

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, Campus Großhadern
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. Marianne Dieterich

Analyse der Dauer epileptischer Anfälle mittels invasiver EEG-Ableitung

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

vorgelegt von

Magdalena Seethaler

aus Straubing

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Soheyl Noachtar

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dr. med. Berend Feddersen

PD Dr. Tobias A. Rupprecht

Mitbetreuung durch die promovierte Mitarbeiterin: PD Dr. med. Elisabeth Kaufmann

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard HICKEL

Tag der mündlichen Prüfung: 25.03.2021

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	5
2	Einleitung	7
2.1	Prächirurgische Epilepsiediagnostik.....	7
2.2	Semiologische Anfallsklassifikation	8
2.2.1	Lateralisierende Anfallsphänomene	11
2.2.2	Lokalisierende Anfallszeichen	12
2.3	Dauer epileptischer Anfälle.....	13
2.4	Fragestellung und Zielsetzung der Studie	15
3	Material und Methoden	16
3.1	Studiendesign.....	16
3.2	Patientenkollektiv.....	16
3.2.1	Einschlusskriterien	16
3.2.2	Ausschlusskriterien	17
3.3	EEG- und Video-Monitoring.....	17
3.4	Analyse der Anfallsdauer und Semiologie.....	18
3.5	Statistik.....	19
4	Ergebnisse	21
4.1	Patientenselektion	21
4.2	Beschreibung des Studienkollektivs	23
4.2.1	Studienkohorte	23
4.2.2	Klassifikation und Verteilung der epileptischen Anfälle.....	27
4.3	Analyse der Anfallsdauer.....	29
4.3.1	Analyse der Anfallsdauer in Abhängigkeit von demografischen Parametern	29
4.3.2	Analyse der Anfallsdauer in Abhängigkeit von Vigilanz und zirkadianer Rhythmik	33
4.3.3	Analyse der Anfallsdauer in Abhängigkeit vom Epilepsiesyndrom	34
4.3.4	Analyse der Anfallsdauer in Abhängigkeit von der Semiologie.....	38
4.3.5	Zusammenfassung der Einflussfaktoren auf die Anfallsdauer	42
5	Diskussion.....	43
5.1	Pathophysiologische Überlegungen zum Einfluss demografischer Parameter	43
5.2	Bewertung der Dynamik der Anfallsdauer im Verlauf des Monitorings.....	45
5.3	Überlegungen zur Assoziation von Anfallsdauer und -lokalisierung.....	46
5.4	Neurophysiologische Modelle zu Semiologien und Anfallsdauer	48
5.5	Stärken und Limitationen der Studie	50
5.6	Schlussfolgerung und Ausblick.....	53
6	Literaturverzeichnis.....	54

Inhaltsverzeichnis

7	Abbildungsverzeichnis	60
8	Tabellenverzeichnis	61
9	Abkürzungsverzeichnis	62
10	Danksagung	63

1 Zusammenfassung

Die Epilepsie ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen, welche durch eine pathologisch veränderte Hirnaktivität und hierdurch wiederkehrende epileptische Anfälle gekennzeichnet ist. Letztere gehen mit einem hohen Komplikationsrisiko einher – abhängig von der Anfallssemiologie, dem zugrundeliegenden Epilepsiesyndrom und der Anfallsdauer. Welche Faktoren auf die Anfallsdauer Einfluss nehmen, ist bislang jedoch weitestgehend unklar.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, die Anfallsdauer bei fokaler Epilepsie in Abhängigkeit von Epilepsiesyndrom, -semiologie, Erkrankungsdauer, zirkadianer Rhythmik, Alter und Geschlecht zu untersuchen (Afra et al., 2008; Dobesberger et al., 2015; Farooque & Duckrow, 2014).

Hierzu wurden mittels retrospektiver Datenbanksuche alle Patienten¹ mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie identifiziert, die im Zeitraum von 01/2006 - 06/2016 im Epilepsie-Zentrum der Ludwigs-Maximilian-Universität München (LMU) eine prächirurgische Diagnostik mit intrakranieller EEG-Ableitung durchliefen (Noachtar & Remi, 2009; Noachtar & Peters, 2009). Bei Patienten, die in diesem Zeitraum mehrfach untersucht wurden, wurde nur der letzte Aufenthalt analysiert. Patienten mit multifokaler oder nicht lokalisierbarer Epilepsie wurden ausgeschlossen, ebenso wie Patienten mit Status epilepticus oder ausschließlich subklinischen Anfällen bzw. isolierten Auren. Neben personen- und krankheitsbezogenen Daten wurden videobasiert die Anfallssemiologie und EEG-basiert die Anfallsdauer erfasst (Luders et al., 1998; Noachtar et al., 1998). Zur statistischen Analyse der Assoziation von Anfallsdauer sowie klinischen und demografischen Parametern wurde ein negatives Binomialmodell verwendet.

Insgesamt wurden 69 Patienten in die Studie eingeschlossen und 654 Anfälle analysiert. Als signifikant anfallsverlängernde Faktoren wurden das Patientenalter ($p < 0,001$), ein linkshemisphärischer Anfallsbeginn ($p = 0,003$) sowie das Vorliegen einer Temporallappenepilepsie (TLE) im Vergleich zur Frontallappenepilepsie (FLE) ($p < 0,001$) identifiziert. Bei fokalen Anfällen mit sekundärer Generalisation war die Dauer

¹ In der vorliegenden Arbeit wird im Folgenden aufgrund der besseren Lesbarkeit ausschließlich die männliche Form verwendet. Es sind jedoch stets alle Geschlechter gemeint.

des generalisierten Teils der Anfallsevolution bei Auftreten von Versionen ($p = 0,015$) oder des Zeichens der Vier signifikant länger ($p = 0,043$). Mit zunehmender Erkrankungsdauer ($p = 0,028$) kam es zu einer Verkürzung der Anfallsdauer.

Fokale Anfälle ohne Generalisation dauerten signifikant länger als der fokale Anfallsteil bei sekundär generalisierten Anfällen ($p < 0,001$).

Die gewonnenen Erkenntnisse über die anfallsmodulierenden Faktoren können zum besseren Verständnis der Pathophysiologie epileptischer Anfälle bzw. deren Evolution beitragen. So ermöglichen sie eine bessere Risikoevaluation insbesondere für ältere Epilepsiepatienten.

2 Einleitung

Laut der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie e.V. liegt die Prävalenz der Epilepsie-Erkrankung hierzulande bei etwa 0,5-1%. Bei einer Inzidenz von 47/100.000 entspricht dies ca. 38.000 Neuerkrankungen pro Jahr (Forsgren et al., 2005; Hauser and Beghi, 2008; MacDonald, 2000).

Etwa 5% der Menschen erleiden im Laufe ihres Lebens einen epileptischen Anfall (Beghi, 2019; Hauser and Beghi, 2008). Von einer Epilepsieerkrankung spricht man jedoch erst, wenn in den nächsten 10 Jahren ein Rezidivrisiko von über 60% besteht (Fisher et al., 2014).

Für die betroffenen Patienten und deren Angehörige stellt die Epilepsie eine teils erhebliche Einschränkung der Lebensqualität dar (Garcia et al., 2015). Dies ist nicht nur durch die wiederkehrenden Anfälle bedingt, sondern auch durch deren unvorhersehbare und oftmals stigmatisierende Manifestation, die Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie sowie sozioökonomische Begleitfaktoren. Zudem sind rezidivierende Anfälle mit einem deutlich erhöhten Verletzungsrisiko bis hin zum plötzlichen Tod bei Epilepsie (sudden unexpected death in epilepsy patients; SUDEP) verbunden (Ryvlin et al., 2013). Als ein wesentlicher Risikofaktor hierfür wurde u.a. die Anfallsdauer identifiziert (Freitas et al., 2013; Kennedy et al., 2015; Payne et al., 2018; Ryvlin et al., 2018), die neben dem SUDEP-Risiko auch jenes für muskuloskelettale Verletzungen, Lungenödem und iktale Asystolie maßgeblich beeinflusst (Kennedy et al., 2015).

2.1 Prächirurgische Epilepsiediagnostik

Primäres Ziel der Epilepsitherapie ist es, Anfallsfreiheit oder zumindest deutliche Anfallsreduktion zu erreichen. Bei einem Drittel der Epilepsiepatienten gelingt dies jedoch trotz Einsatz verschiedener Anfallsmedikamente nicht (Kwan and Brodie, 2000). Patienten, bei denen die Anfälle trotz Einsatz von mindestens zwei verschiedenen Anfallsmedikamenten in therapeutischer Dosierung nicht sistieren, werden als pharmakoresistent bezeichnet (Kwan et al., 2010). Bei nachgewiesener Pharmakoresistenz soll eine epilepsiechirurgische Therapieoption überprüft werden.

Diese setzt voraus, dass die Anfälle von einer umschriebenen Hirnregion ausgehen, also eine fokale Epilepsie zugrunde liegt. Der Erfolg der resektiven Epilepsiechirurgie ist abhängig von exakter Lokalisierung und vollständiger Resektion der epileptogenen Zone (Noachtar and Borggraefe, 2009). Hierfür wird im Rahmen der prächirurgischen Epilepsiediagnostik eine multimodale Diagnostik eingesetzt, die neben funktioneller und struktureller Hirnbildgebung die Elektroenzephalografie (EEG) und die videobasierte Anfallsanalyse umfasst (Noachtar and Peters, 2009; Noachtar and Remi, 2009).

2.2 Semiologische Anfallsklassifikation

Die semiologische Anfallsklassifikation (von griech. σημεῖον semeion "Zeichen" und λόγος lógos "Wort, Vernunft") bezeichnet die systematische Einordnung epileptischer Anfälle anhand ihrer klinisch erfassbaren Symptomatik. Die Anfallssemiologie ist v.a. in der prächirurgischen Diagnostik von großer Bedeutung, da die klinische Symptomatik Rückschlüsse auf die epileptisch aktivierte Hemisphäre oder Hirnregion sowie das zugrundeliegende Epilepsie-Syndrom zulässt.

Die Evaluation der Anfallssemiologie erfolgt primär anhand der 2D-Video-Aufzeichnungen der Anfälle (Luders et al., 1998; Noachtar et al., 1998).

Hierbei werden im Wesentlichen Symptome vier verschiedener Sphären unterschieden:

- Wahrnehmung
- Bewusstsein
- Vegetativum
- Motorik

Die Anfälle werden nach den Symptomen der vorherrschenden Sphäre klassifiziert. Bei manchen Anfallsformen sind mehrere Sphären betroffen, bei generalisiert konvulsiven Anfällen alle vier (Luders et al., 1998). Die wichtigsten Anfallsformen werden im Folgenden anhand der semiologischen Anfallsklassifikation beschrieben (Luders et al., 1998; Noachtar et al., 1998).

Auren

Auren sind nur subjektiv erlebbare Symptome, die isoliert auftreten können, meist nur wenige Sekunden andauern und oft in andere Anfallsformen übergehen. Ihr Auftreten weist auf das Vorliegen einer fokalen Epilepsie hin. Die Qualität der Aura kann wichtige lokalisierende Informationen enthalten, da sie der Funktion der anfallsgenerierenden Kortexregion entspricht. Unterschieden werden *somatosensorische Auren*, welche von der Zentralregion ausgehen und sich typischerweise als Parästhesien manifestieren (Luders et al., 1998). *Visuelle Auren* entstehen durch epileptische Aktivierung des visuellen Kortex und imponieren durch Photopsien (helle bzw. dunkle Punkte, leuchtende/flackernde Lichter), Skotome oder Amaurosis (Blume et al., 2001; Hartl et al., 2017; Noachtar and Peters, 2009). Sie werden als solche gewertet, sofern die visuelle Komponente vorherrschend ist (Luders et al., 1998). Gleiches gilt für *olfaktorische Auren* und *gustatorische Auren*, die als solche klassifiziert werden, wenn neben den Geruchs- bzw. Geschmackssensationen keine weiteren dominanten Veränderungen in der Wahrnehmung auftreten (Luders et al., 1998). *Psychische Auren* äußern sich häufig als komplexe Empfindungen, z.B. als Angst, Entfremdungsgefühl oder Déjà-Vu bzw. Jamais-Vu (Luders et al., 1998). Während *autonomer Auren* dominieren unbemerkte vegetative Symptome wie Schwitzen, Tachykardie oder eine veränderte Atmung (Penfield and Jasper, 1954). Bei *abdominellen bzw. epigastrischen Auren* bemerken die Patienten ein Unwohlsein in der Magengegend bzw. ein von abdominell aufsteigendes Übelkeits-/Wärmegefühl. Aufgrund ihrer starken Assoziation mit der Temporallappenepilepsie (TLE) kommt den epigastrischen Auren eine besondere lokalisatorische Bedeutung zu (Henkel et al., 2002; Luders et al., 1998; Noachtar and Peters, 2009).

Autonome Anfälle

Gehen die episodischen Veränderungen autonomer Funktion mit epileptischen EEG-Veränderungen und messbaren Vitalparameterveränderungen (Herzfrequenz, Blutdruck, etc.) einher, werden sie als *autonome Anfälle* klassifiziert.

Dialeptische Anfälle

Als weitere semiologische Gruppe lassen sich *dialeptische Anfälle* anführen. Diese manifestieren sich als eine plötzlich einsetzende und endende Bewusstseinsveränderung im Sinne einer verminderten oder fehlenden Kontaktfähigkeit mit Amnesie (Luders et al., 1998). Begleitend können diskrete motorische Phänomene wie Lidflattern oder milde Automatismen auftreten (Penry et al., 1975).

Motorische Anfälle

Motorische Anfälle lassen sich unterteilen in einfach-motorische und komplex-motorische Anfälle. Bei *einfach-motorischen Anfällen* werden einfache, unnatürliche Bewegungsmuster beobachtet. Man klassifiziert hier (*myo*-)klonische, tonische, tonisch-klonische und versive Anfälle sowie epileptische Spasmen. Diese Bewegungsmuster entsprechen den Symptomen, die durch elektrische Stimulation der primär-motorischen Areale (Brodmann 4, 6) provoziert werden können (Luders et al., 1998).

Demgegenüber stehen die *komplex-motorischen Anfälle*, welche sich durch komplexere Bewegungsmuster (Automatismen) auszeichnen. Hierzu zählen zum einen *hypermotorische Anfälle*, bei welchen die Patienten z.T. ausladende Bewegungen des Rumpfes und der proximalen Extremitäten zeigen (Morris et al., 1988). Die auftretenden Muster imponieren insbesondere bei hohen Geschwindigkeiten als grobe, „unpassende“ Bewegungen (Morris et al., 1988). Häufig handelt es sich um stereotyp wiederkehrende Bewegungssequenzen teils bei erhaltenem Bewusstsein (Luders et al., 1998). Weitere hier zuzuordnende Anfallsformen stellen die *gelastischen Anfälle* (Lachen als dominierende Semiologie) sowie *automotorischen Anfälle* dar (Luders et al., 1998). Letztere fallen vor allem durch manuelle und orale Automatismen auf, wie z.B. Schmatzen oder repetitive Hand- oder Wischbewegungen. Ihr Auftreten ist typischerweise mit temporalem Anfallsursprung assoziiert und kann von einer kontralateralen dystonen Handhaltung begleitet sein (Manford et al., 1996; Talairach et al., 1973). Das Bewusstsein kann erhalten sein, wenn die nicht-dominante Hemisphäre betroffen ist (Ebner et al., 1995; Noachtar et al., 1992).

Besondere Anfallsformen

Diese Anfallsformen sind durch den Mangel an Motorik gekennzeichnet und können deshalb als „negativ“-motorische Anfälle bezeichnet werden. Diese „negativen“ Anfälle sind vermutlich durch eine Inaktivierung der entsprechenden „negativ-motorischen“ Areale bei akinetischen Anfällen bzw. der Sprachregionen bei aphasischen Anfällen bedingt (Noachtar et al., 1998).

Negativ-motorische Anfälle äußern sich als *atonische* (Tonusverlust), *astatische* (posturale Instabilität), *hypomotorische* (verminderte oder fehlende motorische Aktivität), *akinetische* (keine willentliche Motorik bei variabel erhaltenem Muskeltonus und Bewusstsein), *aphasische* (Beeinträchtigung des Sprachzentrums) und *negativ-myoklonische Anfälle* (plötzliche Unterbrechung motorischer Aktivität) (Luders et al., 1998).

2.2.1 Lateralisierende Anfallsphänomene

Der Begriff „Lateralisierende Anfallsphänomene“ beschreibt Anfallszeichen, die Rückschlüsse auf die epileptogene Hemisphäre ermöglichen. Als iktal bezeichnet man hierbei das Auftreten während eines epileptischen Anfalls im Gegensatz zu post- bzw. interiktalen Symptomen, die nach oder zwischen den Anfällen zu beobachten sind.

Zu den lateralisierenden Zeichen zählt u.a. die *Version*, welche eine forcierte Kopf- und Blickwendung bezeichnet, die häufig kurz vor der sekundären Generalisierung eines Anfalls auftritt. Die epileptische Aktivität ist während der Version stets in der kontralateralen Hemisphäre lokalisiert (O’Dwyer et al., 2007; Wyllie et al., 1986).

Eine nicht forcierte Blick- oder Kopfwendung hingegen lateralisiert nach ipsilateral (Bleasel et al., 1997), wobei diese der Version in der Regel vorausgeht (O’Dwyer et al., 2007). *Iktale Dystonien* beschreiben unnatürlich wirkende, unilateral tonische Haltungen der oberen Extremitäten, die mit fehlender Bewegung („immobile limb“) gekennzeichnet sind. Der Anfallsursprung ist hierbei auf der Gegenseite lokalisiert (Kotagal et al., 1989). Kontralateral zum gestreckten Arm lateralisiert das sogenannte *Zeichen der Vier*, welches bei sekundär generalisierten Anfällen zu Beginn der tonischen Phase auftreten kann. Patienten weisen dabei eine Armhaltung auf, die der

Ziffer Vier ähnelt und sich durch Streckung eines Arms und Beugung des anderen auszeichnet (Kotagal et al., 2000). Eine *iktale Aphasie* zeigt an, dass die dominante Hemisphäre betroffen ist, wohingegen *iktales Sprechen* bei Anfällen der nicht-dominanten Hemisphäre vorkommen kann (Gabr et al., 1989). Als postiktale ipsilateral lateralisiertes Zeichen tritt das *postiktale Nasereiben* auf (Leutmezer et al., 1998).

Eine Übersicht über die häufigsten lateralisierenden Anfallssemiologien ist in *Tabelle 2.1* gegeben (Stoyke et al., 2011).

Tabelle 2.1: Lateralisierende iktale und postiktale Semiologien

Die Tabelle gibt einen Überblick über häufige lateralisierende Anfallssemiologien, wobei sich die Lateralisationsangabe auf die ipsilaterale oder kontralaterale Hemisphäre in Bezug auf die Manifestation der genannten Semiologie bezieht, falls nicht anders gekennzeichnet. So lateralisiert beispielsweise eine Version nach rechts in die linke Hemisphäre oder ein postiktales Nasereiben der rechten Hand nach ipsilateral, sprich in die rechte Hemisphäre.

