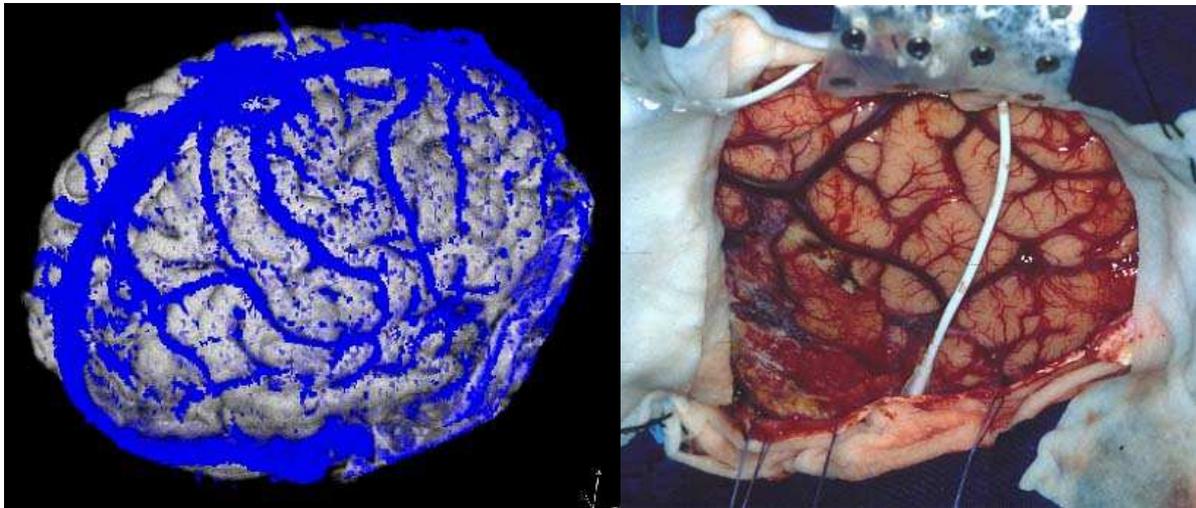


**Abb. 35:** 3D-Rekonstruktion der rechten Hirnhälfte der Patientin. Die weißen Kreise zeigen die Platzierung der einzelnen Elektroden. Die rote Linie kennzeichnet die geplante Resektionslinie.

Die Ergebnisse der invasiven EEG-Ableitungen sowie der kortikalen Stimulation untermauerten schließlich den Verdacht eines occipitalen Anfallsfokus im Bereich der vorbekannten Sturge-Weber-Malformation.

Mithilfe der Ergebnisse des invasiven Monitorings konnte im Jahre 2001 eine rechtsseitige Occipitallappenresektion bei der Patientin durchgeführt werden.

Vor der Operation wurde die Patientin nochmals ausführlich über den durch den Eingriff bedingten Verlust der Sehfähigkeit nach links zentral aufgeklärt, den sie bereit war in Kauf zu nehmen. Seit dem epilepsiechirurgischen Eingriff ist die Patientin unter noch bestehender niedrig dosierter Medikation anfallsfrei.



*Abb. 36: Links: 3D-Venenrekonstruktion, rechts: intraoperativer Situs; oben in der Mitte Gitterelektrode und oben links Streifenelektrode erkennbar*

### 7.2.5 Extratemporale Epilepsie mit Tiefenelektroden

Diese Fallbeschreibung stellt ein Beispiel einer extratemporalen Epilepsie mit dem Einsatz von Tiefenelektroden dar. Bei dem Patienten handelt es sich um einen damals 43-jährigen Greenkeeper, der seit dem 15. Lebensjahr an epigastrischen Auren, automotorischen Anfällen, Versivanfällen nach links, generalisiert tonisch-klonischen Anfällen und dialeptischen Anfällen litt. Die Frequenz betrug 3 Anfälle pro Monat. In der Vorgeschichte bestand eine Meningitis im Säuglingsalter. Weiterhin kam es im Alter von 22 Jahren zu einem schweren Schädelhirntrauma nach Autounfall mit Kontusion des rechten Gyrus frontalis superior und medius.

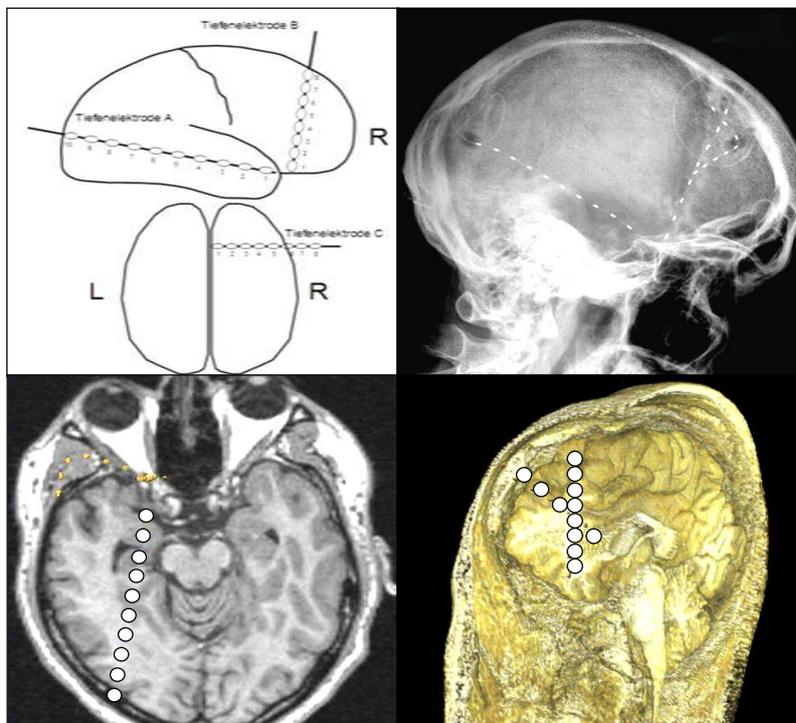
Der neurologische Untersuchungsbefund war bis auf intermittierende Parästhesien beider Hände unauffällig.

Im kraniellen MRT waren der alte Kontusionsdefekt im Bereich des rechten Frontallappens sowie eine mesiale temporale Sklerose rechts zu sehen.

In der kontinuierlichen Video-EEG-Ableitung mit Oberflächen- und Sphenoidalelektroden zeigten sich interiktale Spikes rechts anterior temporal und rechts mesiotemporal. Es konnten insgesamt vier automotorische Anfälle aufgezeichnet werden, welche auf ein Anfallsmuster rechts temporal hindeuteten.

Nach diesen Ergebnissen sprachen die Befunde für eine fokale Epilepsie rechts, jedoch war für die Durchführung einer epilepsiechirurgischen Behandlung eine zusätzlich invasive Ableitung notwendig. Dabei musste geklärt werden, ob die Anfallsursprungszone rechts frontal oder rechts temporal lag.

Diese wurde nachfolgend aufgrund weiterhin unveränderter Anfallssituation mit Hilfe von drei stereotaktisch implantierten temporalen und frontalen Tiefenelektroden durchgeführt (siehe Abb. 37). Hierbei zeigten sich unter kontinuierlicher Video- und EEG-Ableitung interiktale Spikes temporal rechts und frontal rechts. Insgesamt konnten 54 Anfälle aufgezeichnet werden, wobei letztendlich alle Ergebnisse auf einen Anfallsursprung rechts temporal und zusätzlich rechts frontal hindeuteten.



**Abb. 37:** Oben links: Schema der Elektrodenpositionierung; oben rechts: sagittales Röntgenbild des Schädels zur Kontrolle der Elektrodenlage; unten links: axiales MRT, weiße Punkte stellen Elektrodenposition im Temporallappen dar; unten rechts: 3D-Re-konstruktion der rechten Hemisphäre mit Ansicht von links vorne mit markierter Lage der Tiefenelektroden B und C im Bereich des Frontallappens

Bei einem subklinischen Anfallsmuster gelang nach EEG-Anfallsbeginn und bei einem automotorischen Anfall mit vorausgegangener Aura nach EEG-Beginn die Injektion eines SPECT-Tracers. Die Auswertung des subklinischen Anfallsmusters war technisch bedingt schwer beurteilbar, in der zweiten SPECT-Untersuchung zeigte sich eine Hyperperfusion rechts temporal und rechts frontal.

Insgesamt sprachen alle Befunde für eine epileptogene Zone rechts temporal und rechts frontal. Ein epilepsiechirurgischer Eingriff mit einer kombinierten Teilresektion rechts frontal und temporal konnte im Jahre 2004 erfolgreich durchgeführt werden. Auch bei diesem Patienten besteht seit der Resektion komplette Anfallsfreiheit.

## 8 Diskussion

### 8.1 Grundlegende Betrachtungen zu Datenerhebung und Studiendesign

Grundstein für die Erhebung der Daten und Ergebnisse dieser Studie war die Erstellung einer umfassenden epilepsiechirurgischen Datenbank, in welche detaillierte Informationen zu den Patienten, deren Epilepsieerkrankung, dem diagnostischen und therapeutischen Vorgehen sowie dem aktuellen Anfallsstatus integriert wurden. Hierfür wurden alleine für die 192 in diese Studie eingeschlossenen Patienten 9600 einzelne Datensätze eingegeben.

Trotz der großen Sorgfalt bei der Dateneingabe wurden zur Vermeidung von Fehleingaben und fachlichen Fehlern mehrfach Kontrollen durch verschiedene mit dieser Studie vertrauten und erfahrenen medizinischen Fachpersonen durchgeführt.

Eine Einschränkung dieser Studie liegt in dem retrospektiven Studiendesign. Deshalb wurde versucht, diesen Nachteil durch zahlreiche persönliche Erhebungen des aktuellen Anfallsstatus in insgesamt 143 persönlichen, überwiegend telefonisch geführten, Gesprächen mit den Patienten zu minimieren. Diese Gespräche wurden zusätzlich genutzt, um aus den vorhandenen Daten unklar hervorgehende Details zu erörtern. Ein geringer Teil der Patienten, welche von Beginn des Jahres 2005 bis Ende des Jahres 2006 operiert wurden, konnte dagegen bis zum Ende des Jahres 2008 prospektiv verfolgt werden.

### 8.2 Anteil nicht-läsioneller Fälle im Gesamtpatientenkollektiv

Von unserem Gesamtpatientenkollektiv mit 192 operierten Patienten zeigten insgesamt 10,4% (n=20) keine oder nur unspezifische Läsionen in der Magnetresonanztomographie. Die Zahlen anderer epilepsiechirurgischer Serien zeigen insgesamt eine deutliche Varianz<sup>2,13,26,60,72,120,131</sup> mit z.B. 16,4% bei Jayakar et al.<sup>60</sup>, 14,0% bei Alarcon et al.<sup>2</sup> oder 10,0% bei Blume et al.<sup>13</sup>. Die Gründe für die teils etwas höheren Zahlen nicht-läsioneller Fälle anderer Zentren liegen vermutlich einerseits in den strikten Einschlusskriterien unserer Studie, wodurch selbst diskrete fokale Veränderungen im kraniellen MRT, vor allem bei temporalen Fällen, wie geringe Atrophien oder unsichere Sklerose-Zeichen, als Läsion gewertet wurden. Andererseits trug vermutlich die hochauflösende MRT-Bildgebung, welche bei allen Patienten dieser Studie eingesetzt wurde, mit Verwendung eines 1,5 Tesla MRT-Geräts, in den späteren Jahren sogar eines 3 Tesla MRT-Geräts, zur Detektion diskreter, ansonsten verborgen gebliebener Läsionen bei.

### **8.3 Anfallskontrolle des läsionellen und nicht-läsionellen Kollektivs**

Die Einteilung der postoperativen Anfallskontrolle der Patienten unserer Studie erfolgte nach der Klassifikation nach Engel<sup>38</sup> sowie nach der Klassifikation der ILAE (International League Against Epilepsy) nach Wieser/Lüders<sup>146</sup>. Die Gegenüberstellung der beiden Klassifikationen innerhalb unseres Gesamtpatientenkollektivs erbrachte mit 63,0% komplett anfallsfreien Patienten nach Engel (Klasse IA) gegenüber 65,6% kompletter Anfallsfreiheit nach Wieser/Lüders (Klasse 1), sowie mit 87,0% Patienten mit gutem postoperativem Ergebnis nach Engel (Klasse I+II) gegenüber 80,2% mit guter postoperativer Anfallskontrolle nach Wieser/Lüders (Klasse 1-3) insgesamt ein vergleichbares Bild des postoperativem Anfallsstatus unserer Patienten. Es wurde allerdings auch deutlich, dass die Aussagekraft eines direkten zahlenmäßigen Vergleichs aufgrund des unterschiedlichen Aufbaus der beiden Systeme insgesamt nur eingeschränkt zu bewerten ist.

Aufgrund der breiteren internationalen Anwendung vollzogen wir alle weiteren Beobachtungen dieser Arbeit mit der Klassifikation nach Engel<sup>38</sup>.

Die Hauptintention dieser Studie lag in dem Vergleich der postoperativen Anfallskontrolle läsioneller und nicht-läsioneller Patienten.