Lateralisierende Semiologie	Lateralisation
Version	Kontralateral
Kopfwendung	Ipsilateral
Dystonie der Hand	Kontralateral
Zeichen der Vier	kontralateral zum gestreckten Arm
Aphasie	Dominante Hemisphäre
Iktales Sprechen	Nicht-dominante Hemisphäre
Postiktales Nasereiben	Ipsilateral

2.2.2 Lokalisierende Anfallszeichen

Unter lokalisierenden Anfallszeichen versteht man Symptome, welche Rückschlüsse auf den im Anfall aktivierten Hirnlappen bzw. umschriebene Hirnregionen zulassen. Unter den Auren lokalisieren *visuelle Auren nach occipital* (Kuzniecky, 1998), *epigastrische Auren nach temporal* (Henkel et al., 2002), *akustische nach lateral temporal*, *gustatorische nach frontal und temporal* und *autonome Auren nach insulär* (Baumgartner et al., 2001; Florindo et al., 2006; Stephani et al., 2011) und *olfaktorische Auren nach orbitofrontal* bzw. in die Amygdala (Acharya et al., 1998). Eine *einseitige somatosensorische Aura* spricht für einen Anfallsursprung in der kontralateralen Zentralregion (Morris et al., 1988) und eine *bilateral-tonische Haltung* lokalisiert in die supplementärmotorischen Hirnareale (Bleasel and Morris, 1996). Durch die Abfolge

bestimmter Semiologien erhöht sich z.T. noch deren lokalisierende Bedeutung. So liegt bei epigastrischen Auren mit einer Wahrscheinlichkeit von 76,3% ein temporaler Anfallsursprung zugrunde. Folgen der epigastrischen Aura orale und/oder manuelle Automatismen, steigt die Wahrscheinlichkeit für eine TLE auf 98,3% (Henkel et al., 2002). Folgende *Tabelle 2.2* gibt einen Überblick über die häufigsten lokalisierenden Zeichen.

Tabelle 2.2: Lokalisierende iktale Zeichen

Zeichen	Lokalisation
Visuelle Aura	Occipitallappen
Epigastrische Aura	Temporallappen
Akustische Aura	lateral temporal
Gustatorische Aura	frontal und temporal
Olfaktorische Aura	Amygdala, orbitofrontale Region
Autonome Aura	Inselrinde
Unilaterale somatosensorische Aura	Postzentralregion
Unilaterale Kloni	Präzentralregion
Bilaterale tonische Haltung	Supplementärmotorischer Kortex

2.3 Dauer epileptischer Anfälle

Die Anfallssemiologie wird bislang vorwiegend auf Grundlage der visuellen Videoanalyse klassifiziert. Diese ist subjektiv und mit einer hohen Variabilität zwischen Untersuchern behaftet (Bleasel et al., 1997; Jin et al., 2014). Quantifizierbare Parameter epileptischer Anfälle wie die Anfallsdauer fließen jedoch bislang nicht in die semiologische Anfallsklassifikation ein. Bislang haben nur wenige Studien die lokalisierende Bedeutung der Anfallsdauer untersucht (Afra et al., 2008; Dobesberger et al., 2015; Farooque and Duckrow, 2014). Bereits bekannt ist, dass die Anfallsdauer in Abhängigkeit vom zugrundeliegenden Epilepsiesyndrom sowie der Anfallssemiologie variiert. Sogenannte komplex-partielle Anfälle weisen beispielsweise eine durchschnittliche Dauer von 54 Sekunden auf (Theodore et al., 1983). Primär generalisierte konvulsive Anfälle sistieren in der Regel innerhalb von 120 Sekunden und somit früher als sekundär generalisierte Anfälle (Jenssen et al., 2006; Theodore et al., 1994). Hierbei scheinen generalisiert tonisch-klonische Anfälle

(GTKA) bei Frontallappenepilepsien (FLE) eine durchschnittlich längere Anfallsdauer aufzuweisen als bei mesialer TLE oder idiopathisch generalisierten Epilepsien (Pan et al., 2015). Kein Unterschied wurde hingegen zwischen links- und rechtshemisphärischem Beginn des EEG-Anfallsmusters sowie schlafgebundenen und im Wachzustand auftretenden Anfällen gefunden (Jenssen et al., 2006). Beim intraindividuellen Vergleich des letzten und ersten Anfalls gleicher Semiologie im kontinuierlichen EEG-Video-Monitoring zeigte sich eine nicht signifikante Tendenz zur Verlängerung der Anfallsdauer, wobei hier die Abdosierung der Anfallsmedikamente eine Rolle spielen könnte (Jenssen et al., 2006). Als anfallsterminierende/-verkürzende Faktoren wurden die Gabe von Anfallsmedikamenten, zerebrale Hypoxie und Aktivierung hemmender Mechanismen der Basalganglien beschrieben (Dobesberger et al., 2015; Feddersen et al., 2012; Moseley et al., 2011).

Die geschilderten Ergebnisse gehen aus Videoanalysen oder Auswertungen von Videoaufzeichnungen mit simultanem 10-20-Oberflächenmonitoring hervor. Klinisch war dabei nicht immer eine scharfe Trennung zwischen iktaler und postiktaler Phase möglich, da Oberflächen-EEG-Ableitungen den elektrophysiologischen Anfallsbeginn bzw. das -ende teilweise nur unscharf oder verzögert abbilden. Überlegen wäre die Untersuchung mittels präzise platzierter intrakranieller Elektroden, um die Dauer schärfer zu erfassen und den Anfallsmusterbeginn exakter lokalisieren zu können. Bislang liegt jedoch nur eine einzige Studie zur Untersuchung der Anfallsdauer mittels Tiefenhirnelektrodenableitung vor. Die Untersuchung an 53 Patienten ergab für komplex-partielle Anfälle mit mesial-temporalem Anfallsmusterbeginn eine längere Anfallsdauer als bei extratemporalem neokortikalen EEG-Anfallsmusterbeginn (106 Sekunden vs. 78 Sekunden) (Afra et al., 2008). Kein signifikanter Unterschied zeigte sich hingegen zwischen temporalen Anfällen neokortikalen Ursprungs und Anfällen mesial-temporalen oder extratemporalen Ursprungs (Afra et al., 2008). Weitere syndrombezogene Analysen fehlen bislang gänzlich, ebenso wie Untersuchungen zum Einfluss verschiedener demografischer und klinischer/semiologischer Parameter auf die Anfallsdauer.

2.4 Fragestellung und Zielsetzung der Studie

Ziel dieser Arbeit war es, eine systematische Analyse der Anfallsdauer bei Patienten mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie und intrakranieller EEG-Ableitung durchzuführen. Dabei sollte zum einen die semiologische Bedeutung der Anfallsdauer analysiert werden, zum anderen sollte der Einfluss klinischer und demografischer Parameter bestimmt werden, um eine bessere Risikostratifizierung epileptischer Anfälle zu ermöglichen.

Im Einzelnen wurde folgenden Fragestellungen nachgegangen:

- a) Besteht ein Zusammenhang zwischen Anfallsdauer und Patientenalter? Verlängert sich die Anfallsdauer mit der Erkrankungsdauer?
- b) Lässt sich ein Zusammenhang zwischen Anfallsdauer und Geschlecht der Patienten erkennen?
- c) Lässt sich eine Veränderung der Anfallsdauer bei steigender Anzahl der Anfälle im Verlauf des Monitorings bzw. unter Absetzen der Medikation beobachten?
- d) Macht es für die Anfallsdauer einen Unterschied, ob epileptische Anfälle schlafgebunden oder aus dem Wachzustand heraus auftreten?
- e) Besteht ein Zusammenhang zwischen Anfallsdauer und Anfallsursprungszone (Hemisphäre, Lappen)?
- f) Wie verhält sich die Anfallsdauer bei fokalen Anfällen im Vergleich zu sekundär generalisierten Anfällen?
- g) Sind bestimmte Anfallssemiologien als Ausdruck einer Aktivierung bestimmter kortikaler oder subkortikaler Strukturen mit einer kürzeren Anfallsdauer assoziiert?
- h) Wie verhält sich die Dauer fokaler Anfälle bei sekundärer Generalisation vs. ohne Generalisation?

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive explorative Fallstudie, die den Zeitraum von zehn Jahren und sechs Monaten ab Januar 2006 bis einschließlich Juni 2016 umfasst.

3.2 Patientenkollektiv

Mittels retrospektiver Datenbanksuche im Epilepsie-Zentrum der Universität München wurden alle Patienten identifiziert, die stationär eine invasive prächirurgische Diagnostik durchlaufen hatten. Dabei wurden die Fälle der Jahre 2006 bis 2016 berücksichtigt, bei denen subdurale Platten- oder Tiefenhirnelektroden verwendet wurden.

3.2.1 Einschlusskriterien

Grundvoraussetzung für den Studieneinschluss war das Vorliegen einer pharmakoresistenten fokalen Epilepsie mit stattgehabter invasiver EEG-Ableitung. Letzteres bezeichnet die EEG-Ableitung mittels stereotaktisch oder subdural implantierter EEG-Elektroden, welche im Vergleich zu Oberflächenelektroden eine exaktere Bestimmung der Anfallsdauer ermöglichen. Eingeschlossen wurden nur diejenigen Patienten, die schriftlich in die wissenschaftliche, anonymisierte Verwendung der im Epilepsie-Monitoring erhobenen Daten einwilligten. Während des Aufenthalts musste mindestens ein Anfall von mindestens zehn Sekunden Dauer simultan durch EEG und Video dokumentiert worden sein. Sowohl das Video als auch die EEG-Aufzeichnung mussten in ausreichender Qualität vorhanden sein. Ferner mussten alle studienrelevanten klinischen und demografischen Parameter verfügbar sein. Im Falle diskrepanter oder unklarer Befunde erfolgte ein Studieneinschluss nur, wenn in der Diskussion mit einem erfahrenen Epileptologen ein Konsens erzielt wurde.

3.2.2 Ausschlusskriterien

Patienten mit Aufnahmedatum vor Januar 2006 konnten wegen der schlechteren Videoqualität früherer Hard- und Software z.T. nicht adäquat ausgewertet werden und wurden daher generell von der Studie ausgenommen. Bei mehrfachen Aufenthalten im Monitoring im beobachteten Zeitraum wurden die vorangehenden Untersuchungen stets exkludiert und nur die aktuellste in die Auswertung aufgenommen. Ausgeschlossen wurden auch Patienten mit nicht lokalisierbarem oder multifokalem, das heißt in mehr als einem Hirnlappen und/oder beiden Hemisphären lokalisiertem, Anfallsursprung. Status epilepticus oder Ereignisse, die mit periodisch lateralisierten epileptiformen Komplexen (engl. Periodic lateralized epileptiform discharges; PLEDs) mit nicht abgrenzbarem Beginn bzw. Ende des EEG-Anfallsmusters einhergingen, wurden in der vorliegenden Studie ebenfalls nicht berücksichtigt. Anfälle mit einer Dauer von mehr als fünf Minuten wurden nur bei klar definierbarer EEG-Anfallsmusterdauer eingeschlossen. Einzelne Patienten bzw. Anfälle mit unvollständigen klinischen oder elektrophysiologischen Daten wurden exkludiert, ebenso wie Anfälle, die während bzw. durch elektrische Stimulation aufgetreten waren. Kinder, die zum Zeitpunkt des Monitorings jünger als 15 Jahre alt waren, wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt, da die Myelinisierung in dem Alter noch nicht vollständig abgeschlossen und daher die Anfallssemiologie nicht mit der erwachsener Epilepsiepatienten vergleichbar ist (Gogtay et al., 2004).

3.3 EEG- und Video-Monitoring

Alle Patienten durchliefen im Rahmen der prächirurgischen Evaluation im Epilepsiezentrum der Universität München eine multimodale Diagnostik inklusive EEG-Video-Analyse, struktureller und funktioneller Bildgebung und neuropsychologischer Testung. Dabei wurde bei allen inkludierten Patienten eine kontinuierliche Ableitung des intrakraniellen EEGs mit Hilfe subdural implantierter Gitter-/Streifenelektroden und/oder stereotaktisch implantierter Spencer-Tiefenelektroden (Ad-Tech Medical Instrument Corporation, Racine, USA) durchgeführt. Diese Elektrodentypen erlauben mittels kleiner Platinkontakte, das EEG direkt von der Hirnoberfläche bzw. dem Hirnparenchym abzuleiten. Die Vorteile liegen dabei in der genauen Lokalisierung des Anfallsursprungs sowie in der Möglichkeit,

auch subkortikale Strukturen elektrophysiologisch zu untersuchen. Zusätzlich wurden, soweit trotz postoperativ angelegter Pflasterverbände möglich, Oberflächen-EEG-Elektroden nach dem 10-10-System geklebt. Die EEG-Aufzeichnung erfolgte mittels XLTEK Neuroworks Software (Natus Medical Incorporated, San Carlos, USA) und XLTEK EMU128FS-Verstärker mit einer Abtastrate von 1 kHz sowie 16 Bit Analog-Digital-Umwandlung. Neben dem EEG-Signal wurden vegetative Parameter, wie die Sauerstoffsättigung und das Elektrokardiogramm (EKG), erfasst.

Das EEG-Video-Monitoring erfolgte unter ständiger Überwachung durch medizinisch-technische Assistenten oder Medizinstudenten. Während der Anfälle erfolgte eine standardisierte klinische Testung der Patienten, um die ictale und postiktale Symptomatik möglichst vollständig zu erfassen. Alle aufgezeichneten Ereignisse wurden systematisch entsprechend der semiologischen Anfallsklassifikation dokumentiert. Die Untersuchungsergebnisse der multimodalen Diagnostik wurden im Rahmen einer interdisziplinären Fallkonferenz zum Patientenmanagement diskutiert und das Epilepsiesyndrom bzw. die Lokalisation der epileptogenen Zonen spezifiziert.

3.4 Analyse der Anfallsdauer und Semiologie

Die Anfallsdauer wurde auf Grundlage der Durchsicht aller digital gespeicherten intrakraniellen EEG-Aufzeichnungen bestimmt. Die Anfallsdauer ergab sich hierbei als Differenz von Ende und Beginn des EEG-Anfallsmusters, welche sekundengenau notiert wurden. Als Anfallsmuster wurden EEG-Aktivitäten gewertet, die eine räumliche und zeitliche Evolution aufwiesen, sich klar von der Hintergrundaktivität abgrenzen ließen und mindestens zehn Sekunden andauerten (Vollmar et al., 2018).

Neben der Gesamtdauer des epileptischen Anfalls wurden videobasiert die Anfallssemiologie und die Dauer einzelner semiologischer Abschnitte des Anfalls evaluiert. Dabei wurde basierend auf den EEG-Daten und der Anfallssemiologie zwischen der fokalen und generalisierten Phase unterschieden. Ein Anfall galt als sekundär generalisiert, wenn es zum Auftreten generalisierter Anfallssemiologien (z.B. Zeichen der Vier, Version, bilateral tonisch-klonische Entäußerungen) kam bzw. im EEG eine Ausbreitung des Anfallsmusters auf beide Hemisphären detektiert wurde. Es wurden die Dauer der Auren und lateralisierende Zeichen wie Dystonie, Version oder Zeichen der Vier betrachtet. Grund hierfür war die Überlegung, dass es durch die

epileptische Aktivierung bestimmter kortikaler oder subkortikaler Strukturen zu einer relevanten Modifikation der Anfallsdauer kommen könnte, ähnlich wie bereits für die Dystonie beschrieben (Feddersen et al., 2012). Hierbei wurde jeweils das Vorhandensein und die Lateralisation nach links oder rechts festgehalten. Aufgrund der fehlenden statistischen Relevanz wurden seltene und nur vereinzelt vorkommende Anfallsformen wie z.B. astatische oder akinetische Anfälle nicht in die semiologische Analyse aufgenommen (Luders et al., 1998). Die Anfallsklassifikation wurde in der vorliegenden Arbeit entsprechend Lüdgers et al., 1998, vorgenommen (Luders et al., 1998; Noachtar et al., 1998), da mittels der aktuellen Anfallsklassifikation von 2017 keine für unsere Fragestellung ausreichend detaillierte Unterscheidung der verschiedenen Anfallsarten möglich gewesen wäre (Fisher et al., 2017).

Soweit für die statistische Analyse notwendig, wurden neben der Anfallsdauer und Semiologie auch demografische Daten wie Alter und Geschlecht, die Ätiologie des Epilepsie-Syndroms und die Lokalisation des Anfallsursprungs erfasst. Bei Letzterem wurde zwischen einem Anfallsursprung im Bereich der linken oder rechten Hemisphäre sowie dem frontalen, temporalen oder parietal-/occipitalen Lappen unterschieden. Alle extrahierten Daten wurden in pseudonymisierter Form in eine Microsoft-Excel-Tabelle der Version 15 zusammengetragen und analysiert.

3.5 Statistik

Normalverteilte kontinuierliche Daten wurden mittels zweiseitigem t-Test, nicht normalverteilte Daten mittels Mann-Whitney-U-Test verglichen. Hierfür wurde die Software SPSS Statistics 24 (Superior Performing Software System, International Business Machines Corporation, Armonk, USA) genutzt. Das Vorliegen von Normalverteilung wurde mittels Shapiro-Wilk-Test sowie das Vorliegen homogener Varianz mittels F-Test unter Verwendung der Microsoft-Excel-Software (Microsoft Corporation, Redmond, USA) überprüft.

Zur Analyse der Dauer von epileptischen Anfällen wurde ein gemischtes Negativ-Binomialmodell verwendet, da es sich um verbundene Beobachtungen handelte (mehrere Anfälle pro Patient). Beständige Effekte waren für alle Modelle Geschlecht, Lappen, Vigilanzzustand (Schlaf vs. Wachheit) bei Beginn des Anfalls, Aura und Dystonie. Zusätzlich wurden je nach Fragestellung entweder das reale Alter des

Patienten und die Krankheitsdauer oder das Alter bei Erkrankungsbeginn miteinbezogen. Bei generalisierten Anfällen wurden zudem die Version und das Zeichen der Vier berücksichtigt. Das Modell beinhaltete ferner einen randomisierten Achsenabschnitt, um der Tatsache, dass mehrere Anfälle pro Patienten erfasst wurden, gerecht zu werden. Für die statistischen Berechnungen wurden ein volles sowie ein selektiertes Modell erstellt. Das volle Modell beinhaltete alle verfügbaren Variablen als mögliche modulierende Einflussfaktoren auf die Anfallsdauer. In einem weiteren selektierten Modell sollten alle Variablen mit sehr geringem Einfluss auf die Anfallsdauer sowie Zufallseffekte ausgeschlossen werden. Die Variablenselektion erfolgte mittels Akaike-Informationskriterium (AIC) – dabei wurden schrittweise Variablen mit geringem Einfluss auf die Anfallsdauer aus dem Modell eliminiert, anschließend beide Modelle verglichen und der Einfluss der entsprechenden Variablen geprüft. Das Prozedere wurde so lange fortgeführt, bis sämtliche Variablen ohne nennenswerte Einflussnahme auf das Modell entfernt waren und schließlich ein Kernmodell zur Prädiktion der Anfallsdauer resultierte. Bei der nachfolgenden Darstellung der Studienergebnisse werden stets die Faktoren und p-Werte aus dem selektierten Modell angegeben, sofern diese nach Variablenselektion dort vertreten waren. In ergänzenden Fragestellungen wurden die Werte aus dem vollen Modell verwendet und entsprechend gekennzeichnet. P-Werte kleiner als 0,05 galten als signifikant.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenselektion

Insgesamt wurden 242 Patienten mit stattgehabter invasiver EEG-Diagnostik identifiziert, wovon 151 im studienrelevanten Zeitraum zwischen 01/2006 und 06/2016 untersucht wurden. Von den 151 Patienten wurden letztlich 69 (45,7%) in die Studie eingeschlossen. Die Gründe für den Ausschluss der anderen 82 Patienten (54,3%) sind in *Tabelle 4.1* zusammengefasst. *Abbildung 4.1* verdeutlicht den Patientenfluss zwischen Screening und Studieneinschluss der Patienten.

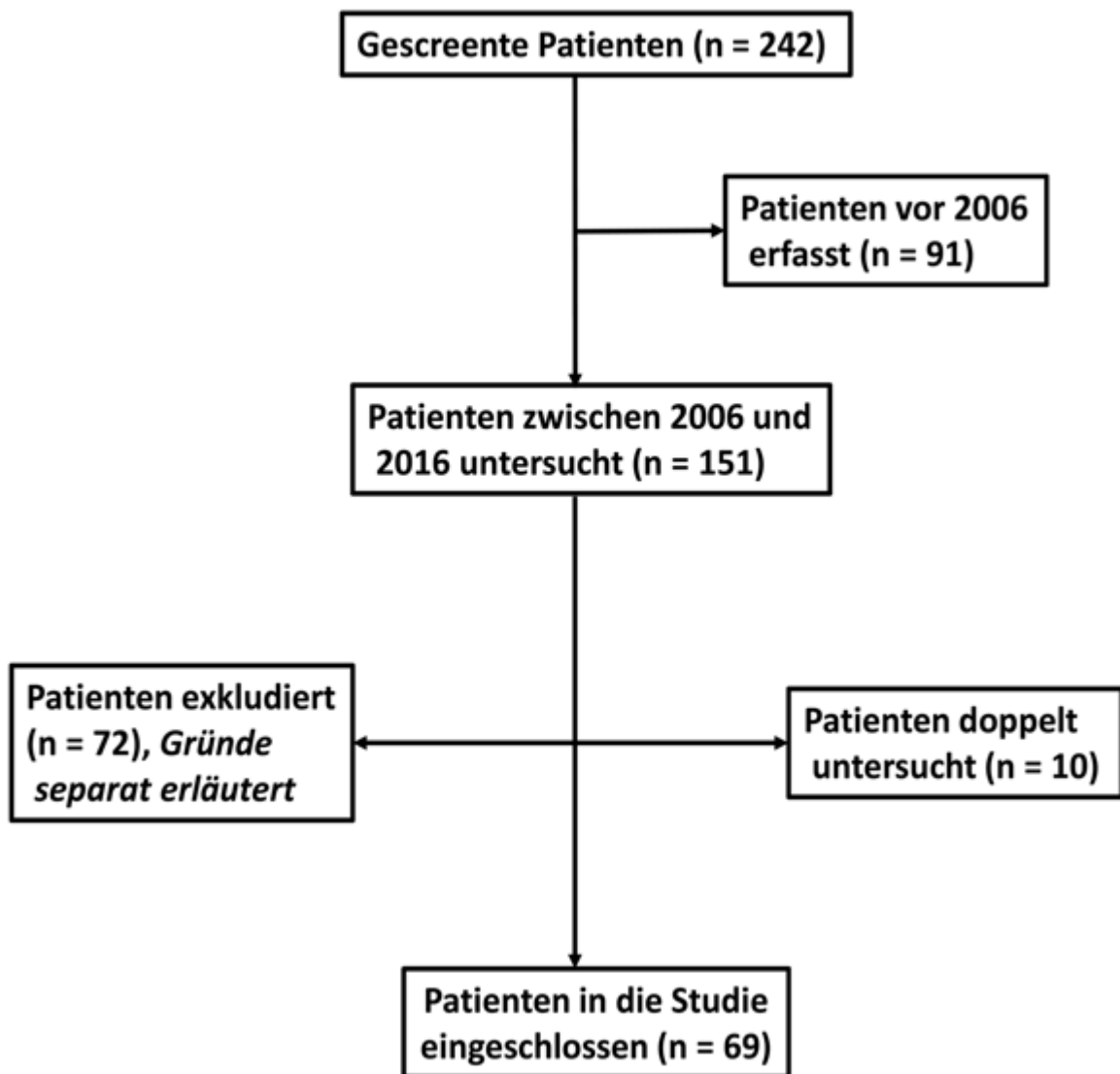


Abbildung 4.1: Patientenfluss

Tabelle 4.1: Exklusionskriterien

Ausschlusskriterium	Anzahl	Anteil* (%)
Multifokale Epilepsie	n = 44	53,66
Doppelt untersucht	n = 10	12,20
Thalamusstimulation	n = 8	9,76
Alter < 15 Jahre	n = 5	6,10
Fehlende Einverständniserklärung	n = 4	4,88
Unklare Anfallsursprungslokalisation	n = 3	3,66
Fehlen studienrelevanter Daten	n = 3	3,66
Keine Anfälle aufgezeichnet	n = 3	3,66
EEG nicht verfügbar	n = 2	2,44

*Die prozentualen Angaben beziehen sich jeweils auf die Gesamtzahl exkludierter Patienten (n = 82).

Für das invasive EEG-Monitoring wurden bei 29 Personen (42,03%) subdurale Platten- oder Streifenelektroden und bei 40 Personen (57,97%) Tiefenhirnelektroden implantiert.

4.2 Beschreibung des Studienkollektivs

4.2.1 Studienkohorte

Die Studienkohorte bestand aus 69 inkludierten Patienten, deren demografische und klinische Daten in der untenstehenden *Tabelle 4.2* genauer beschrieben werden.

Tabelle 4.2: Studienkohorte

Variablen	Wert/Anzahl	Anteil* (%)
Alter		
Minimum	17	
Maximum	73	
Mittelwert \pm Standardabweichung	36,51 \pm 12,083	
Alter bei Erkrankungsbeginn		
Minimum	1	
Maximum	47	
Mittelwert \pm Standardabweichung	16,06 \pm 11,106	
Geschlecht		
Weiblich	n = 36	52,17
Männlich	n = 33	47,83
Syndrom		
Frontallappenepilepsie	n = 31	44,93
Temporallappenepilepsie	n = 30	43,48
Parietal-/Occipitallappenepilepsie	n = 8	11,59
Anfallsursprungszone		
Rechtshemisphärisch	n = 36	52,17
Linkshemisphärisch	n = 33	47,83
Ätiologie		
Läsionell	n = 47	68,12
Nicht läsionell	n = 22	31,88
Art der Elektroden		
Tiefenhirnelektroden	n = 40	57,97
Subduralelektroden	n = 29	42,03

*Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die jeweiligen Variablen.

Alter und Erkrankungsbeginn

Der Altersdurchschnitt der 69 inkludierten Studienpatienten lag bei $36,51 \pm 12,08$ Jahren (Mittelwert \pm Standardabweichung). Der älteste Patient war zum Zeitpunkt des Monitorings 73 Jahre, der jüngste 17 Jahre alt. Die Altersverteilung des Studienkollektivs ist in *Abbildung 4.2* visualisiert.

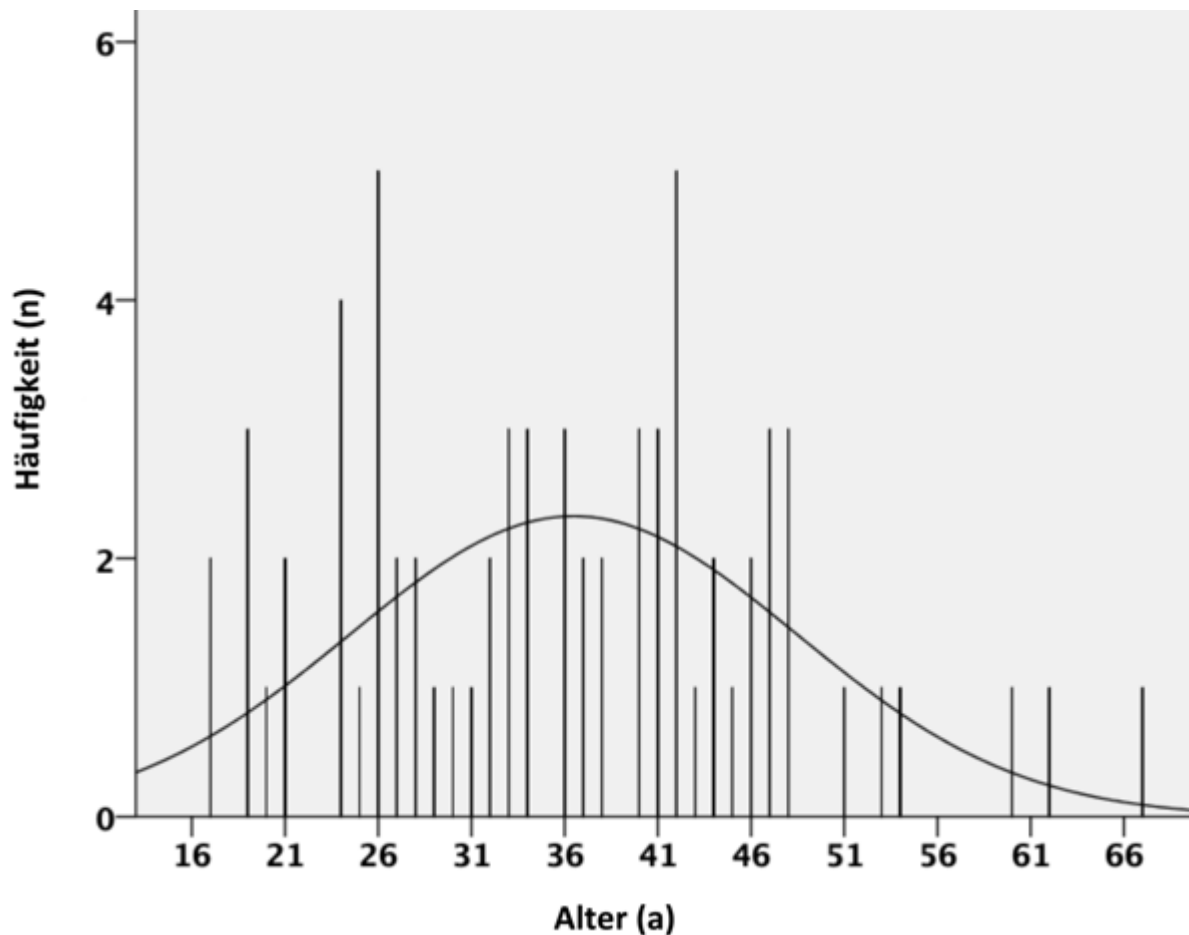


Abbildung 4.2: Altersverteilung

Die Verteilung des Erkrankungsalters ist in untenstehendem Histogramm veranschaulicht (s. *Abbildung 4.3*). Durchschnittlich erkrankten die 69 Patienten im Alter von $16,06 \pm 11,11$ Jahren.

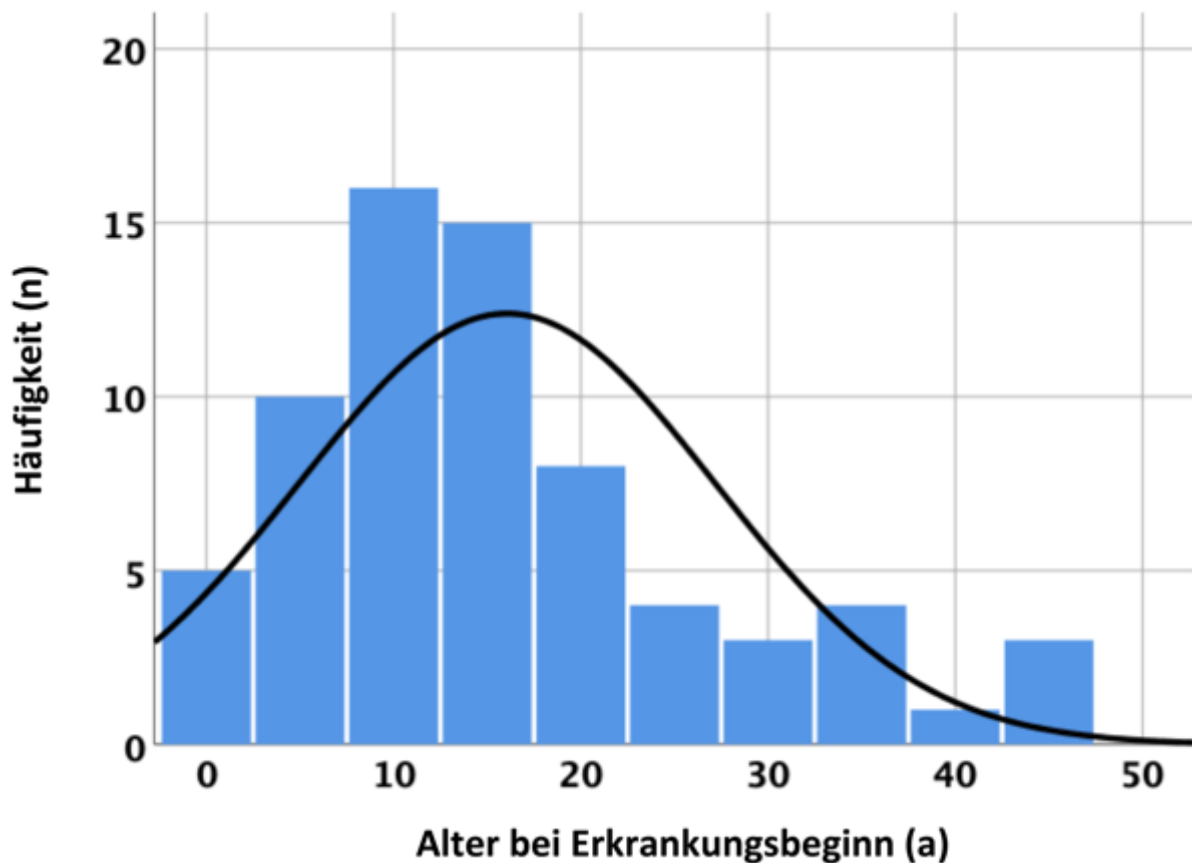


Abbildung 4.3: Alter bei Erkrankungsbeginn

Geschlechter- und Syndromverteilung

Die Geschlechterverteilung war bei 52,17% (36/69) weiblichen und 47,83% (33/69) männlichen Patienten annähernd ausgeglichen. Von den 69 eingeschlossenen Patienten bestand bei 31 Personen (44,93%) eine FLE, bei 30 Personen (43,48%) eine TLE und bei 8 Personen (11,59%) eine Parietal-/Occipitallappenepilepsie (POLE). Von den 31 Patienten mit FLE waren 13 weiblich (41,94%) und 18 männlich (58,06%), wohingegen von 30 TLE-Patienten 19 weiblichen (63,33%) und elf männlichen (36,67%) Geschlechts waren. Somit lag kein signifikanter Unterschied ($p = 0,126$) in der Geschlechterverteilung zwischen beiden Syndromen vor. Ferner wurden jeweils vier Personen (50%) jeden Geschlechts mit POLE inkludiert (s. *Abbildung 4.4*).

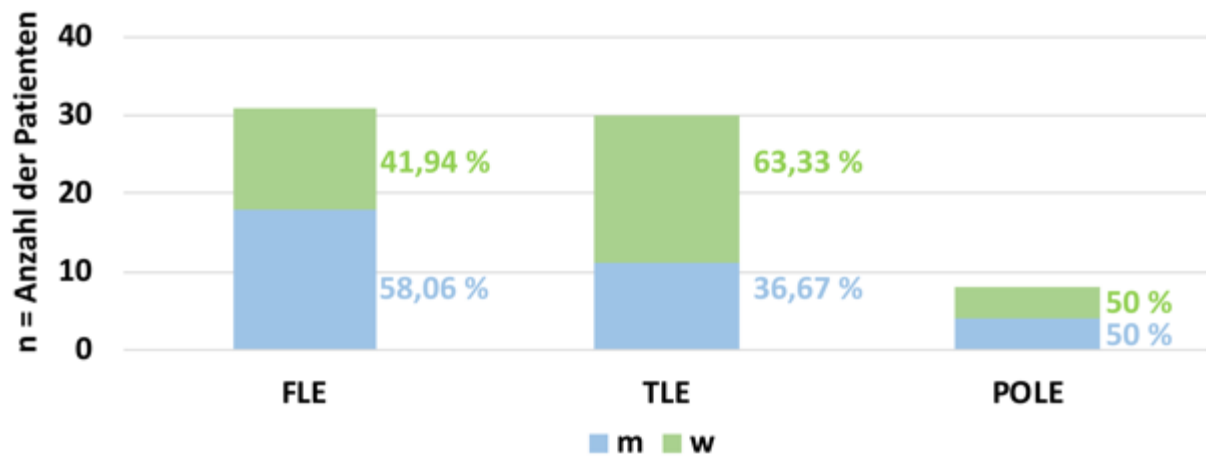


Abbildung 4.4: Syndrombezogene Geschlechterverteilung

FLE: Frontallappenepilepsie; TLE: Temporallappenepilepsie; POLE: Parietal-/Occipitallappenepilepsie; m: männlich; w: weiblich

Ebenso stellte sich die Lateralisation des Anfallsursprungs bei 36 Patienten mit rechtshemisphärischer (52,17%) und 33 Studienpatienten mit linkshemisphärischer Epilepsie (47,83%) weitestgehend ausgeglichen dar. Innerhalb der verschiedenen Epilepsiesyndrome stellte sich die Aufteilung in links- und rechtshemisphärische Syndrome wie folgt dar (s. *Abbildung 4.5*):

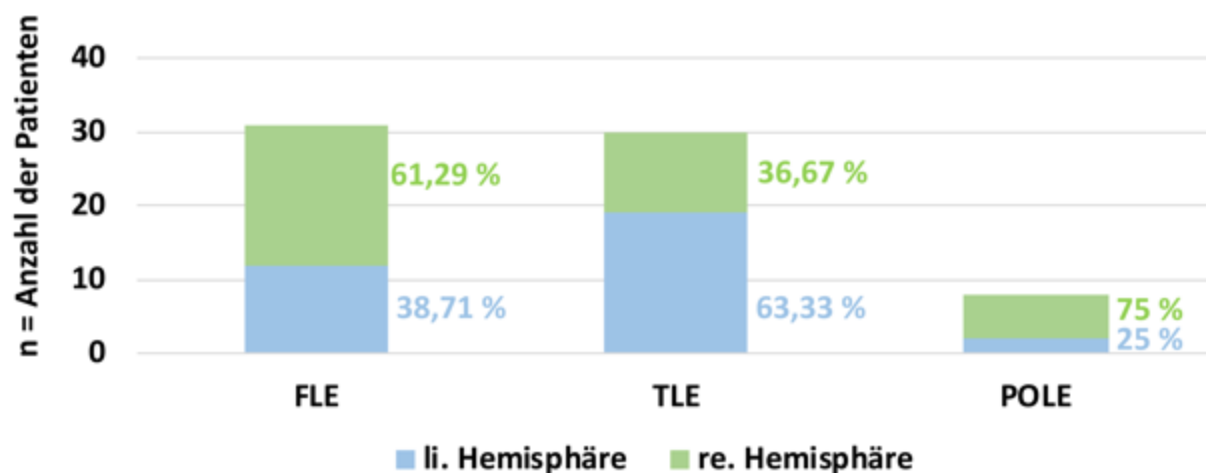


Abbildung 4.5: Relative Häufigkeit links- & rechtshemisphärischer Epilepsiesyndrome

FLE: Frontallappenepilepsie; TLE: Temporallappenepilepsie; POLE: Parietal-/Occipitallappenepilepsie

Wie in *Abbildung 3.5* visualisiert wiesen von den 31 FLE-Patienten 19 (61,29%) einen rechts- und zwölf (38,71%) einen linkshemisphärischen Anfallsursprung auf. Bei elf (36,67%) der Patienten mit TLE war die rechte, bei 19 (63,33%) Patienten die linke

Gehirnhälfte betroffen. In der Gruppe der POLE fanden sich sechs Personen (75%) mit rechts- sowie zwei Personen (25%) mit linkshemisphärischem Syndrom.