Zur Auswertung der Daten verglichen wir die prozentualen Häufigkeiten von Anfallsfreiheit (Engel I) und gutem postoperativem Ergebnis (Engel I-II) des läsionellen und nicht-läsionellen Kollektivs von Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 1 Jahr.

Wie in aktuellen anderen Studien ebenfalls üblich, bezeichneten wir eine Einteilung in die Engel-Klasse I als „anfallsfrei“, eine Einteilung in die Engel-Klassen I-II als „gutes postoperatives Ergebnis“<sup>2,4,120</sup>.

Mit den Ergebnissen unserer Studie konnten wir zeigen, dass ein großer Anteil der Patienten ohne nachgewiesene Läsion in der Magnetresonanztomographie von einer epilepsiechirurgischen Operation profitiert. Im direkten Vergleich erreichten die Patienten mit MRT-Läsion jedoch trotz allem insgesamt einen besseren postoperativen Anfallsstatus. So ergab sich mit 79,7% Anfallsfreiheit (Engel I) der läsionellen und 55% Anfallsfreiheit der nicht-läsionellen Gruppe ein signifikanter Unterschied ( $p=0,013$ ) zugunsten des läsionellen Kollektivs. Auch ein gutes postoperatives Ergebnis (Engel I-II) trat signifikant häufiger ( $p=0,002$ ) mit 89,5% im läsionellen Patientenkollektiv gegenüber 65,0% im nicht-läsionellen Patientenkollektiv auf. In der multivariaten Analyse mittels binärer logistischer Regression konnte das Vorliegen einer MRT-Läsion als unabhängiger Einflussfaktor auf die Häufigkeit

von Anfallsfreiheit ( $p=0,034$ ) sowie guter postoperativer Anfallskontrolle ( $p=0,009$ ) bestätigt werden. In dem Vergleich mit anderen epilepsiechirurgischen Serien berichteten viele der bisherigen Studien von überwiegend schlechteren und teilweise unbefriedigenden Ergebnissen der postoperativen Anfallskontrolle epilepsiechirurgischer Patienten ohne nachgewiesene MRT-Läsion. So waren in einer Studie mit ausschließlich frontalen Fällen nur 5 von 17 (29,4%) Patienten nach mindestens einem Jahr Nachbeobachtungszeit anfallsfrei, gegenüber 21 von 32 (66%) anfallsfreien Patienten der läsionellen Gruppe<sup>122</sup>. Eine andere Studie, welche das postoperative Outcome nach temporalen Resektionen untersuchte, berichtete ebenfalls von nur 29% (von 24) anfallsfreien Patienten des nicht-läsionellen Kollektivs im Vergleich zu 61% (von 111) Anfallsfreiheit der läsionellen Patientengruppe<sup>10</sup>. Eine weitere Studie von Blume et al.<sup>13</sup>, welche temporale Resektionen nicht-läsioneller Patienten beinhaltete, berichtete von 37% (26 von 70) anfallsfreien und 50,0% (35 von 70) Patienten mit gutem postoperativen Ergebnis. In der epilepsiechirurgischen Serie von Zentner et al.<sup>161</sup>, welche aus 60 extratemporalen Fällen bestand, ergab sich für nur 20% der 10 nicht-läsionellen Patienten Anfallsfreiheit und für 40% ein gutes postoperatives Ergebnis. Nach einer weiteren Studie von Jayakar et al.<sup>60</sup>, welche temporale und extratemporale nicht-läsionelle Fälle einschloss, wurden 44 von 101 (44%) Patienten anfallsfrei und bei 58% verbesserte sich die Anfallskontrolle zufriedenstellend. Andere Studien berichteten dagegen ebenfalls von guten Ergebnissen bei Patienten ohne nachgewiesene MRT-Läsion. In einer Studie mit 19 nicht-läsionellen Patienten, welche temporale und extratemporale Fälle einschloss, wurden 47,4% der 19 Patienten anfallsfrei und 73,7 % der Patienten zeigten ein zufriedenstellendes postoperatives Ergebnis<sup>2</sup>. Siegel et al.<sup>120</sup> berichteten in einer Studie mit 24 Patienten temporaler und extratemporaler Resektionen von sogar 83,0% Patienten mit zufriedenstellendem postoperativem Outcome, wovon 62,5% anfallsfrei wurden.

Im Vergleich mit Studien, welche ausschließlich den postoperativen Anfallsstatus von Patienten mit erkennbarer MRT-Läsion untersuchten, zeigten unsere Ergebnisse der läsionellen Patientengruppe mit 79,7% Anfallsfreiheit (Engel I) und 89,5 % Patienten mit gutem postoperativen Ergebnis (Engel I+II) insgesamt ebenfalls einen hohen Anteil anfallsfreier bzw. zufriedenstellend gebesserter Patienten<sup>18,38,48,109,125</sup>.

Gründe für die guten Ergebnisse der postoperativen Anfallskontrolle der nicht-läsionellen, wie auch der läsionellen Patienten unseres Kollektivs liegen vermutlich in unserem aggressiven Bestreben, unter Einsatz aller zur Verfügung stehenden diagnostischen Instrumente, wie unter anderem invasivem Video-EEG-Monitoring, iktalem SPECT, FDG-PET, intraoperativer kortikaler Stimulation sowie auch 3D-rekonstruierter Bilder, den

epileptogenen Fokus bestmöglich zu lokalisieren und einzugrenzen, um somit eine möglichst vollständige Fokusresektion gewährleisten zu können.

#### **8.4 Prädiktive Faktoren**

Prädiktive Faktoren für die postoperative Anfallskontrolle können einen sinnvollen Beitrag in der Auswahl des epilepsiechirurgischen Patientenguts leisten. Mit ihrer Hilfe ist es möglich, bestimmte präoperative Gegebenheiten der Patienten in die Entscheidungsfindung über den Nutzen eines epilepsiechirurgischen Eingriffs mit einzubeziehen sowie die Chancen des einzelnen Patienten auf Besserung des Anfallsstatus durch eine Operation einzuschätzen. Dies ist nicht zuletzt der Grund, weshalb sich seit den Anfängen der Epilepsiechirurgie unterschiedliche Forschungsgruppen mit der Suche nach solchen, die postoperative Anfallskontrolle beeinflussende, Faktoren beschäftigten<sup>4,30,43,47,55,56,59,85,92,102,125,139,158</sup>. Die Suche danach stellt jedoch insgesamt ein nicht einfaches Unterfangen dar, da verschiedene Nebenfaktoren Zusammenhänge verschleiern oder fälschlich hervorrufen können. Eine Methode um diesen Effekt zu minimieren, stellt die multivariate statistische Analyse dar. Mit ihrer Hilfe ist es möglich, unabhängig signifikante Einflussfaktoren, unter Einbeziehung bekannter zusätzlich einwirkender Nebenfaktoren, herauszufiltern. In vielen Studien scheitert dieses Verfahren jedoch an zu geringen Patientenzahlen, da die Wahrscheinlichkeit signifikante Zusammenhänge zu erkennen bzw. zu bestätigen mit steigender Stichprobengröße deutlich steigt. Nicht zuletzt aus diesem Grund zeigt sich innerhalb der verschiedenen Studien, auch bei Verwendung derartiger multivariater statistischer Verfahren, eine deutliche Varianz bezüglich gefundener Einflussfaktoren. Nichtsdestotrotz gibt es einige bekannte prädiktive Faktoren, wie beispielsweise die temporale Fokuslokalisation, welche in unterschiedlichen Studien einen Einfluss auf die postoperative Anfallskontrolle zeigen konnten<sup>87,90,100,140,148</sup>.

Auch in dieser Studie war es das Ziel, nach derartigen prädiktiven Faktoren für die postoperative Anfallskontrolle innerhalb unseres Patientenkollektivs zu suchen.

Hierfür untersuchten wir verschiedene Faktoren mit eventuellem Einfluss auf den postoperativen Verlauf des läsionellen, nicht-läsionellen sowie des Gesamtpatientenkollektivs. In einem ersten Schritt ermittelten wir dazu mit Hilfe univariater Testmethoden statistische Zusammenhänge für verschiedene Faktoren, um diese dann in einem zweiten Schritt in einer multivariaten Analyse, genauer mittels binärer logistischer Regression (forward selection,  $\alpha$ -Niveau=0,05), auf Unabhängigkeit von möglicherweise beeinflussenden Nebenfaktoren zu testen. Mit einer Gesamtzahl von 192 in diese Studie eingeschlossenen Patienten war es uns

möglich, eine solide multivariate Analyse durchzuführen, wobei es mit einer noch höheren Patientenzahl sicherlich möglich gewesen wäre, noch diskretere Einflüsse zu erkennen.

#### 8.4.1 Einfluss der Lokalisation des epileptogenen Fokus

Die Lokalisation des epileptogenen Fokus innerhalb des Temporallappens, speziell in den mesialen Anteilen, wird weitläufig als Prädiktor für ein besseres postoperatives Ergebnis angesehen und die Häufigkeit für Anfallsfreiheit der Patienten wird zwischen 65 und 90% angegeben<sup>1,24,27,87,90,100,121,124,140,148</sup>. Eine Studie von 1993 mit 47 temporal resezierten Patienten berichtete von 84% anfallsfreien Patienten und 89% Patienten mit zufriedenstellendem postoperativem Outcome<sup>1</sup>. In der Multicenter-Studie von Spencer et al. von 1996 wurden von insgesamt 413 Patienten nach Amygdalohippokampektomie 68,8% und von 3579 Patienten nach anteriorer Temporallappenresektion 67,9% anfallsfrei<sup>124</sup>. Sindou et al. berichteten im Jahr 2006 in einem Kollektiv von 100 operierten Patienten mit mesialer Temporallappen-epilepsie von 85% anfallsfreien und 94% zufriedenstellend gebesserten Patienten<sup>121</sup>.

Die Ergebnisse unserer Erhebungen innerhalb der läsionellen Gruppe mit 79,1% Anfallsfreiheit (Gesamtkollektiv 78,7%) und 89,1% Patienten mit gutem postoperativem Ergebnis (Gesamtkollektiv 89,0%) stimmen mit diesen Daten überein.

Dagegen werden für temporale Resektionen ohne nachweisbare MRT-Läsion insgesamt schlechtere Ergebnisse berichtet<sup>72,131</sup>. In einer Serie von 17 Patienten mit Zustand nach anteriorer Temporallappenresektion von Sylaja et al. (2004) wurden beispielsweise nur 5 (41%) der Patienten anfallsfrei und 10 (58,8%) zeigten ein zufriedenstellendes postoperatives Ergebnis<sup>131</sup>. In einer weiteren Studie mit 31 temporalen nicht-läsionellen epilepsiechirurgischen Patienten ergab sich zu 54,8% Anfallsfreiheit und zu 64,5% eine gute postoperative Anfallskontrolle<sup>72</sup>.

Für die nicht-läsionellen temporalen Fälle unserer Studie zeigten sich insgesamt bessere Ergebnisse. 71,4% der Patienten wurden anfallsfrei und 85,7% erreichten eine zufriedenstellende Anfallskontrolle. Auch der Vergleich mit den temporalen resezierten Patienten unseres läsionellen Patientenkollektivs ergab keine signifikanten Unterschiede bezüglich Auftretens von Anfallsfreiheit ( $p=0,641$ ) oder gutem postoperativem Ergebnis ( $p=0,567$ ), wobei die statistische Aussagekraft aufgrund der nur 7 temporalen nicht-läsionellen Fällen als etwas eingeschränkt zu betrachten ist. Ähnlich gute Ergebnisse

berichteten Siegel et al.<sup>120</sup>, wobei bei 90% der 10 temporal resezierten Patienten ein zufriedenstellendes Ergebnis und bei 70% Anfallsfreiheit resultierte.

Die Ergebnisse der extratemporalen Epilepsiechirurgie werden, verglichen mit temporalen Fällen, als insgesamt schlechter angesehen und die Häufigkeit postoperativer Anfallsfreiheit in verschiedenen Studien mit etwa 50-70% angegeben<sup>24,38,77,87,90,140,148</sup>. Erstaunlicherweise zeigten sich innerhalb unseres läsionellen Patientenkollektivs vergleichbare Ergebnisse temporaler und extratemporaler Resektionen. So wurden von den 43 extratemporal operierten Patienten 81,4%, im Vergleich zu 79,1% der temporalen Fälle, anfallsfrei ( $p=0,830$ ) und bei 90,7% der extratemporal resezierten Patienten, im Vergleich zu 89,1% bei den temporalen Fällen, resultierte ein gutes postoperatives Ergebnis ( $p=1,0$ ). Die Erklärung liegt vermutlich auch hier in unserem forcierten, wenn notwendig auch mehrfachen Einsatz verschiedener diagnostischer Instrumente, insbesondere auch invasiver und nuklearmedizinischer Verfahren, zur möglichst exakten Fokuslokalisation.