Ätiologie der Epilepsie-Syndrome

Bei 47 Studienpatienten (68,12%) lag der Epilepsie eine Läsion zugrunde. Bei den anderen 22 Patienten (31,88%) war die Ätiologie ihrer Epilepsie zum Zeitpunkt des EEG- und Video-Monitorings unbekannt. Eine detaillierte, syndrombezogene Aufschlüsselung der Ätiologien ist in *Tabelle 4.3* zu finden.

Tabelle 4.3: Ätiologie und Lateralisation der Epilepsiesyndrome

Syndrom	n (%)	Geschlecht (m/w)	Hemisphäre (links/rechts)	Ätiologie
TLE	30 (43,48)	11/19	19/11	Unbekannt (n = 13, Tumor (n = 4), Sklerose (n = 5), Gliose (n = 1), fokale kortikale Dysplasie (n = 1), Angiomresektion (n = 1), Raumforderung (n = 1), Kontusionsdefekt (n = 1), Z.n. neonataler Sepsis/Meningitis (n = 1), Gefäßmalformation (n = 1), Volumenminderung (n = 1)
FLE	31 (44,93)	18/13	12/19	Fokale kortikale Dysplasie (n = 9), unbekannt (n = 7), Tumor (n = 6), Schädel-Hirn-Trauma (n = 2), proenzepale Zyste (n = 1), Gyrierungsstörung (n = 1), Contusio cerebri (n = 1), Hirnabszess (n = 1), Hamartom (n = 1), Läsionen (n = 1), Subarachnoidalblutung (n = 1)
POLE	8 (11,59)	4/4	2/6	Fokale kortikale Dysplasie (n = 2), unbekannt (n = 2), Z.n. Schussverletzung (n = 1), diffuse Hirnatrophie (n = 1), perinatale Hypoxie mit Gliose (n = 1), intrazerebrale Blutung (n = 1)
	69 (100)	33/36	33/36	

4.2.2 Klassifikation und Verteilung der epileptischen Anfälle

Während des EEG- und Video-Monitorings der 69 Studienpatienten ereigneten sich insgesamt 654 Anfälle, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten. Eine Übersicht über die evaluierten Anfälle und deren Charakteristika wird in *Tabelle 4.4* wiedergegeben.

Tabelle 4.4: Klassifikation und Verteilung der epileptischen Anfälle

Variablen	Anzahl	Anteil* (%)
Gesamt	n = 654	
Syndrom		
Frontallappenepilepsie	n = 343	52,45
Temporallappenepilepsie	n = 225	34,40
Parietal-/Occipitallappenepilepsie	n = 86	13,15
Anfallsursprungszone		
Linkshemisphärisch	n = 297	45,41
Rechtshemisphärisch	n = 357	54,59
Klinik		
Klinisch	n = 556	85,02
Subklinisch	n = 98	14,98
Auren		
Aura	n = 159	24,31
Keine Aura	n = 495	75,69
Vigilanzzustand bei Anfallsbeginn		
Schlaf	n = 425	64,98
Wachzustand	n = 229	35,02
Generalisierung		
Mit sekundärer Generalisierung	n = 98	14,98
Ohne sekundäre Generalisierung	n = 556	85,02
Versionen		
Version	n = 58	8,87
Version nach links	n = 28	48,28 ¹
Version nach rechts	n = 30	51,72 ¹
Keine Version	n = 596	91,13
Dystonien		
Dystonie	n = 8	1,22
Dystonie links	n = 4	50 ²
Dystonie rechts	n = 4	50 ²
Keine Dystonie	n = 646	98,78
Zeichen der Vier		
Zeichen der Vier	n = 19	2,91
Links gestreckt	n = 8	42,11 ³
Rechts gestreckt	n = 11	57,89 ³
Kein Zeichen der Vier	n = 635	97,09
Postiktale Nasereiben		
Postiktale Nasereiben	n = 29	4,43
Links	n = 15	51,72 ⁴
Rechts	n = 14	42,28 ⁴
Kein postiktales Nasereiben	n = 625	95,57

*Die prozentualen Angaben beziehen sich jeweils auf die Gesamtzahl der Anfälle (n = 654)

¹Die prozentualen Angaben beziehen sich auf die Gesamtzahl der Anfälle mit Version (n = 56)

²Die prozentualen Angaben beziehen sich auf die Gesamtzahl der Anfälle mit Dystonie (n = 8)

³Die prozentualen Angaben beziehen sich auf die Gesamtzahl der Anfälle mit Zeichen der Vier (n = 19)

⁴Die prozentualen Angaben beziehen sich auf die Gesamtzahl der Anfälle mit postiktalem Nasereiben (n = 29)

Die Mehrheit der Anfälle hatte ihren Ursprung im Frontallappen (52%), gefolgt von Anfällen temporalen (34%) und parietooccipitalen (13%) Ursprungs. Jeweils der Hälfte der Anfälle lag ein links- bzw. rechtshemisphärischer Fokus (45% vs. 55%) zugrunde. Während 556 Ereignisse (85,02%) mit einer klinisch sichtbaren Anfallssemiologie einhergingen, blieben 98 Anfälle (14,98%) subklinisch. Eine vorausgehende oder isoliert auftretende Aura fand sich bei 159 (24,31%) Anfällen. Prozentual war deren Auftreten mit 44% bei POLE am häufigsten, während isolierte Auren bei FLE und TLE etwa gleichhäufig zu finden waren (FLE 20%; TLE 24%). Für die weitere Auswertung wurde nicht unterschieden, welcher Art die Aura war. Von 654 ausgewerteten Anfällen traten 425 Ereignisse (64,98%) aus dem Schlaf heraus auf. Es ereigneten sich 229 Anfälle (35,02%) im Wachzustand der Patienten. Eine Generalisation wurde bei 98 Anfällen (14,98%) beobachtet. Entsprechend blieben 556 Ereignisse (85,02%) ohne sekundären Übergang in einen GTKA und somit rein fokal – diese umfassten 57 isolierte Auren, 98 rein subklinische, sowie 401 fokale Anfälle mit klinischer Manifestation. Insgesamt 58 (8,87%) der 654 Anfälle wiesen eine Version auf. Acht Anfälle (1,22%) gingen mit einer Dystonie einher. Das Zeichen der Vier war bei 19 Anfällen (2,91%) zu beobachten. Die Semiologie des postiktalen Nasereibens fand sich in 29 Fällen (4,43%) – auch hier wie bei o.g. Semiologien mit einer annähernd ausgeglichenen Seitenverteilung.

4.3 Analyse der Anfallsdauer

4.3.1 Analyse der Anfallsdauer in Abhängigkeit von demografischen Parametern

Die analysierten 654 Anfälle wiesen eine durchschnittliche Dauer von $80,50 \pm 81,65$ Sekunden auf. Dabei wurde im Einzelnen untersucht, wie sich die Anfallsdauer in Abhängigkeit von demografischen Faktoren wie dem Patientenalter, dem Alter bei Erkrankungsbeginn, der Erkrankungsdauer oder dem Geschlecht verhält.

Abhängigkeit der Anfallsdauer vom Patientenalter

Die Anfallsdauer der rein fokalen Anfälle bzw. der GTKA bezogen auf das Alter der Patienten stellte sich wie in *Abbildung 4.6* illustriert dar:

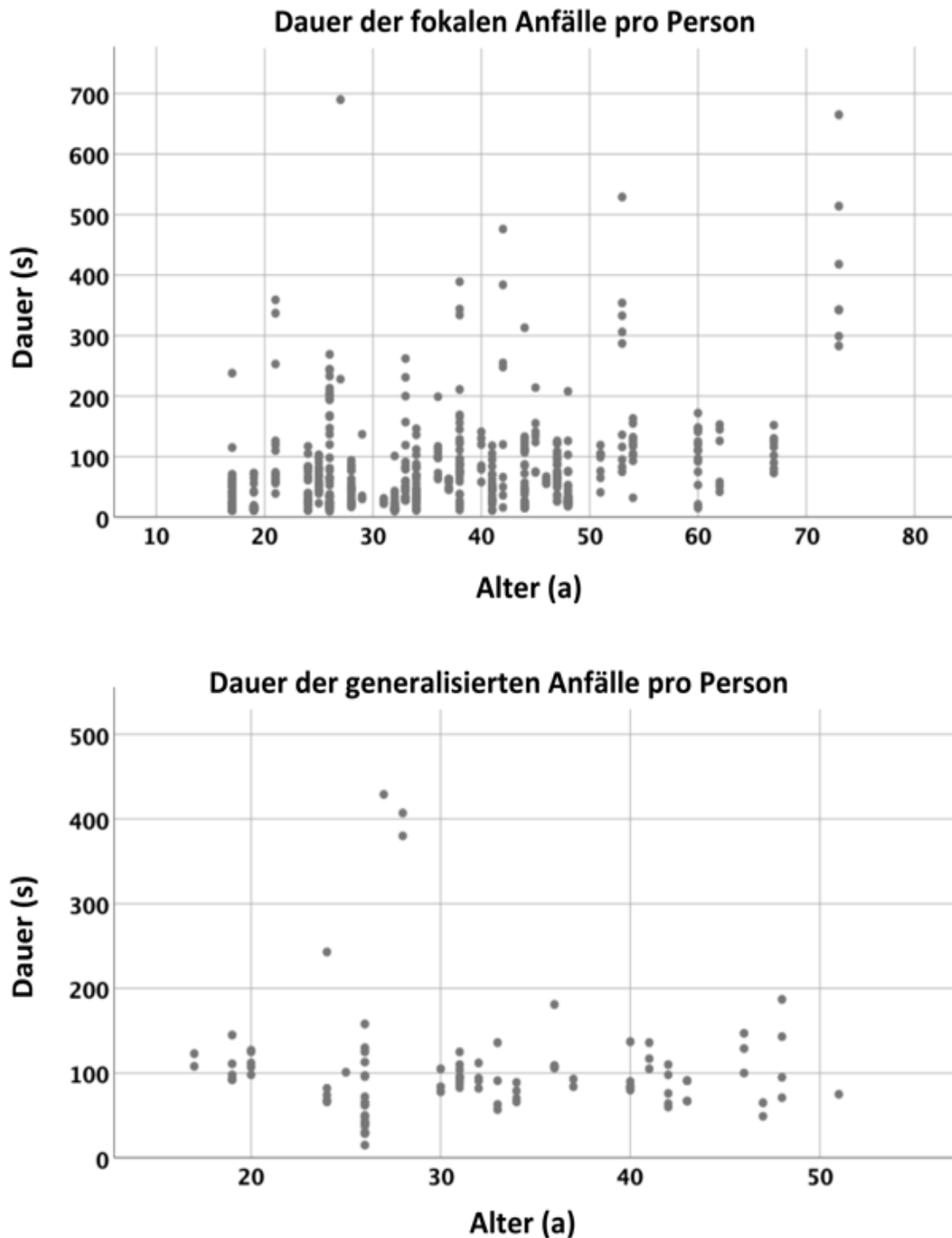


Abbildung 4.6: Anfallsdauer in Verhältnis zum Patientenalter

Mittels gemischtem Negativ-Binomialmodell fand sich bei rein fokalen Anfällen ein signifikanter Anstieg der Anfallsdauer in Abhängigkeit vom Patientenalter: Pro Lebensjahr zeigte sich eine signifikante Prolongation der Anfallsdauer um den Faktor 1,034 ($p < 0,001$). In ähnlicher Weise, jedoch nicht signifikant, verlängerte sich die Anfallsdauer der fokalen Anteile sekundär generalisierter Anfälle mit zunehmendem

Alter ($p = 0,548$). Der Faktor betrug hierbei 1,010 pro Lebensjahr. Zwischen der Gesamtdauer der GTKA und dem Patientenalter bestand in unserem Kollektiv kein signifikanter Zusammenhang (Faktor 0,998; $p = 0,820$).

Entwicklung der Anfallsdauer in Abhängigkeit vom Alter bei Erkrankungsbeginn

Das Alter bei Erkrankungsbeginn hatte in unserem Studienkollektiv keinen signifikanten Einfluss auf die Dauer der GTKA. Tendenziell bestand bei späterem Erkrankungsbeginn eine längere Anfallsdauer. Konkret stieg diese bei einem um ein Jahr späterem Erkrankungsbeginn um den Faktor 1,006 ($p = 0,450$).

Entwicklung der Anfallsdauer bei steigender Erkrankungsdauer

Mit zunehmender Erkrankungsdauer zeigte sich eine signifikante Verkürzung der fokalen Anfälle um den Faktor 0,982 pro Jahr ($p = 0,028$). Ferner sank die Dauer des fokalen Anteils sekundär generalisierter Anfälle pro Erkrankungsjahr um den Faktor 0,982 ($p = 0,198$) sowie die Gesamtdauer der GTKA um den Faktor 0,990 ($p = 0,216$).

Abhängigkeit der Anfallsdauer vom Geschlecht

Geschlechtsunterschiede ergaben sich in Bezug auf die Dauer des fokalen Anteils sekundär generalisierter Anfälle, wobei sich dieser bei Männern im Vergleich zu Frauen um den Faktor 0,783 verkürzt darstellte ($p = 0,369$). Die Dauer des generalisierten Anteils wiederum zeigte sich bei Männern um den Faktor 1,077 – und somit nicht signifikant – länger als bei Frauen ($p = 0,520$). Die Gesamtdauer der GTKA war zwischen beiden Geschlechtern vergleichbar (Männer vs. Frauen: Faktor 1,015; $p = 0,920$), ebenso wie die Dauer rein fokaler Anfälle (Männer vs. Frauen: Faktor 0,978; $p = 0,904$).

Entwicklung der Anfallsdauer im Verlauf des Epilepsie-Monitorings

Für die Dauer der prächirurgischen Diagnostik werden in der Regel die Anfallsmedikamente reduziert bzw. abgesetzt, um die Auftretenswahrscheinlichkeit für epileptische Anfälle zu erhöhen. Vor diesem Hintergrund wurde bei insgesamt 29 Patienten mit zehn oder mehr aufgezeichneten Anfällen untersucht, wie sich die Dauer der epileptischen Anfälle im Verlauf des Monitorings veränderte bzw. wie sich die Differenz zum persönlichen Mittelwert mit steigender Anfallsnummer veränderte.

Hierbei wurden die nacheinander auftretenden Anfälle eines Patienten fortlaufend nummeriert. Die Entwicklung der Anfallsdauer wurde in untenstehenden Abbildungen visualisiert (s. *Abbildung 4.7*). Dabei konnte keine signifikant richtungsweisende Tendenz ausgemacht werden.

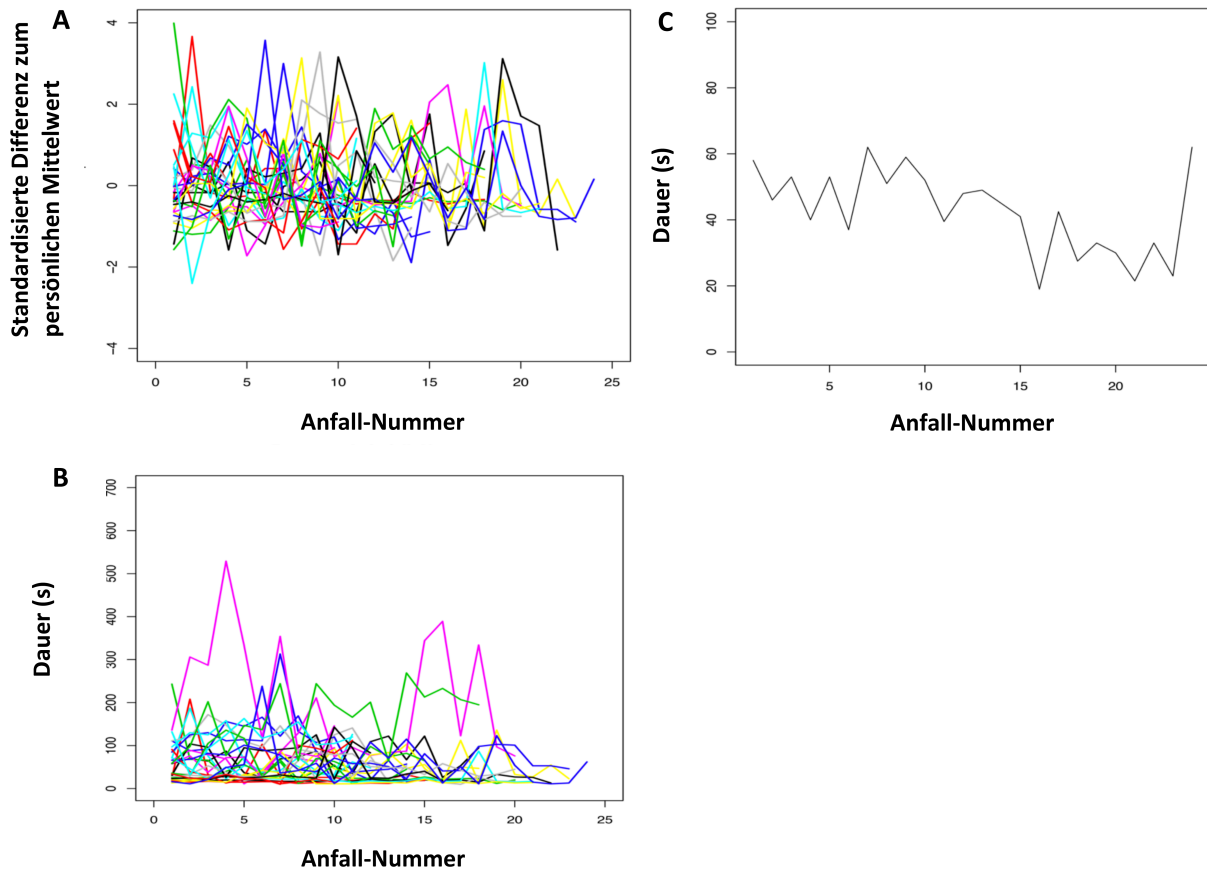


Abbildung 4.7: Entwicklung der Anfallsdauer im Verlauf des Epilepsie-Monitorings

Dargestellt ist die Anfallsdauer für die einzelnen Anfälle eines Patienten während seines Aufenthaltes im Epilepsie-Monitoring (A). Zudem ist die Differenz zum individuellen Mittelwert aufgetragen (B). Hierbei ist jeder Patient durch eine andersfarbige Linie repräsentiert (A, B). Der Median der Anfallsdauer aller 29 analysierten Patienten bei steigender Anfallsnummer ist in der Grafik (C) visualisiert.