In der Gruppe der extratemporalen nicht-läsionellen Patienten zeigten sich dagegen durchschnittlich weniger gute Ergebnisse. Hier wurden 46,2% der 13 extratemporalen Fälle anfallsfrei (Engel I) und bei 53,8% der Patienten resultierte eine zufriedenstellende Anfallskontrolle (Engel I-II). Andere Studien bestätigen ebenfalls insgesamt schlechtere postoperative Ergebnisse bei extratemporaler Fokuslokalisation nicht-läsioneller Epilepsie. In einer Studie von Blume et al. beispielsweise wurden von 24 extratemporalen Patienten ohne MRT-Läsion nur 6 (25%) anfallsfrei<sup>13</sup>. Eine andere Studie von Zentner et al.<sup>161</sup> berichtete von sogar nur 20% Anfallsfreiheit und 40% zufriedenstellender postoperativer Anfallskontrolle bei nicht-läsioneller extratemporaler Epilepsie. Ähnliche Ergebnisse wie in unserer Studie ergaben sich bei 57 nicht-läsionellen extratemporalen Fällen bei Lee et al., die von 43,8% anfallsfreien und 49,1% zufriedenstellend gebesserten Patienten berichteten<sup>72</sup>. Siegel et al. berichteten dagegen in einer Studie mit 14 frontalen Fällen von 57,1% Anfallsfreiheit und 79% gutem postoperativem Ergebnis.

Im statistischen Vergleich der extratemporalen nicht-läsionellen und läsionellen Fälle unserer Patienten zeigte sich eine bessere postoperative Anfallskontrolle des läsionellen Kollektivs mit einem signifikant häufigeren Auftreten von Anfallsfreiheit ( $p=0,027$ ) und gutem postoperativem Ergebnis ( $p=0,007$ ), während sich in der Gegenüberstellung der temporalen Fälle kein Unterschied nachweisen ließ ( $p_{\text{anfallsfrei}}=0,641$ ,  $p_{\text{gutes postoperatives Ergebnis}}=0,567$ ). Dadurch wird deutlich, dass vor allem die extratemporalen Fälle der Patienten mit MRT-Normalbefund für die verhältnismäßig schlechtere Anfallskontrolle der nicht-läsionellen Patienten unseres Kollektivs verantwortlich sind. Dies unterstreicht wiederum die

Notwendigkeit und unsere Empfehlung, gerade bei extratemporalen Fällen ohne Nachweis einer Läsion in der Magnetresonanztomographie, keine Zurückhaltung in dem Einsatz weiterführender diagnostischer Verfahren, wie invasiven Ableitungen und nuklearmedizinischen Methoden, zu zeigen, um eine möglichst exakte Fokuslokalisation und dadurch vollständige Resektion der epileptogenen Strukturen zu ermöglichen.

#### 8.4.2 Einfluss des invasiven Video-EEG-Monitoring

Als einen weiteren möglichen Einflussfaktor auf die postoperative Anfallskontrolle untersuchten wir die Anwendung präoperativer invasiver EEG-Ableitungen. Hierfür verglichen wir die postoperative Anfallskontrolle von Patienten mit und ohne Evaluation mittels intrakranieller Elektroden.

Im nicht-läsionellen Patientenkollektiv erhielten 15 der 20 Patienten invasive Ableitungen. Bei den übrigen 5 Patienten ohne invasives Monitoring bestand eine temporomesiale Epilepsie. Bei 3 Patienten war eine zweifache Implantation invasiver Elektroden notwendig. Bei den Patienten ohne invasivem Monitoring ergab sich bei 60% Anfallsfreiheit (Engel I) und bei 80% ein gutes postoperatives Ergebnis (Engel I-II), bei den invasiv abgeleiteten Patienten im Vergleich dazu bei 53,3% Anfallsfreiheit und bei 60% eine zufriedenstellende Anfallskontrolle. Im statistischen Vergleich der Anfallskontrolle der „invasiven“ und „nicht-invasiven“ Gruppe ergab sich weder ein signifikanter Unterschied im Auftreten von Anfallsfreiheit ( $p=1,0$ ), noch von guter postoperativer Anfallskontrolle ( $p=0,61$ ). Dies lässt vermuten, dass es bei temporo-mesialen Fällen möglich ist, auch bei fehlender MRT-Läsion, auch ohne den Einsatz invasiver Elektroden-Ableitungen erfolgreich zu operieren. Die relativ geringe Anzahl von insgesamt 5 Patienten ohne intrakranielle EEG-Ableitungen schränkt die Aussagekraft allerdings etwas ein.

Eine Studie von Blume et al.<sup>13</sup> berichtete dagegen in einer Serie 70 nicht-läsioneller Fälle von einem signifikant häufigerem Auftreten von Anfallsfreiheit (90%) bei den 18 Patienten ohne invasive Ableitungen gegenüber den 8 invasiv abgeleiteten Patienten (24%). Aus der Studie geht allerdings nicht hervor, ob es sich bei den Fällen ohne invasive Ableitungen um ausschließlich temporale bzw. temporomesiale Epilepsien handelte. Eine Studie mit 19 Patienten ohne MRT-Läsion, von welchen alle mit invasiven Elektroden untersucht wurden, zeigt mit 47,4% anfallsfreien und 73,7% deutlich in der Anfallsfrequenz gebesserten Patienten mit unseren Daten vergleichbare Ergebnisse<sup>2</sup>.

Im läsionellen Patientenkollektiv unserer epilepsiechirurgischen Serie erhielten 55 der 172 Patienten invasive Ableitungen. Bei insgesamt 4 Patienten war eine zweimalige Untersuchung mittels intrakranieller Elektroden notwendig. In der „invasiven“ Gruppe ergaben sich 74,5% anfallsfreie und 83,6% zufriedenstellend gebesserte Patienten, während in der „nicht-invasiven“ Gruppe 82,1% Patienten anfallsfrei und 92,3% Patienten zufriedenstellendes postoperatives Ergebnis erzielten. Der statistische Vergleich ergab auch hier keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Anfallskontrolle zwischen invasiv- und nicht-invasiv abgeleiteten Patienten ( $p_{\text{anfallsfrei}}=0,25$ ,  $p_{\text{gutes postoperatives Ergebnis}}=0,08$ ). Die Studie von Alarcon et al. mit 93 Patienten mit nachgewiesener MRT-Läsion berichtete von 47% Anfallsfreiheit und 67,6% deutlich gebesserter Anfallsfrequenz der Patienten mit invasiven Ableitungen gegenüber 33,3% anfallsfreien und 48,8% zufriedenstellend gebesserten Patienten des „nicht-invasiven“ Kollektivs und zeigte so insgesamt eine etwas schlechtere postoperative Anfallskontrolle, bestätigte aber ebenfalls ein statistisch vergleichbares Outcome der invasiv und nicht-invasiv evaluierten Patienten<sup>2</sup>. Während eine weitere Studie von Uijl et al. zu vergleichbaren Ergebnissen kommt<sup>139</sup>, zeigt sich in einer Meta-Analyse von Tonini et al. invasives Monitoring als negativer Prädiktor für das postoperative Outcome<sup>137</sup>. Zusammengefasst lässt sich anhand unserer Ergebnisse schließen, dass die Durchführung intrakranieller EEG-Ableitungen isoliert betrachtet, bei adäquater Indikationsstellung, weder bei läsionellen Fällen, noch bei Patienten ohne MRT-Läsion, einen Einfluss auf die postoperative Anfallskontrolle zu haben scheint.

#### **8.4.3 Einfluss von Risikofaktoren der Epilepsieerkrankung**

Die häufigsten bekannten Risikofaktoren für die Entwicklung einer ansonsten ungeklärten Epilepsieerkrankung stellen Fieberkrämpfe im Säuglingsalter, stattgehabte Schädelhirntraumen, Infektionen wie Meningitiden oder Enzephalitiden, perinatale Schädigungen sowie eine positive Familienanamnese für Epilepsie dar<sup>20,32,82</sup>.

Dementsprechend suchten wir nach bekannten Risikofaktoren für die Epilepsieerkrankungen innerhalb unseres Gesamtpatientenkollektivs und untersuchten deren Einfluss auf die postoperative Anfallskontrolle. Hierbei wurden morphologische Korrelate der Epilepsie, welche für sich die ätiologischen Erklärungen der Erkrankung bilden, wie Hippocampussklerose, gutartige Tumore, kortikale Dysplasien oder auch arteriovenöse Malformationen aus den Betrachtungen ausgeschlossen. Deren Einfluss auf das postoperative Ergebnis fand nachfolgend innerhalb der neuropathologischen Befunde Beachtung.

In unserem Kollektiv bestanden, übereinstimmend zu oben Erwähntem, mit absteigender Reihenfolge folgende Risikofaktoren: Fieberkrämpfe, Schädelhirntraumen, Meningitiden, Enzephalitiden, perinatale Schädigungen sowie positive Familienanamnesen.

In der statistischen Auswertung mittels univariater Verfahren zeigte sich für keinen der Faktoren ein signifikanter Vor- oder Nachteil bezüglich der postoperativen Anfallskontrolle. Ein diskreter Zusammenhang für das Auftreten von Anfallsfreiheit zeigte sich mit einem p-Wert von 0,08 lediglich bei der perinatalen Schädigung, weshalb diese in unser Modell der multivariaten Analyse mittels schrittweiser logistischer Regression als unabhängige Variable miteinbezogen wurde, wobei sich auch hier kein signifikanter Einfluss ergab ( $p=0,084$ ). Das Fehlen signifikanter Zusammenhänge könnte allerdings auch durch die teilweise geringen Fallzahlen der einzelnen Risikofaktoren bedingt sein.

Insgesamt beschäftigten sich bisher nur wenige andere Studien mit dem Zusammenhang von Risikofaktoren für die Entstehung der Epilepsieerkrankung und der Anfallskontrolle nach einem epilepsiechirurgischen Eingriff. Eine Studie mit 41 temporal resezierten Patienten fand einen positiven Einfluss von Fieberkrämpfen in der Vorgeschichte auf den späteren Anfallsstatus<sup>142</sup>. In einer Meta-Analyse von Tonini et al. werden Fieberkrämpfe in der Vorgeschichte ebenfalls als Prädiktor für eine gute postoperative Anfallskontrolle und ZNS-Infektionen, vereinbar mit unseren Ergebnissen, ohne Einfluss auf den postoperativen Anfallsstatus beschrieben<sup>137</sup>. Hennessy et al. berichteten dagegen von einer signifikant schlechteren Anfallskontrolle bei Patienten mit Hippocampussklerose und zusätzlicher perinataler Schädigung in der Vorgeschichte<sup>56</sup>.

Zusammenfassend eignet sich nach den Ergebnissen innerhalb unseres Gesamtpatientenkollektivs keiner der von uns untersuchten Risikofaktoren als prädiktiver Faktor für die postoperative Anfallskontrolle.

#### 8.4.4 Einfluss der neuropathologische Befunde

In verschiedenen bisherigen Studien wurde versucht, anhand den Ergebnissen der neuropathologischen Befunde die spätere Anfallskontrolle einschätzen zu können<sup>43,92,93,137,158</sup>. Auch in dieser Arbeit untersuchten wir den Einfluss der neuropathologischen Diagnosen auf den späteren Anfallsstatus der Patienten unseres Gesamtkollektivs.

Aus den 185 vorhandenen Befunden ergaben sich insgesamt 17 unterschiedliche Neuropathologien, von welchen die 10 häufigsten (alle mit einer Befundanzahl  $\geq 5$ ) auf einen Einfluss auf das postoperative Outcome hin von uns untersucht wurden. Folgende Pathologien

wurden somit in die Betrachtungen mit eingeschlossen: Hippocampussklerosen, unspezifische Gliosen/Astroglionen, kortikale Dysplasien, Cavernome, Normalbefunde, Gangliogliome, Astrozytome WHO Grad I-II, Dysembryoblastische neuroepitheliale Tumore, arteriovenöse Malformationen und Hamartome. Jede einzelne Neuropathologie wurde primär unter Anwendung univariater Analysen auf signifikante Zusammenhänge mit der späteren Anfallskontrolle der Patienten geprüft. Hierbei ergab sich, verglichen mit den sonstigen Neuropathologien, ein signifikant schlechteres Ergebnis bezüglich Häufigkeit von Anfallsfreiheit ( $p=0,002$ ) sowie zufriedenstellendem postoperativem Ergebnis ( $p=0,009$ ) bei dem Befund einer kortikalen Dysplasie. Auch die Überprüfung mittels binärer logistischer Regression in den multivariaten Analysen ergab einen unabhängigen negativen Einfluss der kortikalen Dysplasien auf die Häufigkeit von Anfallsfreiheit ( $p=0,003$ ) und gutem postoperativem Ergebnis ( $p=0,013$ ). Als zweiter Zusammenhang wurde in der univariaten Analyse ein signifikant häufigeres Auftreten von Anfallsfreiheit bei dem neuropathologischen Befund eines Cavernoms gefunden ( $p=0,049$ ). Auch dieses Ergebnis wurde in die multivariate Analyse miteinbezogen, wobei in diesem Fall kein unabhängiger Zusammenhang ( $p=0,119$ ) zwischen den Cavernomen und der postoperativen Anfallskontrolle bestätigt werden konnte. Weitere neuropathologische Befunde waren mit einem guten postoperativen Ergebnis (Engel I-II) verbunden, wie dysembryoblastische neuroepitheliale Tumore (100%), Gangliogliome (100%) sowie Hamartome (100%), zeigten jedoch, vermutlich aufgrund der jeweils nur geringen Fallzahlen, keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die postoperative Anfallsfrequenz.