4.3.2 Analyse der Anfallsdauer in Abhängigkeit von Vigilanz und zirkadianer Rhythmik

Abhängigkeit der Anfallsdauer vom Schlaf-/Wachheitszustand

Bei den 425 Anfällen, die aus dem Schlaf heraus begannen, ließ sich eine mittlere Anfallsdauer von $75,37 \pm 76,36$ Sekunden ermitteln. Hingegen lag der Mittelwert der Anfallsdauer bei den 229 epileptischen Anfällen, die sich im Wachzustand manifestierten, bei $90,01 \pm 90,07$ Sekunden ($p = 0,022$). Folgende Boxplots stellen die Anfallsdauer beider Gruppen gegenüber (s. *Abbildung 4.8*).

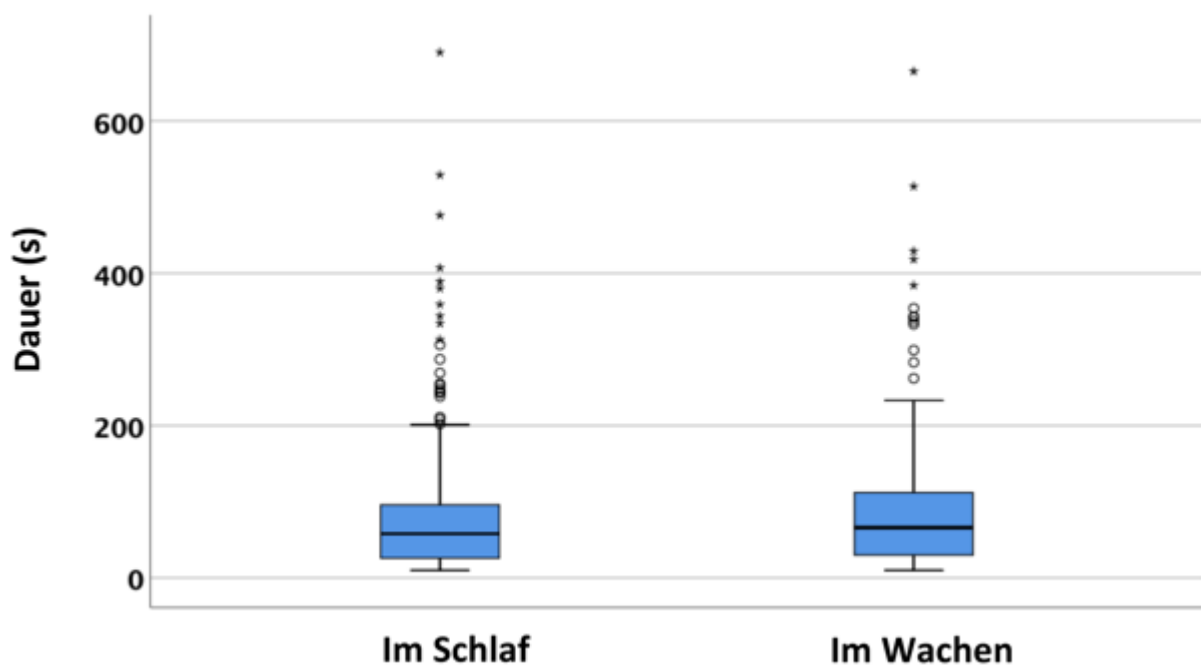


Abbildung 4.8: Gegenüberstellung der Dauer epileptischer Anfälle mit Beginn im Schlaf- / Wachzustand

Analysiert wurden die Anfallsdauern von 425 Anfällen, die aus dem Schlaf sowie von 229 Anfällen, die aus dem Wachzustand heraus auftraten. Die Anfälle mit Beginn im Wachen stellten sich in unserer Studie signifikant länger dar, als die Anfälle, die im Schlaf begannen ($p = 0,022$). Die Boxplots geben Minimum, Maximum, Median sowie die erste und dritte Quartile wieder. Die Kreise und Sterne stehen für die Anfallsdauern der Extremwerte.

Bei Anwendung des gemischten Negativ-Binomialmodells ergab sich bei den *fokalen Anfällen* kein signifikanter Unterschied in der Anfallsdauer bei Auftreten im Schlaf oder im Wachzustand. Dabei waren fokale Anfälle mit Beginn im Schlaf um das 1,071-fache länger als fokale Anfälle aus dem Wachheitszustand heraus ($p = 0,229$). Ebenso ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Gesamtdauer *generalisierter Anfälle*, die aus dem Schlaf heraus um das 0,825-fache kürzer andauerten als bei Beginn aus dem

Wachzustand ($p = 0,085$). Die *fokalen Anteile sekundär generalisierter Ereignisse* waren aus dem Schlaf heraus um das 0,928-fache ($p = 0,706$), die generalisierten Anteile um den Faktor 0,897 ($p = 0,226$) verkürzt. So zeigte sich bei beiden Anteilen sekundär generalisierter Anfälle zusammenfassend ein gleichgerichteter Trend im Sinne einer verkürzten Anfallsdauer bei Anfallsbeginn im Schlaf.

4.3.3 Analyse der Anfallsdauer in Abhängigkeit vom Epilepsiesyndrom

Vergleich der Anfallsdauer bei FLE, TLE und POLE

Die rein *fokalen Anfälle* dauerten bei FLE um den Faktor 0,745 kürzer als bei TLE ($p = 0,133$). Fokale Anfälle bei POLE waren um das 1,138-fache länger als bei TLE ($p = 0,667$) und somit im Vergleich zu den anderen Epilepsiesyndromen am längsten.

Die Gesamtdauer der *GTKA* war bei FLE um den Faktor 0,902 ($p = 0,550$) und bei POLE um den Faktor 0,810 ($p = 0,320$) kürzer als bei TLE. Ebenso waren die *fokalen Anteile der GTKA* bei FLE um den Faktor 0,941 ($p = 0,847$) und bei POLE um das 0,579-fache ($p = 0,124$) kürzer als bei TLE. Zudem waren die *generalisierten Anteile der GTKA* bei FLE um den Faktor 0,868 ($p = 0,304$) und bei POLE um den Faktor 0,893 ($p = 0,560$) kürzer als bei TLE. Zusammenfassend dauerten die *GTKA* insgesamt und auch in ihren beiden Anteilen bei TLE tendenziell länger als bei FLE und POLE.

Syndromspezifische Assoziation von Alter und Dauer fokaler Anfälle

In Anlehnung an Abschnitt 3.1.1 wurde auch für die einzelnen Epilepsiesyndrome untersucht, wie sich die Anfallsdauer von rein fokalen Anfällen in Abhängigkeit vom Patientenalter verhält. Hierbei wurde bei Anfällen aller Epilepsiesyndrome (FLE, TLE sowie POLE) mit steigendem Alter tendenziell eine Zunahme der Anfallsdauer beobachtet (s. *Abbildung 4.9*)

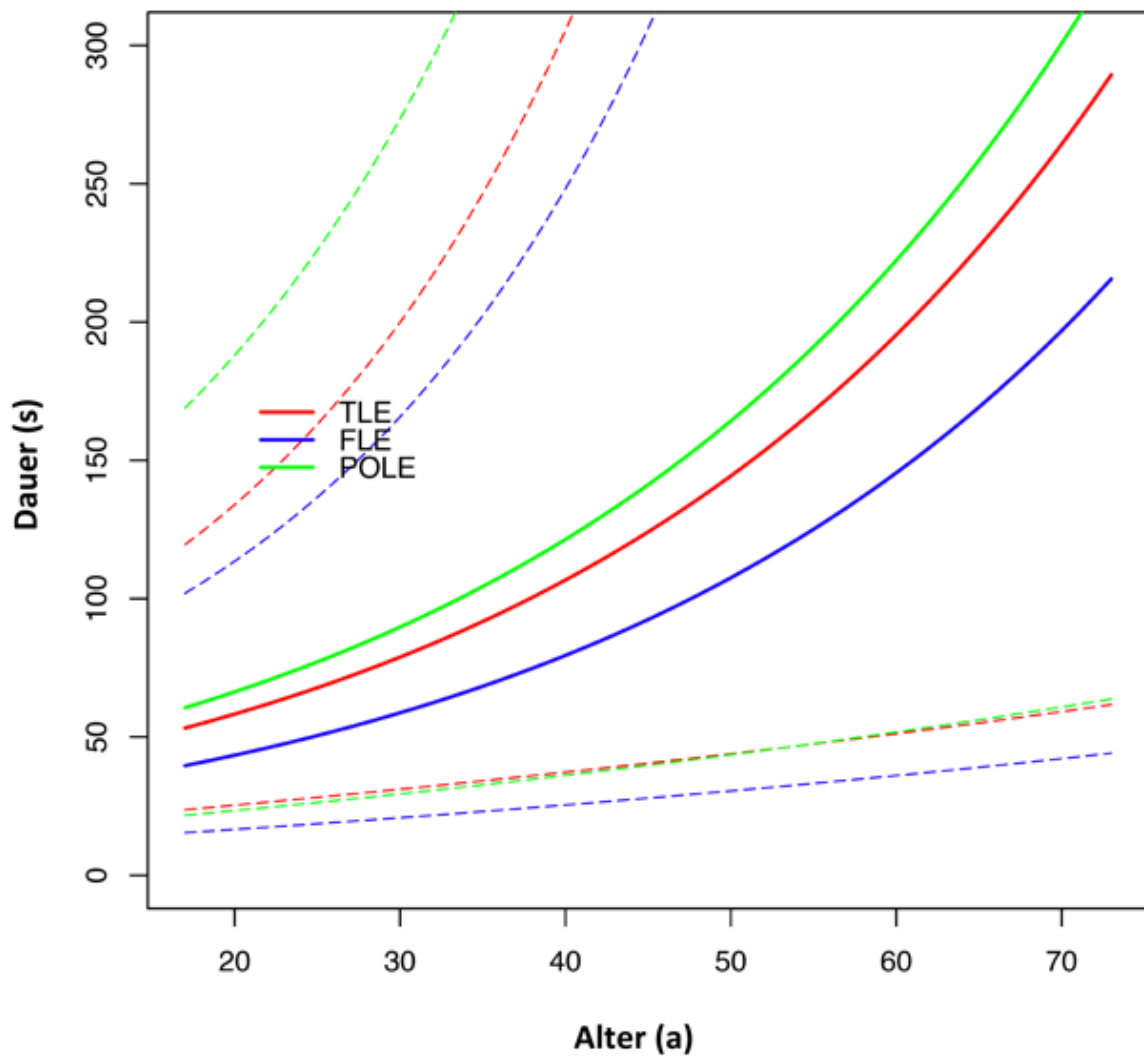


Abbildung 4.9: Entwicklung der mittleren Anfallsdauer der fokalen Anfälle mit dem Alter in Abhängigkeit von der Anfallslokalisation

Für die Erstellung der Grafik bzw. die Prädiktion der Anfallsdauer wurde angenommen, dass es sich um eine weibliche Patientin mit linkshemisphärischer Epilepsie entweder frontalen, temporalen oder parietooccipitalen Anfallsursprungs handelt, und eine Erkrankungsdauer von 5 Jahren besteht. Ferner wurde angenommen, dass der Anfall aus dem Schlaf heraus begann, eine Aura angegeben wurde und keine Dystonie vorhanden war. Gestrichelte Linien stellen jeweils die entsprechenden 95 %-Konfidenzintervalle dar. FLE = Frontallappenepilepsie; TLE = Temporallappenepilepsie; POLE = Parietooccipitale Epilepsie

Vergleich der Dauer links- und rechtshemisphärischer Anfälle

Die Durchschnittsdauer aller Anfälle der linken bzw. rechten Hemisphäre ist in untenstehendem Boxplot dargestellt (s. *Abbildung 4.10*).

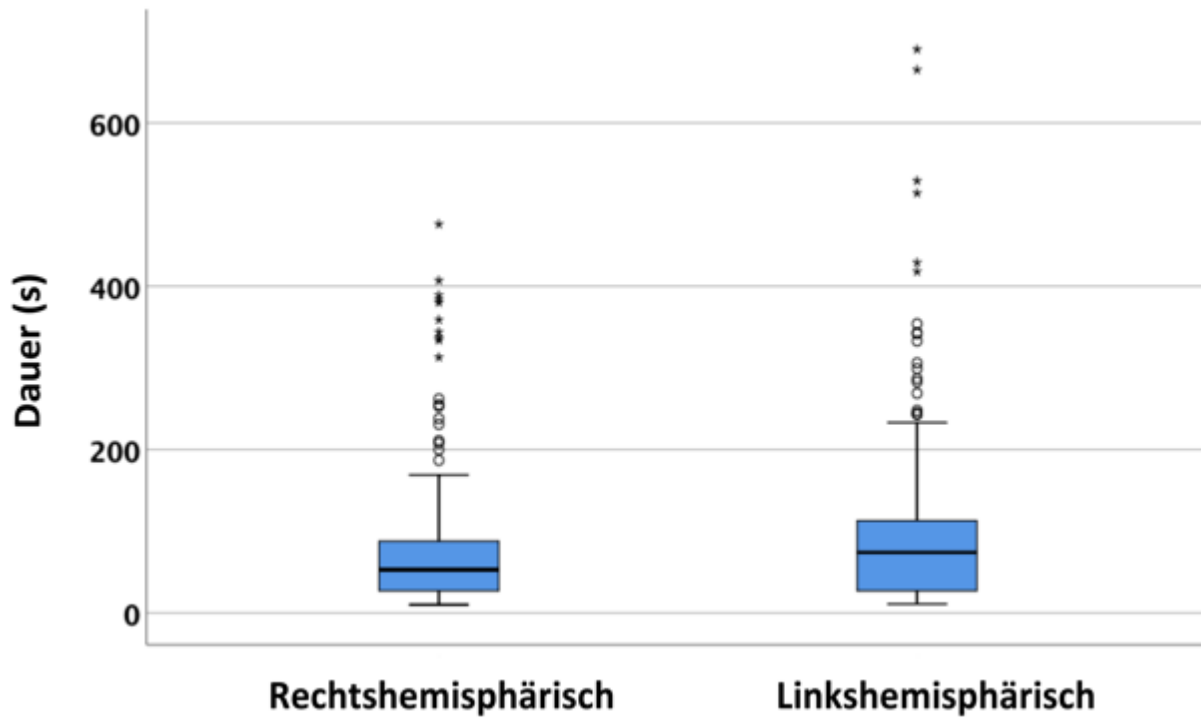


Abbildung 4.10: Anfallsdauer in Abhängigkeit der Lateralisation des Anfallsursprungs

Es zeigte sich eine signifikant längere Dauer der insgesamt 297 linkshemisphärischen Anfälle ($91,88 \pm 93,92$ Sekunden) im Vergleich zu den 357 rechtshemisphärischen Anfällen ($71,03 \pm 68,53$ Sekunden; $p = 0,003$).

Betrachtete man die verschiedenen Epilepsiesyndrome getrennt, ließ sich der genannte Hemisphärenunterschied nur für TLE-Anfälle wiederfinden: Während bei den Anfällen des rechten Temporallappens ($n = 83$) die mittlere Anfallsdauer $80,43 \pm 48,38$ Sekunden war, lag diese bei den 142 Anfällen der linken Hemisphäre bei $121,62 \pm 97,06$ Sekunden. Somit dauerten linkstemporale Anfälle signifikant länger als rechtstemporale ($p < 0,001$). Das Patientenalter war in beiden Gruppen vergleichbar und somit nicht ursächlich für die differente Anfallsdauer ($p = 0,143$). Um auszuschließen, dass diese Differenz in der Anfallsdauer durch einen ungleich verteilten Anteil an GTKA bei links- bzw. rechtshemisphärischer TLE bedingt war, wurde der Vergleich unter Ausschluss der GTKA ($n = 31$) wiederholt. Hierbei zeigte sich ebenso eine signifikant längere Anfallsdauer für fokale TLE-Anfälle der linken (n

= 118) vs. der rechten (n = 76) Hemisphäre (p < 0,001). Links dauerten sie durchschnittlich $124,33 \pm 105,79$ Sekunden, rechts $77,80 \pm 49,57$ Sekunden. Für GTKA lag die durchschnittliche Dauer rechtshemisphärisch bei $109,00 \pm 15,24$ Sekunden (n = 7) und linkshemisphärisch bei $108,29 \pm 24,54$ Sekunden (n = 24). Die Dauer der links- und rechtstemporalen GTKA unterschied sich somit nicht signifikant (p = 0,502).

Kein Unterschied ergab sich hingegen für die Dauer links- (n = 148; $63,4 \pm 74,34$ Sekunden) und rechtshemisphärischer FLE-Anfälle (n = 195; $64,74 \pm 84,09$ Sekunden) (p = 0,067). Bei den 86 Anfällen der Patienten mit POLE zeigte sich ebenfalls kein Hemisphärenunterschied bei $80 \pm 70,06$ Sekunden Dauer rechtshemisphärischer (n = 79) und $62,14 \pm 20,38$ Sekunden Dauer der linkshemisphärischen (n = 7) Anfälle (p = 0,825). Eine Übersicht über die Anfallsdauer bezogen auf die drei Epilepsiesyndrome wird in *Tabelle 4.5* gegeben.

Tabelle 4.5: Anfallsdauer bezogen auf Epilepsiesyndrom und Hemisphäre

	n ¹	MW ²	σ ³	Median ⁴	Min. ⁴	Max. ⁴	p-Wert
Frontallappenepilepsie	343	63,98	78,58	34,00	10	690	
linkshemisphärisch	148	64,74	84,09	29,50	11	690	0,067
rechtshemisphärisch	195	63,40	74,34	36,00	10	476	
Temporallappenepilepsie	225	106,43	84,76	93,00	11	665	
linkshemisphärisch	142	121,62	97,06	98,00	15	665	< 0,001
rechtshemisphärisch	83	80,43	48,38	71,00	11	313	
Parietal- /Occipitallappenepilepsie	86	78,55	67,51	63,00	10	359	
Linkshemisphärisch	7	62,14	20,38	63,00	37	91	0,825
rechtshemisphärisch	79	80,00	70,06	63,00	10	359	

¹Anzahl der Anfälle

²Mittelwert (s)

³Standardabweichung (s)

⁴(s)

4.3.4 Analyse der Anfallsdauer in Abhängigkeit von der Semiologie

Gegenüberstellung der Dauer fokaler und generalisierter Anfälle

Für die 401 untersuchten rein fokalen Anfälle ohne sekundäre Generalisation wurde eine mittlere Anfallsdauer von $78,90 \pm 87,27$ Sekunden ermittelt. Bei den 98 GTKA ergab sich ein signifikant höherer Mittelwert von $102,21 \pm 64,56$ Sekunden ($p < 0,001$). Die Verteilung der Anfallsdauer rein fokaler ($n = 556$) und generalisierter Ereignisse ($n = 98$) ist in untenstehenden Diagrammen visualisiert (s. *Abbildung 4.11*).