Auch in anderen Studien bestätigten sich die kortikalen Dysplasien als negativer Prädiktor für die spätere Anfallskontrolle<sup>55,59,158</sup>. Als positiver Prädiktor für einen guten postoperativen Anfallsstatus zeigte sich dagegen in zwei Studien von Hennessy et al.<sup>55</sup> sowie Clusmann et al.<sup>27</sup> der Befund eines dysembryoblastischen neuroepithelialen Tumors, was sich tendenziell mit 100% zufriedenstellend gebesserten (Engel I-II) Patienten auch in unserer Studie bestätigen lässt. Eine weitere Studie mit 113 epilepsiechirurgischen Patienten unter 16 Jahren berichtete von einem überdurchschnittlich hohen Anteil anfallsfreier Patienten bei niedriggradigen neuroglialen Tumoren<sup>30</sup> und die Meta-Analyse von Tonini et al. bestätigte ebenfalls den Zusammenhang einer guten postoperativen Anfallskontrolle mit gutartigen hirneigenen Tumoren<sup>137</sup>. Auch in unserem Patientenkollektiv zeigten alle Formen gutartiger neoplastischer Läsionen ein hervorragendes postoperatives Outcome mit 80 bis 100% anfallsfreien Patienten.

Zusammenfassend ließ sich nach Durchführung der multivariaten Analyse der Befund einer kortikalen Dysplasie als einziger unabhängiger Prädiktor für eine durchschnittlich schlechtere postoperative Anfallskontrolle innerhalb der neuropathologischen Befunde bestätigen.

#### 8.4.5 Einfluss des Geschlechts

Im Rahmen unserer statistischen Erhebungen prüften wir auch, inwieweit Unterschiede in der postoperativen Anfallsfrequenz zwischen Frauen und Männern bestehen.

Nach Durchführung univariater Analysen konnten sich weder bei den läsionellen noch bei den nicht-läsionellen Fällen signifikante Unterschiede in der postoperativen Anfallsfrequenz nachweisen lassen. Im nicht-läsionellen Patientenkollektiv zeigte sich zwar bei den Frauen durchaus ein augenscheinlicher prozentualer Vorteil bezüglich Anfallsfreiheit (83,3% zu 42,9%) und gutem postoperativem Ergebnis (83,3% zu 57,1%), jedoch lässt sich dies vermutlich durch die geringe Anzahl von nur 6 Frauen erklären. Auch in der statistischen Auswertung ließ sich keine signifikante Abweichung nachweisen ( $p_{\text{anfallssfrei}}=0,157$ ,  $p_{\text{gutes postoperatives Ergebnis}}=0,354$ ).

Auch in der Studie von Sylaya et al., welche sich in einer Serie von 17 Patienten mit nicht-läsioneller Epilepsie unter anderem ebenfalls mit diesem Zusammenhang beschäftigte, zeigte sich kein statistischer Zusammenhang zwischen postoperativer Anfallskontrolle und Geschlecht<sup>131</sup>. Eine weitere Studie mit 193 Patienten, welche läsionelle und nicht-läsionelle Fälle operierter Patienten beinhaltete, fand ebenfalls keinen signifikanten Unterschied des postoperativen Anfallsstatus zwischen Frauen und Männern<sup>158</sup>. Daneben zeigten sich noch in weiteren epilepsiechirurgischen Serien vergleichbare Ergebnisse<sup>55,61,147</sup>.

Insgesamt konnte somit auch anhand unserer Ergebnisse ein Einfluss des Geschlechts auf die spätere postoperative Anfallskontrolle ausgeschlossen werden.

#### 8.4.6 Einfluss des Alters zum Zeitpunkt der Operation

Bei der Untersuchung des Einflusses des Alters der Patienten zum Zeitpunkt des resektiven Eingriffs auf die Anfallskontrolle haben wir, getrennt nach läsionellen und nicht-läsionellen Fällen, jeweils das Durchschnittsalter der Patienten mit kompletter Anfallsfreiheit (Engel IA), Anfallsfreiheit (Engel I) sowie gutem postoperativem Ergebnis (Engel I-II) dem

Durchschnittsalter der übrigen Patienten mit schlechterer postoperativer Anfallskontrolle gegenübergestellt.

Nach dem Vergleich der Altersdurchschnitte mittels univariater Analyse ergab sich weder im läsionellen, noch im nicht-läsionellen Kollektiv ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Kriterien kompletter Anfallsfreiheit, Anfallsfreiheit oder gutem postoperativem Ergebnis. Ein diskreter statistischer ( $p=0,151$ ) Unterschied zeigte sich lediglich im läsionellen Patientenkollektiv mit einem höheren Altersdurchschnitt von  $36,9\pm 12,0$  Jahren der Patienten mit zufriedenstellendem Ergebnis (Engel I-II) gegenüber durchschnittlich  $32,4\pm 9,7$  Jahren der Patienten mit unbefriedigendem operativem Ergebnis (Engel III-IV). Innerhalb des Gesamtpatientenkollektivs ließ sich dieser diskrete Unterschied jedoch nicht nachweisen ( $p=0,381$ ).

Unsere Ergebnisse werden durch verschiedene Forschungsgruppen bestätigt<sup>4,30,131,142,158</sup>, doch existieren auch einige Studien, welche einen Zusammenhang zwischen einer schlechteren postoperativen Anfallskontrolle und durchschnittlich höherem Lebensalter fanden<sup>55,61</sup>. Dies verdeutlicht wiederum die Komplexität der Erhebung prädiktiver Faktoren, bedingt durch die vorhandene Vielzahl zu berücksichtigender möglicher Einflüsse sowie die jeweils unterschiedlichen Voraussetzungen jeder epilepsiechirurgischen Serie.

Zusammenfassend können wir jedoch anhand der Erhebungen innerhalb unseres Patientenkollektivs das Alter zum Zeitpunkt des epilepsiechirurgischen Eingriffs als prädiktiven Faktor für die postoperative Anfallskontrolle ausschließen.

#### **8.4.7 Einfluss der Erkrankungsdauer**

In verschiedenen Studien wurde berichtet, dass durch eine längere Erkrankungsdauer bis zur Durchführung einer epilepsiechirurgischen Operation die Wahrscheinlichkeit einer späteren Wiederkehr der Anfälle steigt<sup>12,47,55</sup>. Hennessy et al. berichteten beispielsweise in einer Studie von 234 temporal resezierten Patienten von einer höheren Rate Anfallsfreiheit bei Patienten, welche kürzer an ihrer Erkrankung litten<sup>55</sup>. Einige andere Studien konnten dagegen keinen signifikanten Einfluss der Dauer der Erkrankung auf die postoperative Anfallskontrolle nachweisen<sup>4,30,158</sup>.

Zur Untersuchung dieses Zusammenhangs innerhalb unseres Patientenkollektivs verglichen wir, getrennt nach läsionellen und nicht-läsionellen Fällen, jeweils die durchschnittliche Dauer der Epilepsieerkrankung bis zur durchgeführten Operation bei den komplett anfallsfreien (Engel IA), anfallsfreien (Engel I) sowie zufriedenstellend gebesserten Patienten

(Engel I-II) mit der durchschnittlichen Erkrankungsdauer der übrigen Patienten mit schlechterem postoperativem Anfallsstatus.

Nach Durchführung der univariaten Analysen zeigte sich eine signifikant kürzere Erkrankungsdauer bei den komplett anfallsfreien Patienten (Engel IA) des läsionellen Kollektivs ( $p=0,021$ ) sowie des Gesamtkollektivs ( $p=0,025$ ) gegenüber den nicht komplett anfallsfreien Patienten. Auch die Überprüfung dieses Zusammenhangs innerhalb unseres multivariaten Modells mittels binärer logistischer Regression bestätigte einen unabhängigen Einfluss der Erkrankungsdauer auf die Wahrscheinlichkeit kompletter Anfallsfreiheit ( $p=0,042$ ) für unser Gesamtpatientenkollektiv.

Alle weiteren statistischen Berechnungen ergaben weder im läsionellen, noch innerhalb des nicht-läsionellen Patientenkollektivs zusätzliche signifikante Unterschiede bezüglich der Erkrankungsdauer.

Nach unseren Ergebnissen lässt sich somit ein unabhängiger signifikanter Zusammenhang zwischen einer kurzen Erkrankungsdauer und resultierender kompletter Anfallsfreiheit aufzeigen, was wiederum die Wichtigkeit einer möglichst schnellen Evaluierung und Therapiezuführung geeigneter epilepsiechirurgischer Kandidaten verdeutlicht.

## **8.5 Komplikationsverteilung**

Trotz dem mittlerweile routinemäßigen Vorgehen in der prächirurgischen Evaluation und dem großen Fortschritt im Bereich operativer Techniken der Epilepsiechirurgie sind die Risiken eines operativen Eingriffes nicht komplett auszuschalten. Die häufigsten Komplikationen, welche bei epilepsiechirurgischen Eingriffen auftreten können, sind neben den allgemeinen Operationsrisiken wie Nachblutung und Infektionen, vor allem meist passager auftretende neurologische Defizite<sup>49,141,151</sup>. In den meisten Fällen handelt es sich hierbei jedoch, je nach betroffenem Hirnareal, vor allem um vorübergehende Paresen, Sensibilitätsstörungen oder Aphasien. Schwerwiegendere Komplikationen, wie irreversible neurologische Störungen oder der Tod eines Patienten treten insgesamt nur sehr selten auf<sup>49,73,141,151</sup>.

Die innerhalb unseres Patientenkollektivs aufgetretenen Komplikationen unterteilten wir in reversible Komplikationen (transiente neurologische Ausfälle, postoperative Nachblutungen, Infektionen, Wundheilungsstörungen u.a.), irreversible neurologische Ausfälle (persistierende Hemiparesen und homonyme Hemianopsien) sowie in Todesfälle. Anschließend verglichen wir die Häufigkeiten aufgetretener Komplikationen zwischen läsionellem und nicht-läsionellem Patientenkollektiv.

Hierbei ergaben sich 20 (8,7%) reversible Komplikationen der läsionellen gegenüber 7 (15,8%) in der nicht-läsionellen Patientengruppe (für das Gesamtkollektiv 9,7%). Trotz prozentual höherem Anteil im nicht-läsionellen Kollektiv, ließ sich in der statistischen Auswertung mittels univariater Analyse hierfür kein signifikanter Unterschied ( $p=0,230$ ) nachweisen. Irreversible neurologische Störungen traten insgesamt 4-mal (für das Gesamtkollektiv 1,5%) und ausschließlich innerhalb des läsionellen Kollektivs (1,7%) auf. Ebenfalls innerhalb des läsionellen Patientenkollektivs kam es zu dem einzigen Todesfall nach Sinusvenenthrombose, was einer Gesamtmortalität innerhalb unserer epilepsiechirurgischen Serie von 0,4% entspricht.

Ähnliche Ergebnisse, bezogen auf unser Gesamtpatientenkollektiv, zeigt eine Multicenter-Studie mit 654 operierten Patienten von Rydenhag et al. mit 8,9% transienten sowie 3,1% langfristigen Komplikationen<sup>108</sup>. Eine weitere Studie von van Veelen et al. mit 338 Patienten berichtet von 4 % vorübergehenden und 1% irreversiblen Komplikationen<sup>141</sup>. In einer weiteren Serie von 215 temporal resezierten Patienten kam es zu 7% transienten und 1,4% irreversiblen neurologischen Defiziten<sup>110</sup>. Heller et al. berichteten in einer Studie mit 190 temporalen und extratemporalen epilepsiechirurgischen Patienten von 16 (8%) schwereren und 10 (5%) leichteren Komplikationen<sup>54</sup>. Dagegen kam es in einer epilepsiechirurgischen Serie mit 134 Patienten unter 17 Jahren von Kim et al. in 22% aller temporalen Resektionen zu Gesichtsfelddefekten und in 18% der extratemporalen Fälle zu überwiegend transienten Hemiparesen<sup>68</sup>. Ergebnisse für die Komplikationsverteilung bei epilepsiechirurgischen Patienten mit normalem MRT konnten wir in anderen Studien nicht finden.

Die Ergebnisse innerhalb unseres Gesamtpatientenkollektivs ergeben einen vergleichbaren Anteil reversibler Störungen, wohingegen der Anteil irreversibler Störungen insgesamt sehr gering ist. Der prozentual höhere Anteil reversibler neurologischer Störungen des nicht-läsionellen Patientenkollektiv gegenüber dem läsionellen Kollektiv lässt sich vermutlich durch den deutlich häufigeren Einsatz (75% bei den nicht-läsionellen gegenüber 32,0% bei den läsionellen Fällen) intrakraniell implantierter Elektroden erklären, welche in vielen Fällen für die vorübergehenden Störungen verantwortlich sind<sup>49,73</sup>. Das Ausbleiben irreversibler neurologischer Komplikationen bei den nicht-läsionellen Patienten zeigt dagegen, dass die Epilepsiechirurgie auch bei fehlender Läsion im MRT eine sichere Behandlungsoption für diese Patientengruppe darstellt.

Zusammengefasst konnten wir aufzeigen, dass epilepsiechirurgische Interventionen, trotz ihres invasiven Charakters, bei Verwendung aller zur Verfügung stehenden diagnostischen Mittel und moderner Operationstechniken, eine sichere und komplikationsarme

Therapieoption für Patienten mit fokaler Epilepsie darstellen und auch bei Patienten ohne präoperativ nachgewiesener MRT-Läsion kein signifikant erhöhtes Risiko besteht irreversible Schäden zu erleiden.

## **8.6 Beurteilung der Langzeitergebnisse des Kollektivs**

Bei allen Patienten dieser Studie bestand eine Nachbeobachtungszeit von mindestens einem Jahr. Neben dem Erheben des postoperativen Anfallsstatus im Gesamtüberblick war es für uns von Bedeutung zu untersuchen, ob sich die Anfallskontrolle im Verlauf verändert, bzw. inwieweit epilepsiechirurgische Patienten auch Jahre später nachhaltig durch einen resektiven Eingriff profitieren können. Zusätzlich wollten wir klären, ob für die Erhebung des postoperativen Anfallsstatus der Patienten eine Nachbeobachtungszeit von einem Jahr, wie dies bei unserem Patientenkollektiv der Fall war, ausreichend ist, um eine verlässliche Aussage über die Langzeiteffektivität epilepsiechirurgischer Eingriffe liefern zu können.

Hierfür untersuchten wir die prozentualen Anteile für Anfallsfreiheit (Engel I), gutem postoperativem Ergebnis (Engel I-II) und nicht zufriedenstellendem postoperativem Ergebnis (Engel III-IV) unseres Patientenkollektivs jeweils nach 1, 2, 5 und 8 Jahren.

In unserem Gesamtpatientenkollektiv konnten von ursprünglich 192 Patienten noch 162 (84,4%) Patienten über 2 Jahre, 100 (52,1%) Patienten über 5 Jahre und 44 (22,9%) Patienten länger als 8 Jahre nachbeobachtet werden.

Verglichen mit 77,1% anfallsfreien Patienten und 86,9% Patienten mit zufriedenstellender Anfallskontrolle nach einem Jahr Nachbeobachtungszeit, zeigte sich nach über 8 Jahren Nachbeobachtungszeit mit 81,8% anfallsfreien und 88,6% zufriedenstellend gebesserten Patienten (n=44) eine nach wie vor vergleichbare Verteilung der Anfallskontrolle. Auch innerhalb des nicht-läsionellen Kollektivs zeigte sich mit anfänglich 55% Anfallsfreiheit sowie 65% gutem postoperativem Ergebnis noch nach über 5 Jahren mit 57,1% Anfallsfreiheit und sogar 85,7% Patienten mit zufriedenstellender Anfallskontrolle keine Verschlechterung des anteiligen Anfallsstatus, wobei hier durch die geringe Anzahl von 20 Patienten die Aussagekraft sicherlich eingeschränkt zu betrachten ist.

Mit den Ergebnissen innerhalb unseres Gesamtkollektivs lässt sich schließen, dass der erhobene Anfallsstatus nach 1 Jahr bereits einen starken Hinweis auf den langfristigen Verlauf der Anfallskontrolle gibt. Weiterhin ließ sich zeigen, dass die Patienten langfristig

von den epilepsiechirurgischen Eingriffen profitieren. Einschränkend ist hier jedoch zu bedenken, dass durch die über die Jahre aus der Beobachtung heraus fallenden Patienten letztendlich unklar ist, inwieweit es sich bei den verbleibenden Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von über 8 Jahren um ein repräsentatives Kollektiv handelt. So wäre es beispielsweise denkbar, dass nur Patienten mit einem erfolgreichen operativen Ergebnis langfristig die Kontrolluntersuchungen wahrnehmen. Um dies auszuschließen, verglichen wir die durchschnittlichen Nachbeobachtungszeiten der Patienten mit Anfallsfreiheit sowie gutem postoperativem Ergebnis mit den Nachbeobachtungszeiten der Patienten mit jeweils schlechteren postoperativen Ergebnissen. Hierbei ergaben sich im Durchschnitt sowohl für die anfallsfreien, wie auch für die Patienten mit guter postoperativer Anfallskontrolle tatsächlich sogar niedrigere Nachbeobachtungszeiten im Vergleich zu den weniger profitierenden Patienten, wobei sich der Unterschied als nicht statistisch signifikant zeigte ( $p_{\text{anfallsfrei}}=0,186$ ,  $p_{\text{Engel I-II}}=0,550$ , Mann-Whitney U-Test).

Somit kann davon ausgegangen werden, dass die von uns erhobenen Daten den langfristigen Verlauf der Anfallskontrolle wirklichkeitsgetreu darstellen.

Verschiedene andere Studien konnten ebenfalls den Langzeiteffekt epilepsiechirurgischer Eingriffe nachweisen<sup>5,28,37,63,65</sup>. Jutila et al. beispielsweise, berichteten in einer Serie mit 140 temporal resezierten Patienten von 56% Anfallsfreiheit nach einem Jahr und noch 50% Anfallsfreiheit nach 9 Jahren postoperativ, womit sie zeigen konnten, dass die Anfallskontrolle nach einem Jahr postoperativ bereits hochprädiktiv für den Langzeitverlauf ist<sup>63</sup>. Eine weitere Studie über 154 Patienten von Elsharkawy et al.<sup>37</sup> bestätigte die Langzeiteffektivität nach extratemporalen Resektionen mit 54,5% anfallsfreien Patienten nach einem Jahr und 51,1% anfallsfreien Patienten nach über 14 Jahren, was auf einen hohen prädiktiven Wert der Anfallskontrolle 2 Jahre postoperativ schließen ließ. In einer weiteren Serie 399 temporaler epilepsiechirurgischer Patienten zeigte sich das 1-Jahres-Follow-up ebenfalls als reliabler Prädiktor für anhaltende Anfallsfreiheit (Engel I) für die ersten 10 postoperativen Jahre<sup>28</sup>. Mc Intosh et al. berichteten dagegen in einer Serie mit 325 temporal resezierten Patienten von einem geringer werdendem Anteil komplett anfallsfreier (Engel IA) Patienten (nach 2 Jahren 55,3%, nach 5 Jahren 47,7%, nach 10 Jahren 41%)<sup>83</sup>. Ebenfalls von einem geringer werdenden Anteil komplett anfallsfreier Patienten berichtete eine Studie mit 100 Patienten mit mesialer Temporallappenepilepsie mit einer initialen Rate von 73% komplett anfallsfreier Patienten und einem jährlichen kontinuierlichen Abfall bis auf nur noch 49% Anfallsfreiheit nach 10 Jahren<sup>132</sup>.

Übereinstimmend mit den Ergebnissen verschiedener oben genannter Studien<sup>5,28,37,63,65</sup> konnten wir einen nachhaltigen therapeutischen Effekt der durchgeführten epilepsiechirurgischen Eingriffe innerhalb unseres Patientenkollektivs nachweisen und der erhobenen Anfallskontrolle nach einem Jahr postoperativ einen hohen prädiktiven Wert für den Langzeitverlauf zusprechen.

## 9 Zusammenfassung

Die Darstellung einer cerebralen Läsion in der Magnetresonanztomographie gilt in der Epilepsiechirurgie als einer der wichtigsten Hinweise auf den Ursprung epileptogener Aktivität bei Patienten mit fokaler Epilepsie. Bei Fehlen einer solchen Läsion wird die Lokalisierung der epileptogenen Hirnregion zu einem anspruchsvollen Unterfangen. Dies spiegelt sich in verschiedenen Studien mit Berichten von insgesamt schlechteren und teilweise unzureichenden Ergebnissen nicht-läsioneller epilepsiechirurgischer Patienten wieder<sup>10,122,161</sup>. So wurde von einigen Studien sogar in Frage gestellt, ob es bei Patienten ohne nachweisbare Läsion im MRT überhaupt sinnvoll sei, eine Operation durchzuführen<sup>116</sup>.

Die Hauptintention dieser retrospektiven Studie lag in der Beantwortung dieser Frage. Hierfür untersuchten wir die Ergebnisse epilepsiechirurgischer Eingriffe bei den nicht-läsionellen Patienten unseres Kollektivs und verglichen diese mit den Ergebnissen der läsionellen Patienten. In diesem Rahmen versuchten wir zusätzlich prognostische Einflussfaktoren auf den postoperativen Anfallsstatus epilepsiechirurgischer Patienten zu finden, verglichen das Komplikationsrisiko der beiden Gruppen und untersuchten die Langzeiteffektivität der von uns durchgeführten epilepsiechirurgischen Interventionen. Zur Bestätigung der Unabhängigkeit gefundener signifikanter Zusammenhänge in den univariaten Analysen führten wir eine multivariate statistische Analyse mittels binärer logistischer Regression (forward selection) durch.

In diese Studie wurden 192 Patienten, welche von August 1994 bis einschließlich Dezember 2006 in der Neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München operiert wurden, aufgenommen. Bei 20 dieser Patienten war im Rahmen der präoperativen Diagnostik keine fokale Läsion in der kraniellen Magnetresonanztomographie erkennbar, bei den übrigen 172 Patienten fand sich dagegen eine umschriebene Läsion. Alle Patienten wurden mindestens ein Jahr nachbeobachtet. Innerhalb des läsionellen Kollektivs fanden sich 129 temporale und 43 extratemporale Fälle (davon 27 frontal), im läsionellen Kollektiv 7 temporale und 13 extratemporale Fälle (davon 11 frontal). Die Einteilung der erreichten postoperativen Anfallskontrolle der Patienten erfolgte primär nach den beiden gängigen Klassifikationen nach Engel und nach Wieser/Lüders. Mit Hilfe der operativen Ergebnisse unserer Patienten führten wir eine Gegenüberstellung der beiden Klassifikationen durch, welche insgesamt eine vergleichbare Verteilung durch beide Systeme ergab. Zur Durchführung der weiteren Beobachtungen entschieden wir uns aufgrund der größeren internationalen Anwendung für die Engel-Klassifikation.

Die Erhebung der postoperativen Anfallskontrolle des nicht-läsionellen Patientenkollektivs ergab mit 65% guten postoperativen Ergebnissen (Engel I-II) der Patienten und 55% Anfallsfreiheit (Engel I) insgesamt einen hohen Anteil deutlich gebesserter Patienten. Verglichen mit den Ergebnissen des läsionellen Kollektivs (79,7% Engel I, 89,5% Engel I-II) zeigte sich in der nicht-läsionellen Gruppe jedoch ein signifikant geringerer Anteil von Anfallsfreiheit ( $p=0,013$ ) und guter postoperativer Anfallskontrolle ( $p=0,002$ ).

Nachfolgend untersuchten wir den Einfluss verschiedener prä-, peri- und postoperativer Faktoren auf prognostischen Wert bezüglich des postoperativen Anfallsstatus innerhalb des läsionellen, des nicht-läsionellen sowie des Gesamtpatientenkollektivs. Dafür nahmen wir, neben dem Vorliegen einer MRT-Läsion, folgende Faktoren mittels Durchführung univariater statistischer Verfahren genauer unter Betracht: die Lokalisation des epileptogenen Fokus, die Durchführung invasiver Ableitungen, bekannte Risikofaktoren für die Epilepsieerkrankung, die neuropathologischen Befunde, das Geschlecht, das Alter bei Durchführung der Operation sowie die Erkrankungsdauer bis zur Durchführung des Eingriffs. Hier gefundene Faktoren mit statistischen Zusammenhängen mit einem  $p\text{-Wert} \leq 0,2$  wurden als unabhängige Variablen in multivariate Modelle eingeschlossen. Folgende Faktoren zeigten in den univariaten Analysen einen signifikanten ( $p < 0,05$ ) oder zumindest diskreten Zusammenhang ( $p \leq 0,2$ ) mit dem postoperativen Anfallsstatus: Vorliegen einer MRT-Läsion ( $p_{\text{Engel IA}}=0,024$   $p_{\text{Engel I}}=0,013$ ,  $p_{\text{Engel I-II}}=0,002$ ), kortikale Dysplasien ( $p_{\text{Engel I}}=0,002$ ,  $p_{\text{Engel I-II}}=0,009$ ), Cavernome ( $p_{\text{Engel I}}=0,049$ ), kurze Erkrankungsdauer bis zur Operation ( $p_{\text{Engel IA}}=0,021$ ), Normalbefund in der Histologie ( $p_{\text{Engel I}}=0,135$ ) und perinatale Schädigung ( $p_{\text{Engel I}}=0,08$ ).