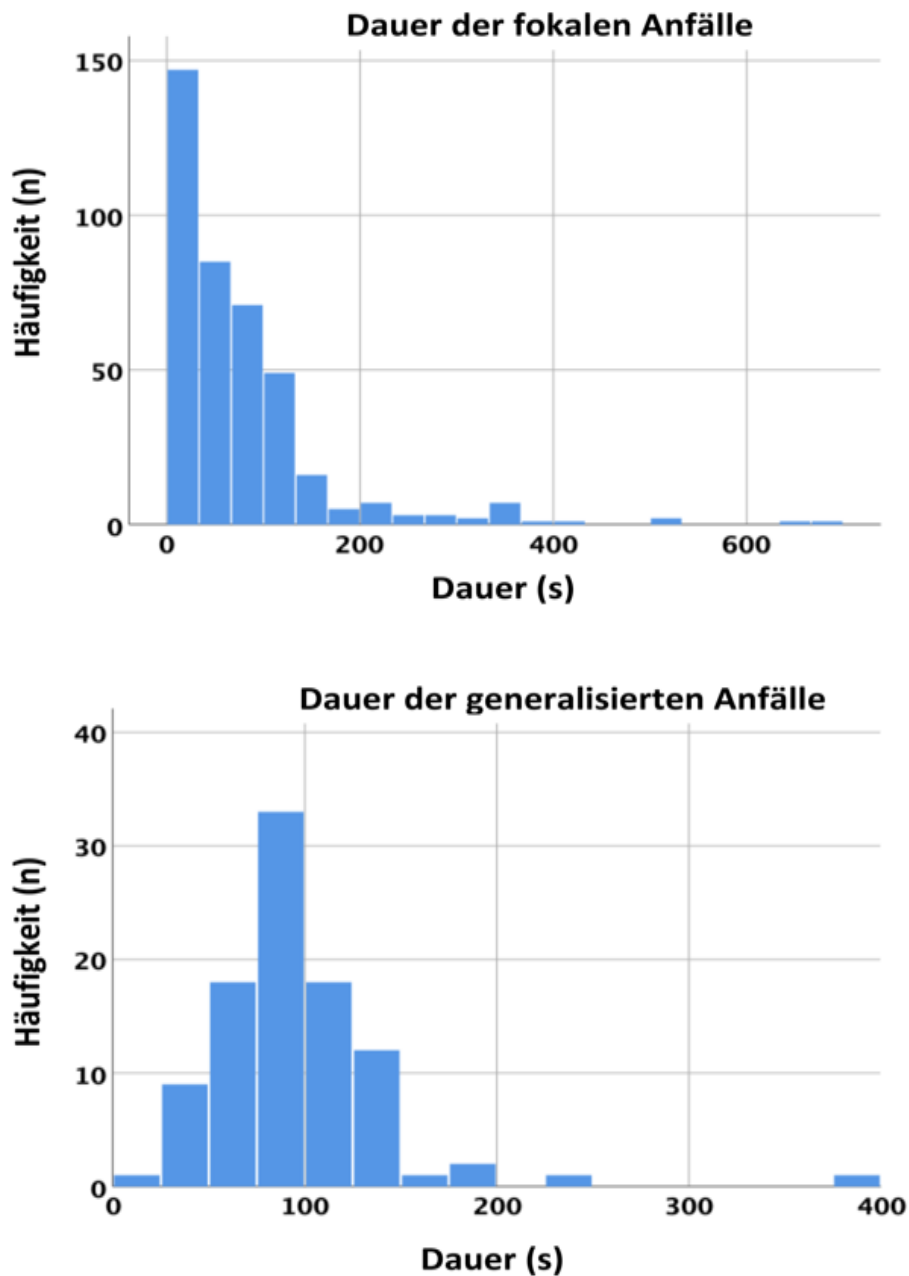


Abbildung 4.11: Häufigkeitsverteilung der Dauer fokaler und generalisierter Anfälle

Anfallsdauer klinischer und subklinischer Anfälle

Zwischen der Dauer subklinischer und klinischer Anfälle ergab sich kein signifikanter Unterschied: Bei den 98 subklinischen Anfällen errechnete sich eine mittlere Anfallsdauer von $81,49 \pm 77,03$ Sekunden, während sich bei den 556 klinischen Anfällen ein Mittelwert von $80,32 \pm 82,5$ Sekunden zeigte ($p = 0,802$; s. *Abbildung 4.12*).

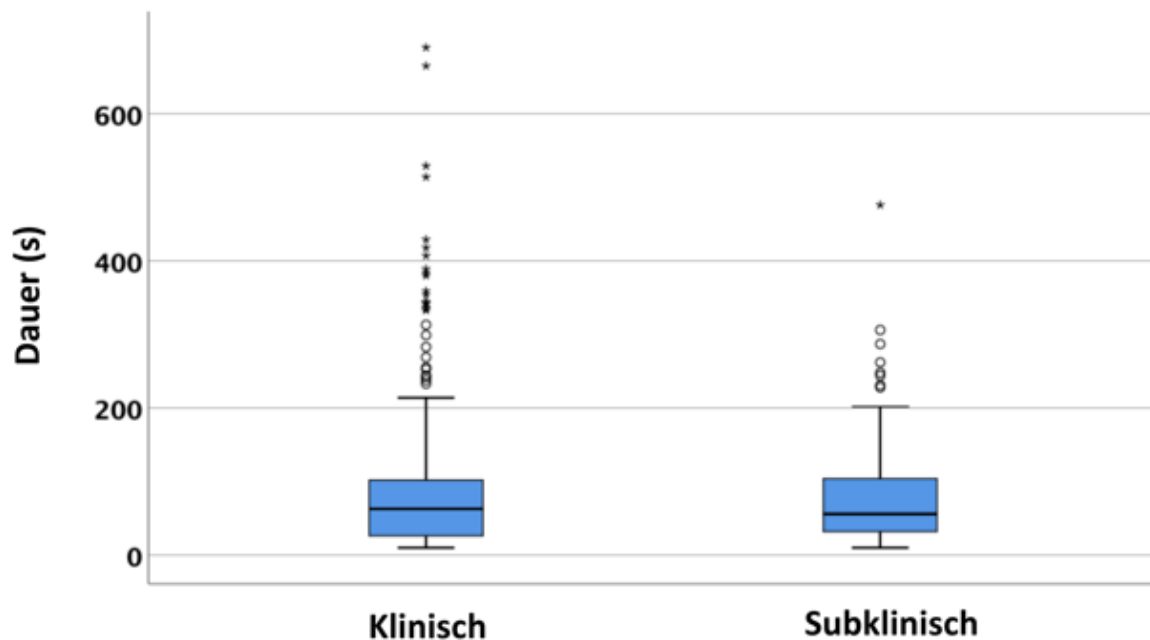


Abbildung 4.12: Gegenüberstellung der Dauer klinischer und subklinischer Anfälle

Analysiert wurden die Anfallsdauern von 98 subklinischen Anfällen sowie von 556 Anfällen mit nachweisbarer Klinik. Die Kreise und Sterne stehen für die Anfallsdauern einzelner Patienten.

Der Einfluss einer Aura auf die Anfallsdauer

Die mittlere Anfallsdauer der 160 epileptischen Ereignisse mit vorangehender Aura lag bei $80,96 \pm 84,84$ Sekunden. Bei den 494 Ereignissen ohne Aura zeigte sich eine mittlere Anfallsdauer von $80,35 \pm 80,68$ Sekunden, sodass das Auftreten einer Aura die Anfallsdauer nicht signifikant veränderte ($p = 0,161$; s. *Tabelle 3.7*).

Auch bei Unterscheidung der verschiedenen Anfallssemiologien ergab sich in keiner der Berechnungen ein relevanter Einfluss der Aura auf die Anfallsdauer. Eine Differenzierung der unterschiedlichen Aura-Qualitäten wurde hierbei nicht vorgenommen. Im Einzelnen war die Gesamtdauer rein fokaler Anfälle bei Auftreten einer Aura um den Faktor 1,064 verlängert ($p = 0,363$). Die Dauer generalisierter Anfälle verlängerte sich mit Aura durchschnittlich um den Faktor 1,057 ($p = 0,740$). Die fokalen Anteile sekundär generalisierter Anfälle nahmen bei Vorliegen einer Aura in

ihrer Dauer im Schnitt um das 1,663-fache zu ($p = 0,068$). Dagegen verkürzen sich die generalisierten Anteile tendenziell um den Faktor 0,962 ($p = 0,813$).

Der Einfluss einer Version auf die Anfallsdauer

Die GTKA-Dauer war bei Auftreten einer Version ($n = 58$) um den Faktor 1,071 und somit nicht signifikant verlängert ($p = 0,580$). Generalisierte Anteile sekundär generalisierter Anfälle verlängerten sich durch das Vorliegen einer Version hingegen signifikant um den Faktor 1,290 im Vergleich zu solchen ohne Version ($p = 0,015$). Dabei wurde die Version als erstes Zeichen der Generalisation gewertet und der generalisierte Anfallsabschnitt definiert als Spanne zwischen Beginn der Version bis Anfallsende.

Der Einfluss eines Zeichens der Vier auf die Anfallsdauer

Es wurde die Dauer aller Anfälle mit Zeichen der Vier ($n = 19$) mit jenen ohne Zeichen der Vier ($n = 635$) verglichen, wobei sich in Bezug auf die Gesamtdauer der GTKA kein signifikanter Einfluss ergab (Faktor 1,029; $p = 0,810$). Ein signifikanter Einfluss des Zeichens der Vier zeigte sich hingegen für die Dauer der generalisierten Anteile der GTKA, welche sich bei Auftreten des Zeichens der Vier im Mittel um den Faktor 1,254 verlängerten ($p = 0,043$).

Der Einfluss einer Dystonie auf die Anfallsdauer

Für die ictale Dystonie ($n = 8$) wurde kein signifikanter Einfluss auf die Anfallsdauer beobachtet. Bei Auftreten einer Dystonie war die Dauer rein fokaler Anfälle um den Faktor 1,204 länger als in den 646 fokalen Anfällen ohne Dystonie ($p = 0,392$). Im Studienkollektiv lagen keine sekundär generalisierten Anfälle vor, denen eine Dystonie vorausging.

Gegenüberstellung der Dauer rein fokaler Anfälle und der fokalen Anteile sekundär generalisierter Anfälle

Beim Vergleich der mittleren Anfallsdauer aller rein fokalen Anfälle ($n = 556$) und aller fokalen Anteile der sekundär generalisierten Anfälle ($n = 98$) zeigte sich, dass die fokalen Anteile der sekundär generalisierten Anfälle signifikant kürzer waren als die rein fokalen Anfälle ($p < 0,001$). Hervorzuheben ist ferner, dass die fokalen Anteile der

GTKA eine deutlich geringe Streuung ihrer Dauer aufwiesen als die rein fokalen Anfälle ohne anschließende Generalisation (s. *Abbildung 4.13*).

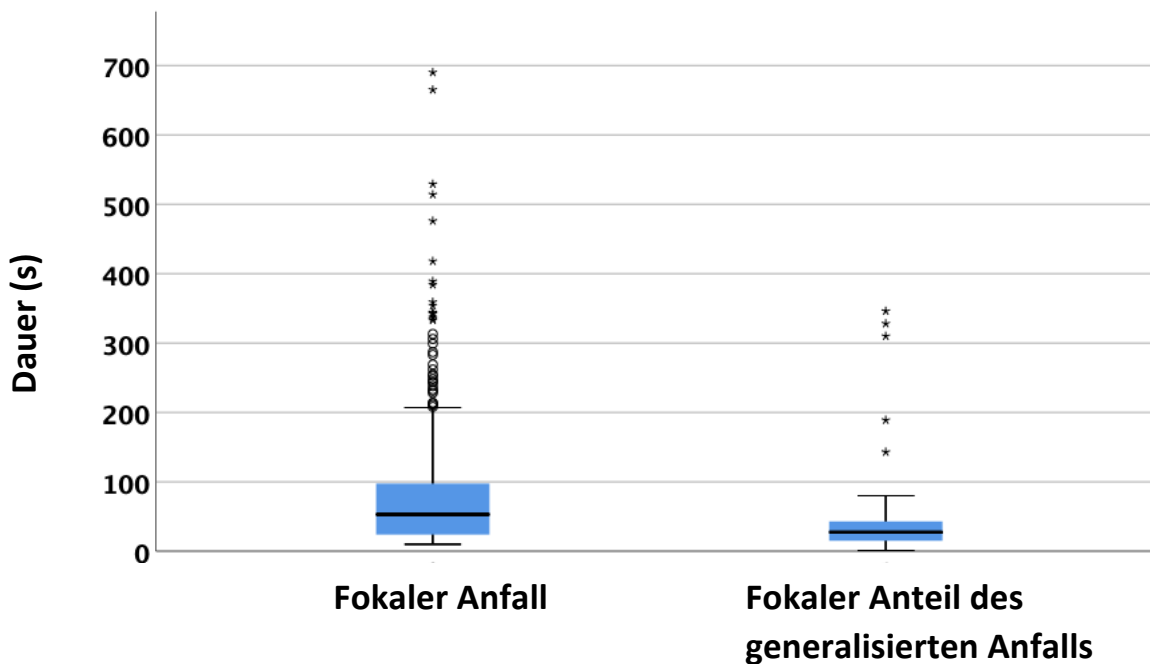


Abbildung 4.13: Gegenüberstellung der Anfallsdauer rein fokaler Anfälle im Vergleich zum fokalen Anteil generalisierter Anfälle

Analysiert wurden die Anfallsdauern von 378 rein fokalen Anfällen sowie der fokalen Anteile der 120 Anfälle mit sekundärer Generalisierung. Hierbei zeigte sich die Dauer der fokalen Anfälle durch eine nachfolgende Generalisation signifikant verkürzt im Vergleich zu fokalen Anfällen ohne sekundäre Generalisation ($p < 0,001$). Die Kreise stehen für die Anfallsdauern einzelner Extremwerte.

Zusätzlich wurden einzelne Patienten mit zehn oder mehr Anfällen während des Epilepsie-Monitorings betrachtet, die die gleiche Anfallssemiologie sowohl bei rein fokalen Anfällen als auch bei den fokalen Anteilen ihrer sekundär generalisierten Anfälle aufwiesen ($n = 4$). Hierbei konnte für die Gesamtgruppe kein signifikanter Unterschied der mittleren Anfallsdauer zwischen den fokalen Anfällen und den fokalen Anteilen der sekundär generalisierten Anfälle ausgemacht werden (s. *Tabelle 4.6*). Semiologie- und patientenabhängig zeigte sich der fokale Anfall oder der fokale Anteil der GTKA verlängert.

Tabelle 4.6: Individueller Vergleich fokaler Anfälle und fokaler Anteile der GTKA

Semiologie	Anzahl (n) und Mittelwert der Dauer (s) der fokalen Anfälle	Anzahl (n) und Mittelwert der Dauer (s) fokaler Anteile sekundär generalisierter Anfälle	p-Wert
Blinzeln	2 13,00	2 23,00	1,000
Automotorisch ¹	1 6,00	4 18,00	0,400
Bilateral tonisch, Kloni linke Hand	1 69,00	3 35,33	0,500
Automotorisch ¹	9 62,78	1 36,00	0,800

¹Es handelt sich um die gleiche Semiologie bei unterschiedlichen Patienten.

4.3.5 Zusammenfassung der Einflussfaktoren auf die Anfallsdauer

Die untenstehende Grafik fasst die untersuchten Parameter und deren anfallsverkürzenden oder -verlängernden Einfluss zusammen (s. *Abbildung 4.14*).

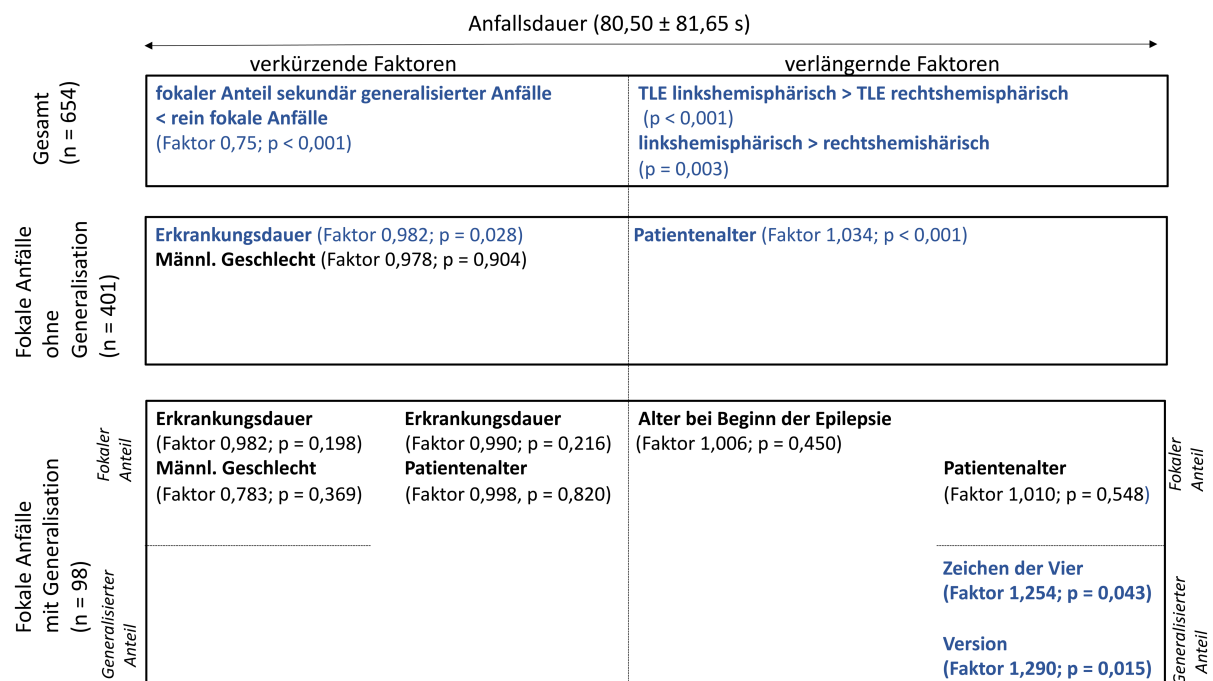


Abbildung 4.14: Zusammenfassung der anfallsmodulierenden Faktoren

Signifikante Ergebnisse sind in blauer Schrift dargestellt.