In den sich anschließenden multivariaten Analysen erwies sich das Vorliegen einer Läsion im MRT als unabhängiger prognostischer Faktor für Anfallsfreiheit ( $p=0,034$ ) sowie ein gutes postoperatives Ergebnis ( $p=0,009$ ). Weiterhin bestätigte sich eine kurze Erkrankungsdauer bis zur Operation als prognostisch günstig für das Erreichen kompletter Anfallsfreiheit (Engel IA) ( $p=0,042$ ). Als unabhängiger negativer Prädiktor erwies sich dagegen der neuropathologische Befund einer kortikalen Dysplasie mit einer signifikant niedrigeren Wahrscheinlichkeit auf Anfallsfreiheit ( $p=0,003$ ) und eine zufriedenstellende Anfallskontrolle ( $p=0,013$ ). Alle weiteren Merkmale zeigten keinen unabhängigen Einfluss auf die Anfallskontrolle und konnten so als prädiktive Faktoren ausgeschlossen werden.

Für den Vergleich der Komplikationen unterteilten wir diese in reversible Komplikationen, irreversible neurologische Störungen und Todesfälle. Bezüglich des Auftretens reversibler Komplikationen zeigte sich kein signifikant nachweisbarer Unterschied zwischen dem läsionellen (9,7%) und nicht-läsionellen Patientenkollektiv (15,8%) ( $p=0,230$ ).

Die Häufigkeit irreversibler neurologischer Störungen lag bei 1,5% (n=4) die Mortalitätsrate bei 0,4% (n=1). Innerhalb des nicht-läsionellen Patientenkollektivs kam es zu keinerlei irreversiblen Komplikationen oder Todesfällen.

In der Untersuchung des Langzeitverlaufs der Anfallskontrolle des Gesamtpatientenkollektivs zeigte sich, verglichen mit dem Anfallsstatus ein Jahr nach der Operation (77,1% Engel I, 86,9% Engel I-II), ein unveränderter Anteil anfallsfreier und zufriedenstellend gebesserter Patienten nach über 8 Jahren Nachbeobachtungszeit (81,8% Engel I, 88,6% Engel I-II). Auch in der isolierten Beobachtung der Langzeitanfallskontrolle des nicht-läsionellen Patientenkollektivs zeigte sich keine Verschlechterung des Anfallsstatus mit der Zeit.

Zusammenfassend konnte diese Studie zeigen, dass es sich lohnt, auch Patienten ohne darstellbare Läsion in der Magnetresonanztomographie einer epilepsiechirurgischen Operation zu unterziehen. Der Großteil dieser Patienten konnte, bei geringem operativem Risiko, von den Eingriffen nachhaltig profitieren. Weiterhin zeigte sich in dieser Studie mittels multivariater Analyse ein positiver Einfluss einer kurzen Erkrankungsdauer auf die spätere Anfallskontrolle sowie ein durchschnittlich deutlich schlechteres postoperatives Ergebnis für Patienten mit kortikaler Dysplasie. Dagegen ließ sich bei Patienten mit nachweisbarer Läsion im kraniellen MRT eine signifikant bessere Anfallskontrolle nachweisen. Dies demonstriert die Komplexität von Fällen nicht-läsioneller fokaler Epilepsie und verdeutlicht, dass in Zukunft weitere Anstrengungen unternommen werden sollten, eine noch präzisere Eingrenzung des epileptogenen Fokus zu ermöglichen und somit einem noch größeren Anteil dieser Patientengruppe erfolgreich und nachhaltig helfen zu können. Durch die Entwicklung immer sensiblerer moderner Untersuchungsverfahren und der Verbesserung etablierter diagnostischer Instrumente, wie beispielsweise in Form des 3-Tesla-MRT-Geräts, sollte es in Zukunft möglich sein den Anteil so genannter nicht-läsioneller Patienten weiter deutlich zu senken und die operativen Ergebnisse weiter zu verbessern.

## 10 Literaturverzeichnis

1. Abou-Khalil B, Andermann E, Andermann F, Olivier A, Quesney LF. Temporal lobe epilepsy after prolonged febrile convulsions: excellent outcome after surgical treatment. *Epilepsia* 1993;**34**(5):878-83.
2. Alarcon G, Valentin A, Watt C, et al. Is it worth pursuing surgery for epilepsy in patients with normal neuroimaging? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;**77**(4):474-80.
3. Almeida AN, Martinez V, Feindel W. The first case of invasive EEG monitoring for the surgical treatment of epilepsy: historical significance and context. *Epilepsia* 2005;**46**(7):1082-5.
4. Armon C, Radtke RA, Friedman AH, Dawson DV. Predictors of outcome of epilepsy surgery: multivariate analysis with validation. *Epilepsia* 1996;**37**(9):814-21.
5. Asztely F, Ekstedt G, Rydenhag B, Malmgren K. Long term follow-up of the first 70 operated adults in the Goteborg Epilepsy Surgery Series with respect to seizures, psychosocial outcome and use of antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;**78**(6):605-9.
6. Awad IA, Rosenfeld J, Ahl J, Hahn JF, Luders H. Intractable epilepsy and structural lesions of the brain: mapping, resection strategies, and seizure outcome. *Epilepsia* 1991;**32**(2):179-86.
7. Bartolomei F, Gavaret M, Badier JM, Marquis P, Chauvel P. [EEG and video-EEG explorations in refractory partial epilepsy]. *Rev Neurol (Paris)* 2004;**160 Spec No 1**:S81-90.
8. Behrens E, Zentner J, van Roost. Subdural and depth electrodes in the presurgical evaluation of epilepsy. *Acta Neurochirurgica* 1994;**128**:84 - 187.
9. Ben-Menachem E, Manon-Espaillat R, Ristanovic R, et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 1. A controlled study of effect on seizures. First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Epilepsia* 1994;**35**(3):616-26.
10. Berkovic SF, McIntosh AM, Kalnins RM, et al. Preoperative MRI predicts outcome of temporal lobectomy: an actuarial analysis. *Neurology* 1995;**45**(7):1358-63.
11. Binnie CD, Rowan AJ, Overweg J, et al. Telemetric EEG and video monitoring in epilepsy. *Neurology* 1981;**31**(3):298-303.
12. Bjornaes H, Stabell KE, Heminghyt E, Roste GK, Bakke SJ. Resective surgery for intractable focal epilepsy in patients with low IQ: predictors for seizure control and outcome with respect to seizures and neuropsychological and psychosocial functioning. *Epilepsia* 2004;**45**(2):131-9.

13. Blume WT, Ganapathy GR, Munoz D, Lee DH. Indices of resective surgery effectiveness for intractable nonlesional focal epilepsy. *Epilepsia* 2004;**45**(1):46-53.
14. Bogensberger S, Boss N, Jäckle R, et al. Lexikon Medizin: [das grosse Nachschlagewerk für Ärzte, Apotheker, Patienten]. 3 ed. Köln: Naumann & Göbel, 2000.
15. Bourgeois BFD. General concepts of medical intractability. In: Lüders H, ed. *Epilepsy Surgery*. New York: Raven Press, 1991: 77 - 81.
16. Bronen RA. Epilepsy: the role of MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1992;**159**(6):1165-74.
17. Bruce DA, Bizzi JW. Surgical technique for the insertion of grids and strips for invasive monitoring in children with intractable epilepsy. *Childs Nerv Syst* 2000;**16**(10-11):724-30.
18. C. son Silander H, Blom S, Malmgren K, Rosen I, Uvebrant P. Surgical treatment for epilepsy: a retrospective Swedish multicenter study. *Acta Neurol Scand* 1997;**95**(6):321-30.
19. Campos MG. Epilepsy surgery in Latin America before the 19th century. In: Lüders H, ed. *Textbook of epilepsy surgery*. London: Informa Healthcare, 2008.
20. Cansu A, Serdaroglu A, Yuksel D, et al. Prevalence of some risk factors in children with epilepsy compared to their controls. *Seizure* 2007;**16**(4):338-44.
21. Carod-Artal FJ, Vazquez-Cabrera CB. [Neurological paleopathology in the pre-Columbine cultures of the coast and the Andean plateau (II). The history of cranial trepanations]. *Rev Neurol* 2004;**38**(9):886-94.
22. Cascino GD. Structural neuroimaging in partial epilepsy. Magnetic resonance imaging. *Neurosurg Clin N Am* 1995;**6**(3):455-64.
23. Cascino GD. Surgical Treatment for Extratemporal Epilepsy. *Curr Treat Options Neurol* 2004;**6**(3):257-262.
24. Centeno RS, Yacubian EM, Sakamoto AC, Ferraz AF, Junior HC, Cavalheiro S. Pre-surgical evaluation and surgical treatment in children with extratemporal epilepsy. *Childs Nerv Syst* 2006;**22**(8):945-959.
25. Challier E, Bellin MF, Grellet J. [MRI: overview, technique, interpretation]. *Prog Urol* 1994;**4**(5 Suppl 2):59-68.
26. Chapman K, Wyllie E, Najm I, et al. Seizure outcome after epilepsy surgery in patients with normal preoperative MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;**76**(5):710-3.
27. Clusmann H, Kral T, Fackeldey E, et al. Lesional mesial temporal lobe epilepsy and limited resections: prognostic factors and outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;**75**(11):1589-96.

28. Cohen-Gadol AA, Wilhelmi BG, Collignon F, et al. Long-term outcome of epilepsy surgery among 399 patients with nonlesional seizure foci including mesial temporal lobe sclerosis. *J Neurosurg* 2006;**104**(4):513-24.
29. Convers P, Bierme T, Ryvlin P, et al. Contribution of magnetic resonance imaging in 100 cases of refractory partial epilepsy with normal CT scans. *Rev Neurol (Paris)* 1990;**146**(5):330-7.
30. Cossu M, Lo Russo G, Francione S, et al. Epilepsy surgery in children: results and predictors of outcome on seizures. *Epilepsia* 2008;**49**(1):65-72.
31. Cukiert A, Buratini JA, Machado E, et al. Results of surgery in patients with refractory extratemporal epilepsy with normal or nonlocalizing magnetic resonance findings investigated with subdural grids. *Epilepsia* 2001;**42**(7):889-94.
32. Daoud AS, Batieha A, Bashtawi M, El-Shanti H. Risk factors for childhood epilepsy: a case-control study from Irbid, Jordan. *Seizure* 2003;**12**(3):171-4.
33. Diehl B, Luders HO. Temporal lobe epilepsy: when are invasive recordings needed? *Epilepsia* 2000;**41 Suppl 3**:S61-74.
34. Diehl B, Najm I, Mohamed A, et al. Fluid-attenuated inversion recovery: correlations of hippocampal cell densities with signal abnormalities. *Neurology* 2001;**57**(6):1029-32.
35. Duncan JS. Imaging and epilepsy. *Brain* 1997;**120 ( Pt 2)**:339-77.
36. Ebner A, Hermann S, Pohlmann-Eden B, Winkler PA. Epilepsy Surgery in Germany. In: Lüders H, Najm I, Bingaman W, eds. Textbook of Epilepsy Surgery. London: Informa Healthcare, 2008.
37. Elsharkawy AE, Behne F, Oppel F, et al. Long-term outcome of extratemporal epilepsy surgery among 154 adult patients. *J Neurosurg* 2008;**108**(4):676-86.
38. Engel J. Outcome with respect to epileptic seizures. Surgical treatment of the epilepsies. New York: Raven Press, 1987: 553-571.
39. Engel J, Henry TR, Risinger MW. The role of positron emission tomography in presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy. In: Lüders H, ed. Epilepsy surgery. New York: Raven Press, 1991: 231 - 241.
40. Flanigin HF, Hermann BP, King DW. The history of surgical treatment of epilepsy in North America prior to 1975. In: Lüders HO, ed. Epilepsy Surgery. New York: Raven Press, 1991: 19 - 33.
41. Freitas A, Fiore LA, Gronich G, Valente KD. The diagnostic value of short-term video-EEG monitoring in childhood epilepsy. *J Pediatr (Rio J)* 2003;**79**(3):259-64.
42. Froeschner EH. Two examples of ancient skull surgery. *J Neurosurg* 1992;**76**(3):550-2.