5 Diskussion

Diese Studie evaluierte den Einfluss klinischer und demografischer Parameter auf die Anfallsdauer bei 69 Patienten mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie. Im Gegensatz zu den meisten bisherigen Studien erfolgte eine präzise Bestimmung der Anfallsdauer mit Hilfe invasiver EEG-Ableitung. Die durchschnittliche Anfallsdauer lag bei $80,50 \pm 81,65$ Sekunden, wobei sich ein temporaler und linkshemisphärischer Anfallsursprung anfallsprolongierend auswirkten, ebenso wie das Zeichen der Vier, Auftreten einer Version und ein zunehmendes Patientenalter. Signifikant anfallsverkürzend wirkte sich eine zunehmende Erkrankungsdauer aus.

5.1 Pathophysiologische Überlegungen zum Einfluss demografischer Parameter

Besteht ein Zusammenhang zwischen Anfallsdauer und Patientenalter?

In der vorliegenden Arbeit konnte erstmals ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Patientenalter und der Dauer rein fokaler Anfälle nachgewiesen werden, wobei die Anfallsdauer mit dem Alter unabhängig von Erkrankungsbeginn bzw. Krankheitsdauer anstieg. Frühere Studien zur Anfallsdauer geben zwar Informationen zu Patientenalter (Afra et al., 2008; Payne et al., 2018) und Erkrankungsdauer (Kennedy et al., 2015), beziehen diese Informationen aber nicht in die Analysen mit ein, sodass keine Vergleichbarkeit gegeben ist. Die beobachtete Zunahme der Anfallsdauer bei steigendem Alter könnte durch abnehmende Inhibitionsmechanismen erklärt sein. So kommt es im Rahmen der physiologischen Degeneration zu einem Untergang inhibitorischer Neurone bzw. zu einer verringerten Synthese und Ausschüttung inhibitorischer Neutransmitter wie GABA (Stanley et al., 2012). Mit dieser Beobachtung im Einklang steht eine Untersuchung zu häufiger auftretendem Status epilepticus bei älteren Menschen im Vergleich zu jungen (Rosenow et al., 2007).

Verlängert sich die Anfallsdauer mit der Erkrankungsdauer bzw. hat das Erkrankungsalter signifikanten Einfluss?

Die Anfallsdauer zeigte sich bei fokalen Anfällen signifikant prolongiert bei späterem Erkrankungsbeginn bzw. kürzerer Erkrankungsdauer, wobei diese Konstellation häufiger bei älteren Patienten zu finden ist.

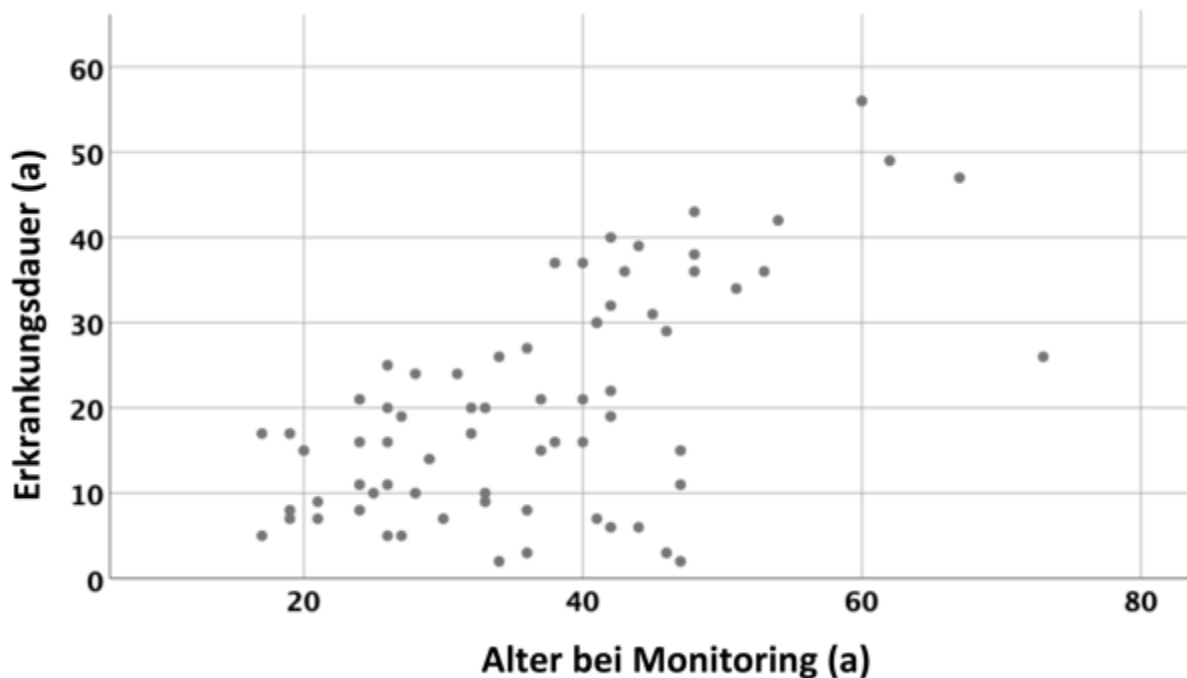


Abbildung 5.1: Zusammenhang von Alter und Erkrankungsdauer

Der Zusammenhang zwischen Alter und Erkrankungsdauer ist für unser Kollektiv in *Abbildung 5.1* wiedergegeben. Es gilt zu bedenken, dass eine ähnliche Erkrankungsdauer sowohl bei einem jungen Patienten mit konnataler Epilepsie und einem geriatrischen Patienten mit symptomatischer Epilepsie auftreten kann. Der Epilepsie jüngerer Patienten liegen jedoch in der Regel andere Ursachen zugrunde als bei Erkrankungsbeginn in höherem Alter. So basiert ein Erkrankungsbeginn im Kinder-/Jugendalter häufig auf einer Anlagestörung wie z.B. einer Dysplasie (Kloss et al., 2002). Ein Erkrankungsbeginn im Erwachsenenalter ist typischerweise durch erworbene Läsionen begründet, z.B. neoplastisch, zerebrovaskulär, postentzündlich oder neurodegenerativ (Hauser et al., 1993). Die damit einhergehenden Unterschiede in den Epilepsiesyndromen bzw. der Anfallssemiologie könnten zu den beobachteten Unterschieden in der Anfallsdauer beitragen. Naturgemäß unterscheiden sich beide

Krankheitsverläufe in ihren Eigenschaften stark und sind hier nur eingeschränkt statistisch vergleichbar.

Lässt sich ein Zusammenhang zwischen Anfallsdauer und Geschlecht der Patienten erkennen?

Betrachtet man den Einfluss des Geschlechts auf die Anfallsdauer, zeigte sich für männliche Patienten im Vergleich zu weiblichen Patienten eine tendenziell verkürzte Dauer der fokalen Anfälle sowie der fokalen Anteile sekundär generalisierter Anfälle. Somit steht unser Ergebnis im Einklang mit einer früheren Studie, die bei rein fokalen Anfällen bei männlichen Patienten eine signifikant verkürzte Anfallsdauer im Vergleich zu weiblichen Patienten nachwies (Dobesberger et al., 2015). Pathophysiologische Erklärungsansätze könnten im vermehrten zerebralen Blutfluss und der verstärkten zerebralen Glucose-Aufnahme bei Frauen liegen (Aanerud et al., 2017; Baxter et al., 1987). Beides könnte zu einer längeren Aufrechterhaltung epileptischer Aktivität bei Frauen beitragen und im Gegenzug in einer kürzeren Anfallsdauer bei Männern resultieren. Betrachtet man den Hormonhaushalt, so weisen Männer weniger zerebrale 5-HT_{1A}-Rezeptoren und Dopamin-Transporter auf. Konsekutiv geht man von einem niedrigeren Serotonin- sowie Dopamin-Umsatz aus, was für die Anfallsausbreitung und -aufrechterhaltung im Sinne einer verminderten Dichte exzitatorischer Rezeptoren und Transmitter eine Rolle spielen könnte (Lavalaye et al., 2000; Parsey et al., 2002).

5.2 Bewertung der Dynamik der Anfallsdauer im Verlauf des Monitorings

Lässt sich eine Veränderung der Anfallsdauer bei steigender Anzahl der Anfälle im Verlaufe des Monitorings, d.h. unter Absetzen/Reduktion der Medikation, beobachten?

Bei Analyse einer Subgruppe von 29 Patienten mit mehr als zehn Anfällen ergab sich kein Hinweis auf eine Anfallsprolongation im Verlauf des Aufenthalts im Epilepsie-Monitoring. Dies deckt sich mit der Beobachtung, dass es unter Absetzen der Anfallsmedikamente im Epilepsie-Monitoring nicht zu einer Anfallsaggravation im Sinne einer Anfallsprolongation oder Zunahme der Rate sekundärer Generalisation kommt (Hartl et al., 2019). Hierbei wurde die Anfallsdauer in Relation zur Halbwertszeit

der individuellen antikonvulsiven Medikation analysiert. Hingegen konnte in einer früheren Arbeit eine Zunahme der Anfallsdauer im Laufe des Aufenthalts bzw. nach Modifizierung der Medikation aufgezeigt werden. Dabei wurde in einer Gruppenanalyse die mittlere Dauer der ersten Anfälle sowie der letzten Ereignisse der Studienpatienten verglichen (Jenssen et al., 2006). Die mittlere Anfallsdauer der ersten Anfälle unterschied sich hierbei mit 67 Sekunden signifikant von der Durchschnittsdauer von 85 Sekunden der letzten Anfälle. Eine mögliche Erklärung für das Fehlen dieses Effektes in unserer Studie könnte darin liegen, dass eine deutlich kleinere Patientengruppe (29 vs. 159) in die Berechnungen einbezogen wurde, wodurch die vorliegenden Analysen nicht das vollständige Studienkollektiv abbilden. Jedoch wurde für jeden Patienten intraindividuell verglichen und zudem alle stattgehabten Anfälle miteinbezogen, was eine exaktere Beurteilung im Vergleich zu einer Gruppenanalyse zulässt.

5.3 Überlegungen zur Assoziation von Anfallsdauer und - lokalisation

Besteht ein Zusammenhang zwischen Anfallsdauer und Anfallsursprungszone?

Vergleich links- und rechtshemisphärischer Anfälle

In unserer Studie ergab sich für linkshemisphärische Anfälle eine signifikant längere Anfallsdauer als für rechtshemisphärische Anfälle. Bei getrennter Betrachtung fokaler und generalisierter Anfälle ergab sich v.a. für TLE-Patienten eine tendenziell verlängerte Dauer linkshemisphärischer fokaler Anfälle und fokaler Anteile generalisierter Anfälle, bzw. rechtshemisphärischer generalisierter Anfälle. Letzteres könnte dadurch erklärt sein, dass bei der Generalisation rechtshemisphärischer Anfälle gegen Anfallsende die epileptogene Aktivität in der linken Hemisphäre möglicherweise führend ist bzw. die der rechten überdauert (Jobst et al., 2001). Dies stünde im Einklang mit den zuvor genannten Ergebnissen im Sinne einer längeren Anfallsdauer bei Überwiegen linkshemisphärischer Aktivierung.

Möglicherweise spielt hierbei die häufigere Dominanz der linken Hemisphäre im Vergleich zur rechten Seite eine Rolle (Coren, 1993; Klußmann et al., 2016). Es wäre eine vermehrte und somit auch länger andauernde Aktivität in der dominanten

Hemisphäre durch erhöhte Dichte der grauen Substanz, Transmitter und Synapsen vorstellbar, wie bereits in fMRT-Studien zur motorischen Organisation hypothetisiert wurde (Nielsen et al., 2013). Ob eine prolongierte epileptische Aktivität oder eine verminderte Inhibition zu einer verlängerten Anfallsdauer bei linkshemisphärischer Aktivierung führt, bleibt jedoch unklar.

Andere Arbeitsgruppen untersuchten mögliche Unterschiede in der Anfallsdauer komplex-fokaler Anfälle mit Ursprung in der linken bzw. rechten Hemisphäre (Jenssen et al., 2006). Hierbei wurde kein signifikanter Unterschied beschrieben, jedoch dauerten die linkshemisphärischen Anfälle im Gegensatz zu unserer Studie tendenziell kürzer als die rechtshemisphärischen. Mit 29 links- und 28 rechtshemisphärischen Anfällen war die Zahl der untersuchten Anfälle im Vergleich zu unserer Kohorte (297 linkshemisphärische und 357 rechtshemisphärische Anfälle) jedoch weit geringer. Hinzu kommt, dass die Bestimmung der Anfallsdauer auf Oberflächen-Ableitungen basierte und somit weniger präzise war. Ferner wurde die Analyse auf komplex-fokale Anfälle beschränkt, was die Vergleichbarkeit beider Studien limitiert.

Syndrombezogener Vergleich der Anfallsdauer

Bei FLE war die Anfallsdauer in allen betrachteten Untergruppen (rein fokale Anfälle, Dauer des fokalen bzw. generalisierten Anteils sekundär generalisierter Anfälle, Gesamtdauer generalisierter Anfälle) gegenüber TLE tendenziell verkürzt. Dies ist im Einklang mit Beschreibungen einer signifikant kürzeren Dauer rein fokaler Anfälle bei FLE im Vergleich zu einem Ursprung im Temporallappen (Dobesberger et al., 2015). Auch konnte bei Untersuchungen zu nächtlichen Anfällen eine signifikant kürzere Dauer bei frontalen im Vergleich zu extrafrontalen Anfällen gefunden werden (Gibbs et al., 2018). Für komplex-fokale Anfälle wurde ferner eine signifikant verlängerte Anfallsdauer bei temporalem gegenüber extratemporalem Ursprung beschrieben (Afra et al., 2008). Im Gegensatz hierzu wurde für GTKA bei FLE eine signifikant längere Anfallsdauer im Vergleich zu TLE gezeigt (Afra et al., 2008).

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist keine publizierte Studie verfügbar, in der explizit die Dauer parieto-occipitaler Anfälle mit der Anfallsdauer anderer Epilepsiesyndrome verglichen wurde. In der vorliegenden Arbeit zeigten sich diesbezüglich keine signifikanten Ergebnisse – fokale Anfälle dauerten im Vergleich bei POLE am längsten an, während sich generalisierte Anfälle und deren Anteile jeweils bei TLE verlängert darstellten. Die syndrombezogenen Unterschiede in der Anfallsdauer gründen

vermutlich auf der unterschiedlichen Anfallsausbreitung bei frontalem, temporalem oder parieto-occipitalem Anfallsbeginn. Präzisere Erklärungsansätze sind auf Grundlage der vorliegenden Daten nicht möglich.

5.4 Neurophysiologische Modelle zu Semiologien und Anfallsdauer

Wie verhält sich die Anfallsdauer fokaler im Vergleich zu generalisierten Anfällen?

Für generalisierte Anfälle ergab sich in unserer Studie eine im Vergleich zu fokalen Anfällen verlängerte Anfallsdauer. Dies deckt sich mit früheren Beschreibungen einer längeren Anfallsdauer bei sekundär generalisierten Anfällen im Vergleich zu komplex-fokalen Anfällen (Jenssen et al., 2006). Der genaue Pathomechanismus der Hemmung der Anfallsevolution bzw. der Generalisierung und Termination von Anfällen ist bislang nur unvollständig verstanden. Tierexperimentellen Daten zufolge spielt der inhibitorische Neurotransmitter GABA eine essentielle Rolle bei der Hemmung der Anfallsausbreitung bzw. Generalisierung fokaler Anfälle (Mingo and Burnham, 1990). Jedoch konnte durch Aktivierung GABAerger Neurone während der Generalisierung sogar ein anfallsverlängernder Effekt festgestellt werden (Christian, 2018). Unsere Studienergebnisse lassen vermuten, dass eine Generalisation nur in einer vulnerablen Phase mit verminderter Inhibition auftreten kann. Es wird angenommen, dass den GTKA – im Gegensatz zu den rein fokalen Anfällen – eine Ausbreitung der epileptischen Aktivität über den Thalamus zugrunde liegt (Gotman et al., 2005), was wiederum die verlängerte Anfallsdauer bedingen könnte.

Sind bestimmte Anfallssemiologien als Ausdruck einer Aktivierung bestimmter kortikaler oder subkortikaler Strukturen mit einer kürzeren Anfallsdauer assoziiert?

Frühere Untersuchungen zeigten, dass bei Anfällen mit Dystonie signifikant weniger häufig sekundäre Generalisierungen auftreten als bei Anfällen ohne Dystonie (Feddersen et al., 2012). Die Anfälle mit Dystonie dauerten dabei insgesamt kürzer. Auf Grundlage dieser Beobachtung wurde vermutet, dass die Dystonie Ausdruck einer Basalganglienaktivierung ist und dort zu einer Aktivierung GABAerger Projektionen führt (Deransart et al., 1998). Dies könnte wiederum in einer endogenen Inhibierung

epileptischer Ereignisse resultieren, wie es bei der elektrischen Stimulation der Substantia nigra im Tiermodell gezeigt werden konnte (Akman et al., 2015).

Diese Beobachtung konnte durch die vorliegende Arbeit nicht bestätigt werden, was durch die wenigen Anfällen mit Dystonie ($n = 8$) begründet sein könnte.

Weiterhin konnte eine signifikant verlängerte Anfallsdauer bei Auftreten eines Zeichens der Vier errechnet werden. Bei diesem Anfallsphänomen kommt es konsekutiv bilateral zu tonischen Phänomenen durch eine zeitversetzte Aktivierung der einzelnen Hemisphären (Kotagal et al., 2000). Auch das Auftreten einer Version zeigte sich mit einer signifikant längeren Anfallsdauer assoziiert. In unserer Studie waren die rechts- und linkshemisphärischen Versionen nahezu gleich häufig, sodass das Ergebnis nicht durch eine Überrepräsentation von Versivanfällen nach links, d.h. rechtshemisphärische GTKA mit längerer Anfallsdauer, erklärt werden kann. Gleiches gilt für das Zeichen der Vier. Beide semiologischen Zeichen werden zu Beginn der Generalisation beobachtet und der Aktivierung frontaler Kortextareale, d.h. dem frontalen Augenfeld bzw. der supplementärmotorischen Region, zugeschrieben (Aghakhani et al., 2004; Manford et al., 1996; Rasmussen and Penfield, 1947). Unsere Ergebnisse lassen vermuten, dass der Frontallappen eine Rolle bei der Anfallsinhibition spielt: Zum einen stellten sich die fokalen Anfälle bei FLE kürzer dar als bei TLE oder POLE, was vermuten lässt, dass die frontalen Anfälle möglicherweise effektiver durch den Frontallappen terminiert werden. Möglicherweise spielen hierbei Lappenunterschiede in Bezug auf die kortikalen-subkortikalen Netzwerke eine Rolle. So wurden beispielsweise GABAerge Projektion vom Globus pallidus v.a. zum frontalen Kortex beschrieben (Saunders et al., 2015). Andersherum könnte bei sekundärer Generalisation die starke bzw. ausgedehntere epileptische Aktivierung frontaler Strukturen zu einer funktionellen Hemmung der frontalen Inhibitionsmechanismen führen. Dies wird durch die Beobachtung unterstützt, dass Anfälle mit Version oder Zeichen der Vier eine signifikant längere Anfallsdauer aufwiesen, als Anfälle ohne diese Semiologien, nachdem beide Zeichen für eine epileptische Aktivierung des frontalen Kortex sprechen (Noachtar and Peters, 2009).