43. Gashlan M, Loy-English I, Ventureyra EC, Keene D. Predictors of seizure outcome following cortical resection in pediatric and adolescent patients with medically refractory epilepsy. *Childs Nerv Syst* 1999;**15**(1):45-50; discussion 50-1.
44. Glaser GH. Historical perspectives and Future Directions. In: E W, ed. *The treatment of Epilepsy: Principles and Practice*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993: 3 - 9.
45. Groch MW, Erwin WD. SPECT in the year 2000: basic principles. *J Nucl Med Technol* 2000;**28**(4):233-44.
46. Gueguen B, Soufflet C. [Continuous EEG video recording. A better approach to epilepsy]. *Rev Prat* 2003;**53**(14):1513-5.
47. Guldvog B, Loyning Y, Hauglie-Hanssen E, Flood S, Bjornaes H. Predictive factors for success in surgical treatment for partial epilepsy: a multivariate analysis. *Epilepsia* 1994;**35**(3):566-78.
48. Guldvog B, Loyning Y, Hauglie-Hanssen E, Flood S, Bjornaes H. Surgical treatment for partial epilepsy among Norwegian children and adolescents. *Epilepsia* 1994;**35**(3):554-65.
49. Hamer HM, Morris HH, Mascha EJ, et al. Complications of invasive video-EEG monitoring with subdural grid electrodes. *Neurology* 2002;**58**(1):97-103.
50. Harkness W. Temporal lobe epilepsy. *Childs Nerv Syst* 2006;**22**:936-944.
51. Hatton KW, McLarney JT, Pittman T, Fahy BG. Vagal nerve stimulation: overview and implications for anesthesiologists. *Anesth Analg* 2006;**103**(5):1241-9.
52. Heinz ER, Heinz TR, Radtke R, et al. Efficacy of MR vs CT in epilepsy. *AJR Am J Roentgenol* 1989;**152**(2):347-52.
53. Heitmann B. Representations of epilepsy as the Healing of the Possessed. In: Lüders H, ed. *Epilepsy Surgery*. New York: Raven Press, 1991.
54. Heller AC, Padilla RV, Mamelak AN. Complications of epilepsy surgery in the first 8 years after neurosurgical training. *Surg Neurol* 2008.
55. Hennessy MJ, Elwes RD, Honavar M, Rabe-Hesketh S, Binnie CD, Polkey CE. Predictors of outcome and pathological considerations in the surgical treatment of intractable epilepsy associated with temporal lobe lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;**70**(4):450-8.
56. Hennessy MJ, Elwes RD, Rabe-Hesketh S, Binnie CD, Polkey CE. Prognostic factors in the surgical treatment of medically intractable epilepsy associated with mesial temporal sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2001;**103**(6):344-50.
57. 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**(3):184-92.

58. Imhof H, Rand T, Trattning S, Kramer J. [Basics of MRI technique and MRI image interpretation]. *Orthopade* 1994;**23**(5):300-5.
59. Janszky J, Pannek HW, Fogarasi A, et al. Prognostic factors for surgery of neocortical temporal lobe epilepsy. *Seizure* 2006;**15**(2):125-32.
60. Jayakar P, Dunoyer C, Dean P, et al. Epilepsy surgery in patients with normal or nonfocal MRI scans: Integrative strategies offer long-term seizure relief. *Epilepsia* 2008;**49**(5):758-64.
61. Jeong SW, Lee SK, Hong KS, Kim KK, Chung CK, Kim H. Prognostic factors for the surgery for mesial temporal lobe epilepsy: longitudinal analysis. *Epilepsia* 2005;**46**(8):1273-9.
62. Jordan N. Dreidimensionale Visualisierung und anatomische Korrelation des superfiziellen zerebralen Venensystems-Eine Möglichkeit zur Verbesserung der Operationsplanung in der Mikroneurochirurgie. Dissertation: Ludwig-Maximilians-Universität München, 2004.
63. Jutila L, Immonen A, Mervaala E, et al. Long term outcome of temporal lobe epilepsy surgery: analyses of 140 consecutive patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;**73**(5):486-94.
64. Kaplan PW, Lesser RP. Focal cortical resection evaluation: noninvasive EEG. In: Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy: principles and practice*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993: 114 - 122.
65. Kelemen A, Barsi P, Eross L, et al. Long-term outcome after temporal lobe surgery--prediction of late worsening of seizure control. *Seizure* 2006;**15**(1):49-55.
66. Kilpatrick C, Cook M, Kaye A, Murphy M, Matkovic Z. Non-invasive investigations successfully select patients for temporal lobe surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;**63**(3):327-33.
67. Kim SK, Lee DS, Lee SK, et al. Diagnostic performance of [18F]FDG-PET and ictal [99mTc]-HMPAO SPECT in occipital lobe epilepsy. *Epilepsia* 2001;**42**(12):1531-40.
68. Kim SK, Wang KC, Hwang YS, et al. Epilepsy surgery in children: outcomes and complications. *J Neurosurg Pediatrics* 2008;**1**(4):277-83.
69. Klingler D, Tragner H. [Sleep deprivation as activating procedure in EEG of patients with and without epileptic seizures. I. Generalized paroxysmal discharges ]. *Wien Med Wochenschr* 1982;**132**(11):255-61.
70. Knowlton RC. The role of FDG-PET, ictal SPECT, and MEG in the epilepsy surgery evaluation. *Epilepsy Behav* 2006;**8**(1):91-101.
71. Krämer G. *Kleines Lexikon der Epileptologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2005.

72. 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**(4):525-32.
73. Lee WS, Lee JK, Lee SA, Kang JK, Ko TS. Complications and results of subdural grid electrode implantation in epilepsy surgery. *Surg Neurol* 2000;**54**(5):346-51.
74. Lenclos N, Oppenheim C, Dormont D, Hasboun D, Baulac M, Marsault C. [MRI of drug-resistant epilepsies: contribution of FLAIR sequence in a series of 150 patients]. *J Neuroradiol* 2000;**27**(3):164-72.
75. Lesser RP, Gordon B, Fischer R. Subdural grid electrodes in surgery of epilepsy. In: H L, ed. *Epilepsy surgery*. New York: Raven Press, 1991: 399 - 408.
76. Lorenzo NY, Parisi JE, Cascino GD, Jack CR, Jr., Marsh WR, Hirschorn KA. Intractable frontal lobe epilepsy: pathological and MRI features. *Epilepsy Res* 1995;**20**(2):171-8.
77. Lüders H, Awad I, Burgess R, Wyllie E, Van Ness P. Subdural electrodes in the presurgical evaluation for surgery of epilepsy. *Epilepsy Res Suppl* 1992;**5**:147-56.
78. Lüders H, Noachtar S. Atlas und Klassifikation der Elektroencephalographie - Einführung in die EEG-Auswertung. Wehr: CIBA-GEIGY-Verlag, 1994.
79. Lüders H, Noachtar S. Atlas und Video epileptischer Anfälle und Syndrome. Wehr: CIBA-GEIGY-Verlag, 1995.
80. Marino R, Jr., Gonzales-Portillo M. Preconquest Peruvian neurosurgeons: a study of Inca and pre-Columbian trephination and the art of medicine in ancient Peru. *Neurosurgery* 2000;**47**(4):940-50.
81. Matthes A, Schneble H. *Epilepsien*. Stuttgart: Georg Thieme-Verlag, 1999.
82. Matuja WB, Kilonzo G, Mbena P, et al. Risk factors for epilepsy in a rural area in Tanzania. A community-based case-control study. *Neuroepidemiology* 2001;**20**(4):242-7.
83. McIntosh AM, Kalnins RM, Mitchell LA, Fabinyi GC, Briellmann RS, Berkovic SF. Temporal lobectomy: long-term seizure outcome, late recurrence and risks for seizure recurrence. *Brain* 2004;**127**(Pt 9):2018-30.
84. McIntosh AM, Wilson SJ, Berkovic SF. Seizure outcome after temporal lobectomy: current research practice and findings. *Epilepsia* 2001;**42**(10):1288-307.
85. Mosewich RK, So EL, O'Brien TJ, et al. Factors predictive of the outcome of frontal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia* 2000;**41**(7):843-9.
86. Niedermeyer E. History of epileptology. In: Niedermeyer E, ed. *The epilepsies: diagnosis and management*. Baltimore, Munich: Urban & Schwarzenberg, 1990: 1 - 5.

87. Noachtar S, Hufnagel A, Winkler PA. Chirurgische Behandlung der Epilepsien. In: Brand T, Dichgans J, Diener J. Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. München: Kohlhammer, 1998: 204-226.
88. Noachtar S, Arnold S, Yousry TA, Bartenstein P, Werhahn KJ, Tatsch K. Ictal technetium-99m ethyl cysteinate dimer single-photon emission tomographic findings and propagation of epileptic seizure activity in patients with extratemporal epilepsies. *Eur J Nucl Med* 1998;**25**(2):166-72.
89. Noachtar S, Rosenow F, Arnold S, et al. [Semiologic classification of epileptic seizures]. *Nervenarzt* 1998;**69**(2):117-26.
90. Olivier A. Extratemporal resection, hemispherectomy, and corpus callosotomy. In: E W, ed. The treatment of epilepsy: principles and practice. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993: 1092-1105.
91. Olivier A. Extratemporal resection. In: Engel J, ed. Surgical treatment of the epilepsies. New York: Raven, 1993: 489–500.
92. Paolicchi JM, Jayakar P, Dean P, et al. Predictors of outcome in pediatric epilepsy surgery. *Neurology* 2000;**54**(3):642-7.
93. Park CK, Kim SK, Wang KC, et al. Surgical outcome and prognostic factors of pediatric epilepsy caused by cortical dysplasia. *Childs Nerv Syst* 2006;**22**(6):586-92.
94. Parker JA. Quantitative SPECT: basic theoretical considerations. *Semin Nucl Med* 1989;**19**(1):3-12.
95. Parra J, Iriarte J. [Value of the ictal video EEG recording in the presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy. Semiology and EEG patterns]. *Rev Neurol* 1999;**28**(9):898-908.
96. Phelps ME. PET: a biological imaging technique. *Neurochem Res* 1991;**16**(9):929-40.
97. Philips\_Medical\_Systems. Basic Principles of MR Imaging. Nederlande: Best, 1996.
98. Piotrowska N, Winkler PA. Otfried Foerster, the great neurologist and neurosurgeon from Breslau (Wroclaw): his influence on early neurosurgeons and legacy to present-day neurosurgery. *J Neurosurg* 2007;**107**(2):451-6.
99. Poeck H, Hacke W. Krankheiten mit anfallsartigen Symptomen. Neurologie. Heidelberg: Springer Verlag, 2006: 356-388.
100. Quesney LF. Extratemporal epilepsy: clinical presentation, pre-operative EEG localization and surgical outcome. *Acta Neurol Scand Suppl* 1992;**140**:81-94.
101. Quesney LF, Constain M, Rasmussen T, Olivier A, Palmimi A. Presurgical EEG investigation in frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Res Suppl* 1992;**5**:55-69.

102. Radhakrishnan K, So EL, Silbert PL, et al. Predictors of outcome of anterior temporal lobectomy for intractable epilepsy: a multivariate study. *Neurology* 1998;**51**(2):465-71.
103. Ramsay RE, Uthman BM, Augustinsson LE, et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 2. Safety, side effects, and tolerability. First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Epilepsia* 1994;**35**(3):627-36.
104. Reynolds EH. The clinical concept of epilepsy: an historical perspective. In: Trimble MR, Reynolds EH, eds. What is epilepsy? The clinical and scientific basis of epilepsy. London: Churchill Livingstone, 1986: 1 - 7.
105. Reynolds EH. Historical aspects. In: Trimble MR, Reynolds EH, eds. Epilepsy, Behaviour and Cognitive Function. London: John Wiley & Sons, 1988: 3 - 8.
106. Rowan AJ, Siegel M, Rosenbaum DH. Daytime intensive monitoring: comparison with prolonged intensive and ambulatory monitoring. *Neurology* 1987;**37**(3):481-4.
107. Rowe CC, Berkovic SF, Austin MC, McKay WJ, Bladin PF. Patterns of postictal cerebral blood flow in temporal lobe epilepsy: qualitative and quantitative analysis. *Neurology* 1991;**41**(7):1096-103.
108. Rydenhag B, Silander HC. Complications of epilepsy surgery after 654 procedures in Sweden, September 1990-1995: a multicenter study based on the Swedish National Epilepsy Surgery Register. *Neurosurgery* 2001;**49**(1):51-6; discussion 56-7.
109. Salanova V, Markand O, Worth R. Longitudinal follow-up in 145 patients with medically refractory temporal lobe epilepsy treated surgically between 1984 and 1995. *Epilepsia* 1999;**40**(10):1417-23.
110. Salanova V, Markand O, Worth R. Temporal lobe epilepsy surgery: outcome, complications, and late mortality rate in 215 patients. *Epilepsia* 2002;**43**(2):170-4.
111. Schachter SC. Therapeutic effects of vagus nerve stimulation in epilepsy and implications for sudden unexpected death in epilepsy. *Clin Auton Res* 2006;**16**(1):29-32.
112. Schachter SC, Saper CB. Vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 1998;**39**(7):677-86.
113. Schmidt D. Medical intractability in partial epilepsies. In: Lüders H, ed. Epilepsy Surgery. New York: Raven Press, 1991: 83 - 90.
114. Schneble H. Krankheit der ungezählten Namen. Bern: Hans Huber Verlag, 1987.
115. Schneble H. Heillos, heilig, heilbar - Geschichte der Epilepsie von den Anfängen bis heute. Berlin: de Gruyter-Verlag, 2003.
116. Scott CA, Fish DR, Smith SJ, et al. Presurgical evaluation of patients with epilepsy and normal MRI: role of scalp video-EEG telemetry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;**66**(1):69-71.

117. Semah F, Picot MC, Adam C, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 1998;**51**(5):1256-62.
118. Siegel A, Lewis P, Siegel AM. The value of interictal brain SPECT in epilepsy patients without mesial-temporal sclerosis. *Clin Nucl Med* 2002;**27**(10):716-20.
119. Siegel AM. Presurgical evaluation and surgical treatment of medically refractory epilepsy. *Neurosurg Rev* 2004;**27**(1):1-18; discussion 19-21.
120. Siegel AM, Jobst BC, Thadani VM, et al. Medically intractable, localization-related epilepsy with normal MRI: presurgical evaluation and surgical outcome in 43 patients. *Epilepsia* 2001;**42**(7):883-8.
121. Sindou M, Guenot M, Isnard J, Ryvlin P, Fischer C, Manguiere F. Temporo-mesial epilepsy surgery: outcome and complications in 100 consecutive adult patients. *Acta Neurochir (Wien)* 2006;**148**(1):39-45.
122. Smith JR, Lee MR, King DW, et al. Results of lesional vs. nonlesional frontal lobe epilepsy surgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 1997;**69**(1-4 Pt 2):202-9.
123. So EL. Integration of EEG, MRI, and SPECT in localizing the seizure focus for epilepsy surgery. *Epilepsia* 2000;**41 Suppl 3**:S48-54.
124. Spencer SS. Long-term outcome after epilepsy surgery. *Epilepsia* 1996;**37**(9):807-13.
125. Spencer SS, Berg AT, Vickrey BG, et al. Predicting long-term seizure outcome after resective epilepsy surgery: the multicenter study. *Neurology* 2005;**65**(6):912-8.
126. Spencer SS, Lee SA. Invasive EEG in neocortical epilepsy: seizure onset. *Adv Neurol* 2000;**84**:275-85.
127. Spencer SS, Spencer DD, Williamson PD, Mattson R. Combined depth and subdural electrode investigation in uncontrolled epilepsy. *Neurology* 1990;**40**(1):74-9.
128. Sperling MR, O'Connor MJ. Comparison of depth and subdural electrodes in recording temporal lobe seizures. *Neurology* 1989;**39**(11):1497-504.
129. Sperling MR, O'Connor MJ, Saykin AJ, et al. A noninvasive protocol for anterior temporal lobectomy. *Neurology* 1992;**42**(2):416-22.
130. Stefan H. Präoperative Diagnostik für die Epilepsiechirurgie. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1989.
131. 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**(7):803-8.
132. Tanriverdi T, Olivier A, Poulin N, Andermann F, Dubeau F. Long-term seizure outcome after mesial temporal lobe epilepsy surgery: cortical amygdalohippocampectomy versus selective amygdalohippocampectomy. *J Neurosurg* 2008;**108**(3):517-24.

133. Thadani VM, Williamson PD, Berger R, et al. Successful epilepsy surgery without intracranial EEG recording: criteria for patient selection. *Epilepsia* 1995;**36**(1):7-15.
134. Theodore WH. Neuroimaging in the evaluation of patients for focal resection. In: Wyllie E, ed. *The Treatment of Epilepsy*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993: 1039 - 1050.
135. Thompson PJ, Oxley J. Socioeconomic accompaniments of severe epilepsy. *Epilepsia* 1988;**29 Suppl 1**:S9-18.
136. Thorbecke R. [Occupational integration of patients with epilepsy]. *Rehabilitation (Stuttg)* 1987;**26**(1):20-7.
137. Tonini C, Beghi E, Berg AT, et al. Predictors of epilepsy surgery outcome: a meta-analysis. *Epilepsy Res* 2004;**62**(1):75-87.
138. Treig T. Interventionelle Neuropsychologie in der präoperativen Diagnostik. In: Stefan H, ed. *Präoperative Diagnostik für die Epilepsiechirurgie*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 1989: 87 - 100.
139. Uijl SG, Leijten FS, Arends JB, Parra J, van Huffelen AC, Moons KG. Prognosis after temporal lobe epilepsy surgery: The value of combining predictors. *Epilepsia* 2008.
140. Van Ness P. Surgical outcome for neocortical (extrahippocampal) focal epilepsy. In: Lüders H, ed. *Epilepsy surgery*. New York: Raven, 1992.
141. van Veelen CW, van Rijen PC, Debets RM, van Wijk-Leenaars PW, van Emde Boas W. [Dutch Collaborative Epilepsy Surgery Program: reduction of seizures, operative complications and tapering of medication in 338 patients, 1973-1998]. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2001;**145**(46):2223-8.
142. Villanueva V, Peral E, Albisua J, de Felipe J, Serratosa JM. [Prognostic factors in temporal lobe epilepsy surgery]. *Neurologia* 2004;**19**(3):92-8.
143. Vollmar C, Noachtar S, Winkler PA. Multimodal image processing in pre-surgical planning. In: H L, ed. *Textbook of epilepsy surgery*. London: Informa Healthcare, 2008.
144. Wada J. A new method for determination of the side of cerebral speech dominance. A preliminary report on the intracarotid injection of sodium Amytal in man. *Igaku to Seibutsu* 1949;**14**:221-222.
145. Wehrli FW. On the 2003 Nobel Prize in medicine or physiology awarded to Paul C. Lauterbur and Sir Peter Mansfield. *Magn Reson Med* 2004;**51**(1):1-3.
146. Wieser HG, Blume WT, Fish D, et al. ILAE Commission Report. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery. *Epilepsia* 2001;**42**(2):282-6.

147. Wieser HG, Ortega M, Friedman A, Yonekawa Y. Long-term seizure outcomes following amygdalohippocampectomy. *J Neurosurg* 2003;**98**(4):751-63.
148. Winkler PA. Epilepsiechirurgie. In: Steiger HJ, Reulen HJ, eds. Manual Neurochirurgie. Landsberg am Lech: Ecomed Medizin, 2006: 204 - 213.
149. Winkler PA. Epilepsiechirurgische Operationen am Temporallappen - Indikationen, Technik, Neuropsychologie. In: Prosiegel M, Paulig M, eds. Klinische Hirnanatomie. München: Pflaum-Verlag, 2002: 278 - 282.
150. Winkler PA, C. V, Krishnan KG, Pfluger T, Reulen HJ. Usefulness of 3D reconstructed images of the human cerebral cortex for localization of subdural electrodes in epilepsy surgery. *Epilepsy Research* 2000(41):169 - 178.
151. Winkler PA, Herzog C, Henkel A, et al. Noninvasive protocol for surgical treatment of focal epilepsies. *Nervenarzt* 1999;**70**(12):1088-93.
152. Winkler PA, Muacevic A, Holtmannspötter M, Weis S. Microanatomical landmarks of the temporomesial region (TMR) and their significance for epilepsy surgery. In: van Alphen A, ed. Neurological Surgery - Centennial Perspective. Bologna: Monduzzi-Ebitore, 1997: 1707 - 1710.
153. Wolf P. History of epilepsy surgery: Introducton. In: Lüders H0, Comair YG, eds. Epilepsy surgery. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 19-21.
154. Wolf P. The History of Surgical Treatment of Epilepsy in Europe. In: Lüders H, ed. Epilepsy Surgery. New York: Raven Press, 1991: 9 -17.
155. Wolf P, Mayer T, Specht U. Historischer Überblick, Epilepsie in Kunst und Literatur, gesundheitspolitische Aspekte. In: Wolf P, Mayer T, Specht U, eds. Praxisbuch Epilepsien. Stuttgart: Verlag W. Kohlhammer, 2003: 1 - 2.
156. Wyler AR. Subdural strip electrodes in surgery of epilepsy. In: Lüders H, ed. Epilepsy surgery. New York: Raven press, 1991: 395 - 398.
157. Wyllie E, Awad I. Intracranial EEG and localisation studies. In: Wyllie E, ed. The treatment of epilepsy: Principles and practices. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993: 1023 - 1038.
158. Yun CH, Lee SK, Lee SY, Kim KK, Jeong SW, Chung CK. Prognostic factors in neocortical epilepsy surgery: multivariate analysis. *Epilepsia* 2006;**47**(3):574-9.
159. Zabara J. Inhibition of experimental seizures in canines by repetitive vagal stimulation. *Epilepsia* 1992;**33**(6):1005-12.
160. Zentner J. Chirurgische Epilepsitherapie. In: Moskopp D, Wassmann H, eds. Neurochirurgie. Stuttgart: Schattauer, 1995: 682 - 690.
161. Zentner J, Hufnagel A, Ostertun B, et al. Surgical treatment of extratemporal epilepsy: clinical, radiologic, and histopathologic findings in 60 patients. *Epilepsia* 1996;**37**(11):1072-80.

162. Zumsteg D, Wieser HG. Presurgical evaluation: current role of invasive EEG. *Epilepsia* 2000;**41 Suppl 3**:S55-60.

## 11 Danksagung

Ich danke von ganzem Herzen meinen Eltern für die jahrelange Unterstützung meines Studiums und für die stets verständnisvolle Erziehung. In besonderer Weise möchte ich aber meinem kürzlich verstorbenen Vater für alles danken, was er für mich und meine Familie sein ganzes Leben lang aufopferungsvoll geleistet hat.

Ganz besonderer Dank gebührt meinem Doktorvater Prof. Dr. Peter A. Winkler für die immer vorhandene Wertschätzung und hervorragende Betreuung dieser Dissertation, wie man sie so nur selten findet. Trotz seiner eigenen enormen beruflichen Einbindung nahm er sich immer Zeit für die Besprechung und Bearbeitung wichtiger Fragen und war zu jeder Zeit ein freundschaftlicher und verständnisvoller Ansprechpartner. Im Speziellen möchte ich ihm noch für die Überlassung selbst angefertigter Illustrationen danken, die in dieser Arbeit zu sehen sind.

Großer Dank gilt Dr. Christian Erös für die engagierte Betreuung und Mitwirkung bei dieser Arbeit. Ohne seine technischen Fähigkeiten bei der Programmierung und Auswertung der Datenbank wäre diese Dissertation nicht möglich gewesen. Auch in allen anderen Bereichen der Arbeit konnte ich mich bei auftretenden Fragen stets an ihn wenden.

Besonders möchte ich mich auch bei Prof. Dr. Noachtar als Leiter der Epilepsie-Monitoring-Einheit der Neurologischen Klinik des Klinikums Großhadern für die Möglichkeit der Einsichtnahme in die Arztbriefe und Monitoring-Befunde der epilepsiechirurgischen Patienten bedanken.

Weiterhin möchte ich den Mitarbeitern des Neuropathologischen Institutes in Großhadern für die Kooperation zur Beschaffung der histologischen Befunde unserer Patienten danken.

Abschließend bedanke ich mich ganz besonders bei meiner Freundin Jessica für ihren stets verständnisvollen Rückhalt während meines Studiums und dieser Dissertation.

## 12 Lebenslauf

### Persönliche Informationen:

---

Vorname	Martin Christian Josef Aldo
Name	Sailer
Geburtsdatum	25.05.1981
Geburtsort	München
Eltern	Vater Josef Aldo Sailer, Dipl. Betriebswirt Mutter Rosa Christine Sailer, geb. Strasser, Kinderpflegerin
Geschwister	Christine Sailer, Abiturientin

### Schulbildung:

---

1988 - 1992	Grundschule Oselstraße in München
1992 - 2001	Max-Planck-Gymnasium in München (mathematisch-naturwissenschaftliches Gymnasium)
2001	Erwerb der Allgemeinen Hochschulreife (Durchschnittsnote 1,8)

### Zivildienst:

---

2001 - 2002	Ableistung des Zivildiensts in der Caritas-Sozialstation-Menzing in München
-------------	--

## Universitäre Ausbildung und Weiterbildung:

---

- 2002                    Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians- Universität München
- 2004                    Bestehen des 1. Abschnitts der Ärztlichen Prüfung mit „gut“  
( Durchschnittsnote 1,66 )
- 2005                    Beginn der Dissertation bei Prof. Dr. Peter A. Winkler mit dem Thema:  
*„Diagnose und epilepsiechirurgische Behandlung pharmakoresistenter fokaler Epilepsien als umfassendes Protokoll mit speziellem Hinblick auf Behandlungsergebnisse und prognostische Faktoren läsioneller und nicht-läsioneller Fälle“*  
(Neurochirurgische Klinik des Universitätsklinikums Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München)
- 2005 – 2007            Famulaturen in den Bereichen:  
Allgemeinchirurgie (Wolfartklinik in Gräfelfing, 2005)  
Neurochirurgie (Universitätsklinikum Großhadern, 2005)  
Herzchirurgie (Universitätsklinikum Großhadern, 2006)  
Innere Medizin (Nothilfe Universitätsklinikum Großhadern, 2007)
- 2007 – 2008            Praktisches Jahr mit den Tertialen:  
Orthopädie (Kantonspital St. Gallen, Schweiz)  
Chirurgie (Allgemeinchirurgie, Universitätsklinikum Großhadern)  
(Neurochirurgie, Universitätsklinikum Großhadern)  
Innere Medizin (Gastroenterologie, Universitätsklinikum Großhadern)  
(Kardiologie, Universitätsklinikum Großhadern)
- Mai 2009                Bestehen des 2. Abschnitts der Ärztlichen Prüfung mit „sehr gut“  
( Durchschnittsnote 1,5 )
- Juli 2009                Beginn der Tätigkeit als Assistenzarzt für die Weiterbildung Chirurgie  
an der Chirurgischen Klinik Dr. Rinecker in München