Wie verhält sich die Dauer fokaler Anfälle bei sekundärer Generalisation vs. ohne Generalisation?

Der fokale Anteil generalisierter Anfälle zeigte sich im Vergleich zu rein fokalen Anfällen signifikant verkürzt. Die Dauer der fokalen Phase addierte sich in unserer Untersuchung somit nicht einfach mit der des folgenden GTKA, sondern verkürzte sich relativ gesehen. Dies könnte dadurch bedingt sein, dass bei sekundär generalisierenden Anfällen schon in der fokalen Phase eine vermehrte Aktivierung in Arealen außerhalb des Anfallsursprunges beobachtet wurde (Naftulin et al., 2018), welche möglicherweise eine rasche Generalisation bahnt. Blieben die Anfälle jedoch rein fokal, war vor Anfallsbeginn hingegen eine Abnahme der Aktivierung des Anfallsfokus sowie umgebender Areale beobachtet worden (Naftulin et al., 2018). Den fokalen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisation scheint somit schon zu Anfallsbeginn ein unterschiedliches Aktivierungs- und Evolutionsmuster zugrunde zu liegen. Bei der Betrachtung fokaler Anfälle/Anfallsanteile gleicher Semiologie konnte jedoch kein signifikanter Trend identifiziert werden. Unsere Beobachtungen suggerieren, dass die jeweilige Anfallssemiologie und mit ihr die Lokalisation des epileptogenen Fokus bzw. die Anfallsevolution für diesen Vergleich entscheidend sind. Zum aktuellen Zeitpunkt fehlt jedoch eine systematische Untersuchung eines größeren Kollektivs mit intraindividuellem Vergleich der Dauer fokaler Anfälle und der fokalen Dauer der GTKA.

5.5 Stärken und Limitationen der Studie

Die Stärken der Studie liegen im großen Studienkollektiv mit 69 Patienten und 654 analysierten Anfällen sowie in der exakten Bestimmung der Anfallsdauer durch Analyse invasiver EEG-Aufzeichnungen. Im Vergleich zu bisherigen Untersuchungen basierend auf Oberflächenableitungen bieten Tiefenhirn- und Subduralelektroden den Vorteil einer präziseren Lokalisierung des Anfallsursprungs und exakter Abbildung von EEG-Anfallsmusterbeginn und -ende. Ferner erlaubte die standardisierte klinische Anfallstestung im Epilepsie-Monitoring, die Anfallssemiologie vollständig zu erfassen. Das Negativ-Binomialmodell ermöglichte eine detailliertere Analyse klinischer und demografischer Einflussgrößen auf die Anfallsdauer und stellt als solche die bislang umfassendste Untersuchung der Anfallsdauer bei fokaler Epilepsie dar.

Einschränkungen ergeben sich durch das retrospektive Studiendesign, welches mit einer potentiellen Fehleranfälligkeit bei der Datenerhebung verbunden ist. Die klinische Testung erfolgte im Augenblick des epileptischen Ereignisses durch das Team der Epilepsie-Monitoring-Einheit. Wurde der Anfall nicht sofort erkannt und erst nachträglich im Video- und EEG-Material als solcher identifiziert, war eine nachträgliche Testung z.B. der Kontaktfähigkeit und somit eine exakte semiologische Klassifikation im Einzelfall nicht mehr möglich. Dies beschränkt sich wenn dann auf dialeptische Anfälle, die jedoch aufgrund ihrer subtilen klinischen Manifestation auch in einem prospektiven Studiendesign nur schwer zu erfassen wären. Ferner wurden im Rahmen der Studie strenge Ein- und Ausschlusskriterien angewandt, was zu einem stark selektioniertem Patientengut bzw. Anfallsspektrum führte. Daraus resultierten auch eine eingeschränkte Kohortengröße und z.T. kleine Subgruppen mit geringer Power in der statistischen Analyse. Hinzu kommt, dass im Epilepsie-Monitoring nur pharmakoresistente Patienten mit fokaler Epilepsie untersucht und damit in der Studie aufgenommen wurden. Die beschriebenen Ergebnisse sind somit nur eingeschränkt auf ein breiteres Patientenspektrum übertragbar. Darüber hinaus wurde bei einzelnen Patienten die Medikation nur reduziert, jedoch nicht vollständig abgesetzt und bei Anfallsserien oder stattgehabten GTKA Lorazepam verabreicht. Auch wenn sich für die Anfallsdauer im Verlauf des Monitorings keine signifikante Veränderung ergab, kann ein relevanter Einfluss der Antikonvulsiva- bzw. der Notfallmedikations-Anpassung nicht ausgeschlossen werden. Zusätzlich waren einige Patienten voroperiert oder an Komorbiditäten erkrankt. Der Einfluss dessen kann nur schwer abgeschätzt werden.

Die hohe Variabilität in der Anfallsprävalenz mit ein bis 24 Anfällen pro Patient bzw. den z.T. verzerrten Anfallsprävalenzen pro Epilepsiesyndrom könnte dazu beigetragen haben, dass Patienten mit vergleichsweise vielen Anfällen mit ihrer individuellen klinischen Symptomatik und ihren epileptischen Charakteristika gewichtiger in die Gesamtanalyse der Anfallsdauer einfließen. Diesem Aspekt wurde durch Aufnahme eines randomisierten Achsenabschnitts in das Negativ-Binomialmodell bestmöglich Rechnung getragen.

Bezüglich des Geschlechts (weiblich: n = 36; männlich: n = 33), der Hemisphäre (linkshemisphärisch: n = 33; rechtshemisphärisch: n = 36) und der Epilepsiesyndrome

(FLE: n = 31; TLE: n = 30; POLE: n = 8) zeigt sich eine zur Literatur vergleichbare Subgruppenverteilung (Blume et al., 2001; Krämer, 2016; Pfäfflin, 2011). Insgesamt betrachtet stellt das analysierte Kollektiv eine repräsentative Stichprobe von Epilepsiepatienten dar und ist mit Kohorten aus anderen Studien vergleichbar (Afra et al., 2008; Dobesberger et al., 2015). Durchschnittlich erkrankten die 69 Patienten im Alter von $16,06 \pm 11,11$ Jahren. Dies entspricht dem in der Literatur beschriebenen ersten Altersgipfel im Kinder- und Jugendalter (Brandt C., 2012). Der zweite Altersgipfel umfasst Epilepsieerkrankungen, die jenseits des 60. Lebensjahres auftreten. Diese sind meist durch Schlaganfälle, Tumorerkrankungen sowie neurodegenerative Erkrankungen bedingt und waren in unserer Studie unterrepräsentiert. Berücksichtigt man, dass die Epilepsieerkrankungen des älteren Patienten meist gut medikamentös zu kontrollieren sind und zudem in der Regel nur eine kurze Erkrankungsdauer vorliegt, erklärt sich der vergleichsweise geringe Anteil an Patienten mit späterem Erkrankungsbeginn im untersuchten Kollektiv.

Die untersuchten lateralisierenden Zeichen Version, Dystonie, Zeichen der Vier sowie postiktale Nasereiben traten in der untersuchten Kohorte jedoch stets mit einem geringeren Anteil auf als in der Literatur beschrieben. So zeigte sich in der vorliegenden Arbeit bei 8,87% der Anfälle (n = 58/654) eine Version, wohingegen in vorherigen Studien eine Häufigkeit von 35% für das Auftreten einer Version bei TLE sowie von 40% bei extratemporaler Epilepsie beschrieben ist (Rosenow et al., 2001). Ähnlich häufig ist das Auftreten einer iktalen Dystonie dokumentiert (TLE: 35%; extratemporale Epilepsie: 20%) (Bleasel et al., 1997). Bei den Anfällen der hier beschriebenen Studienkohorte fand sich nur bei acht Ereignissen (1,22%) eine Dystonie. Das postiktales Nasereiben ist in der bestehenden Literatur mit einer Häufigkeit von 40-50% (TLE) bzw. 10% (FLE) dokumentiert. Der Anteil der Anfälle mit Zeichen der Vier ist mit 65% bei Patienten mit sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen dokumentiert (Kotagal et al., 2000). In der hier beschriebenen Studienkohorte zeigte sich bei Anfällen mit postiktalem Nasereiben ein Anteil von 4,43% (n = 29/654) sowie von 2,91% (n = 19/654) mit Zeichen der Vier. Diese im Vergleich zu vorherigen Studien deutlich geringeren Anteile sind auf eine spezielle Patientenselektion der vorliegenden Studie zurückzuführen. Patienten mit klar lokalisierbaren Läsionen benötigen seltener das hier ausschließlich einbezogene invasive Monitoring, was zu einer höheren Rate an nicht-läsionellen Syndromen und

unklaren Pathologien der Studienpatienten führt. Möglicherweise erklärt dies, warum klar lateralisierende Zeichen in unserer Studie weniger häufig präsent und entsprechende Analysen nicht aussagekräftig waren.

5.6 Schlussfolgerung und Ausblick

Die systematische Analyse der Anfallsdauer fokaler Epilepsiesyndrome ermöglichte die Identifikation des Patientenalters, der Erkrankungsdauer und der Semiologie als wesentliche modulierende Faktoren. Diese Parameter sind zwar allesamt nicht beeinflussbar, liefern aber wichtige Informationen zur Risikostratifizierung und Prognoseabschätzung v.a. bei alternden Epilepsiepatienten. Ferner ermöglichen die Studienergebnisse einen tieferen Einblick in zugrundeliegende Propagationsmechanismen epileptischer Anfälle, was wiederum zur Optimierung z.B. neurostimulativer Therapieansätze beitragen könnte. Darüber hinaus scheint die Anfallsdauer wertvolle lateralisierende Information zu beinhalten mit längerer Anfallsdauer bei linkshemisphärischen fokalen Anfällen und rechtshemisphärischen GTKA. Studien mit größerem Patientenkollektiv und longitudinale Untersuchungen mit intraindividuellem Vergleich der Anfallsdauer sind notwendig, um modulierende Parameter zu bestätigen und die Identifikation weitere Parameter basierend auf detaillierteren Subgruppenanalysen zu ermöglichen.

6 Literaturverzeichnis

- Aanerud, J., Borghammer, P., Rodell, A., Jónsdóttir, K.Y., Gjedde, A., 2017. Sex differences of human cortical blood flow and energy metabolism. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 37, 2433–2440. <https://doi.org/10.1177/0271678X16668536>
- Acharya, V., Acharya, J., Lüders, H., 1998. Olfactory epileptic auras. *Neurology* 51, 56–61. <https://doi.org/10.1212/wnl.51.1.56>
- Afra, P., Jouny, C.C., Bergey, G.K., 2008. Duration of complex partial seizures: an intracranial EEG study. *Epilepsia* 49, 677–684. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01420.x>
- Aghakhani, Y., Rosati, A., Olivier, A., Gotman, J., Andermann, F., Dubeau, F., 2004. The predictive localizing value of tonic limb posturing in supplementary sensorimotor seizures. *Neurology* 62, 2256–2261. <https://doi.org/10.1212/wnl.62.12.2256>
- Akman, O., Gulcebi, M.I., Carcak, N., Ketenci Ozatman, S., Eryigit, T., Moshé, S.L., Galanopoulou, A.S., Yilmaz Onat, F., 2015. The role of the substantia nigra pars reticulata in kindling resistance in rats with genetic absence epilepsy. *Epilepsia* 56, 1793–1802. <https://doi.org/10.1111/epi.13204>
- Baumgartner, C., Lurger, S., Leutmezer, F., 2001. Autonomic symptoms during epileptic seizures. *Epileptic Disord* 3, 103–116.
- Baxter, L., Mazziotta, J., Phelps, M., Selin, C., Guze, B., Fairbanks, L., 1987. Cerebral glucose metabolic rates in normal human females versus normal males. *Psychiatry Res.* 21, 237–245. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(87\)90028-X](https://doi.org/10.1016/0165-1781(87)90028-X)
- Beghi, E., 2019. The epidemiology of epilepsy. *Neuroepidemiology* 185–191. <https://doi.org/10.1159/000503831>
- Bleasel, A., Kotagal, P., Kankirawatana, P., Rybicki, L., 1997. Lateralizing value and semiology of ictal limb posturing and version in temporal lobe and extratemporal epilepsy. *Epilepsia* 38, 168–174. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1997.tb01093.x>
- Bleasel, A., Morris, H. 3rd, 1996. Supplementary sensorimotor area epilepsy in adults. *Adv. Neurol.* 70, 271–284.
- Blume, W.T., Lu, H.O., Mizrahi, E., Tassinari, C., Boas, W.V.E., Engel, J., 2001. Glossary of Descriptive Terminology for Ictal Semiology : Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 42, 1212–1218. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.22001.x>
- Brandt C., 2012. Akut-symptomatische epileptische Anfälle: Inzidenz, Prognose und Aspekte der antiepileptischen Behandlung. *Georg Thieme Verlag KG Stuttgart* 39, 480–485. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1329984>
- Christian, C.A., 2018. The perils of generalizing about GABA in seizure generalization. *Epilepsy Curr.* 18, 113–114. <https://doi.org/10.5698/1535-7597.18.2.113>
- Coren, S., 1993. The lateral preference inventory for measurement of handedness, footedness, eyedness, and earedness: Norms for young adults. *Bull. Psychon. Soc.* 31, 1–3. <https://doi.org/10.3758/BF03334122>
- Deransart, C., Vercueil, L., Marescaux, C., Depaulis, A., 1998. The role of basal ganglia in the control of generalized absence seizures. *Epilepsy Res.* 32, 213–223. [https://doi.org/10.1016/S0920-1211\(98\)00053-9](https://doi.org/10.1016/S0920-1211(98)00053-9)
- Dobesberger, J., Ristić, A.J., Walser, G., Kuchukhidze, G., Unterberger, I., Höfler, J., Amann, E., Trinka,

- E., 2015. Duration of focal complex, secondarily generalized tonic-clonic, and primarily generalized tonic-clonic seizures--A video-EEG analysis. *Epilepsy Behav.* 49, 111–117. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.03.023>
- Ebner, A., Dinner, D., Noachtar, S., Lüders, H., 1995. Automatismes with preserved responsiveness: a lateralizing sign in psychomotor seizures. *Neurology* 45, 61–64.
- Farooque, P., Duckrow, R., 2014. Subclinical seizures during intracranial EEG recording: are they clinically significant? *Epilepsy Res.* 108, 1790–1796. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.09.020>
- Feddersen, B., Remi, J., Kilian, M., Vercueil, L., Deransart, C., Depaulis, A., Noachtar, S., 2012. Is ictal dystonia associated with an inhibitory effect on seizure propagation in focal epilepsies? *Epilepsy Res.* 99, 274–280. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2011.12.007>
- Fisher, R.S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J.H., Elger, C.E., Engel, J., Forsgren, L., French, J.A., Glynn, M., Hesdorffer, D.C., Lee, B.I., Mathern, G.W., Moshé, S.L., Perucca, E., Scheffer, I.E., Tomson, T., Watanabe, M., Wiebe, S., 2014. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 55, 475–482. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>
- Fisher, R.S., Cross, J.H., French, J.A., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F.E., Lagae, L., Moshé, S.L., Peltola, J., Roulet Perez, E., Scheffer, I.E., Zuberi, S.M., 2017. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 58, 522–530. <https://doi.org/10.1111/epi.13670>
- Florindo, I., Bisulli, F., Pittau, F., Naldi, I., Striano, P., Striano, S., Michelucci, R., Testoni, S., Baruzzi, A., Tinuper, P., 2006. Lateralizing value of the auditory aura in partial seizures. *Epilepsia* 47, 68–72. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00881.x>
- Forsgren, L., Beghi, E., Öun, A., Sillanpää, M., 2005. The epidemiology of epilepsy in Europe - A systematic review. *Eur. J. Neurol.* 12, 245–253. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2004.00992.x>
- Freitas, J., Kaur, G., Baca-Vaca Fernandez, G., Tatsuoka Curtis, Kaffashi Farhad, Loparo, K.A., Rao, S., Loplumlert, J., Kaiboriboon, K., Amina, S., Tuxhorn, I., Lhatoo, S.D., 2013. Age-specific periictal electroclinical features of generalized tonic-clonic seizures and potential risk of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). *Epilepsy Behav.* 29, 289–294. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.08.010>
- Gabr, M., Lüders, H., Dinner, D., Morris, H., Wyllie, E., 1989. Speech manifestations in lateralization of temporal lobe seizures. *Ann Neurol.* 25, 82–87. <https://doi.org/10.1002/ana.410250113>
- Garcia, M.E., Garcia-Morales, I., Gil-Nagel, A., 2015. Prevalence of depressive symptoms and their impact on quality of life in patients with drug-resistant focal epilepsy (IMDYVA study). *Epilepsy Res.* 110, 157–165. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.11.003>
- Gibbs, S.A., Proserpio, P., Francione, S., Mai, R., Cossu, M., Tassi, L., Nobili, L., 2018. Seizure duration and latency of hypermotor manifestations distinguish frontal from extrafrontal onset in sleep-related hypermotor epilepsy. *Epilepsia* 59, e130–e134. <https://doi.org/10.1111/epi.14517>
- Gogtay, N., Giedd, J., Lusk, L., Hayashi, K., Greenstein, D., Vaituzis, A., Nugent, T. 3rd, Herman, D., Clasen, L., Toga, A., Rapoport, J., Thompson, P., 2004. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101, 8174–8179. <https://doi.org/10.1073/pnas.0402680101>
- Gotman, J., Grova, C., Bagshaw, A., Kobayashi, E., Aghakhani, Y., Dubeau, F., 2005. Generalized epileptic discharges show thalamocortical activation and suspension of the default state of the brain. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 102, 15236–15240. <https://doi.org/10.1073/pnas.0504935102>

- Hartl, E., Gonzalez-Victores, J., Rémi, J., Schankin, C., Noachtar, S., 2017. Visual Auras in Epilepsy and Migraine - An Analysis of Clinical Characteristics. *Headache* 57, 908–916. <https://doi.org/10.1111/head.13113>
- Hartl, E., Seethaler, M., Lauseker, M., Rémi, J., Vollmar, C., Noachtar, S., 2019. Impact of withdrawal of antiepileptic medication on the duration of focal onset seizures. *Seizure* 67, 40–44. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.03.005>
- Hauser, W., Annegers, J., Kurland, L., 1993. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 34, 453–486. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1993.tb02586.x>
- Hauser, W.A., Beghi, E., 2008. First seizure definitions and worldwide incidence and mortality. *Epilepsia* 49, 8–12. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01443.x>
- Henkel, A., Noachtar, S., Pfander, M., Luders, H.O., 2002. The localizing value of the abdominal aura and its evolution: A study in focal epilepsies. *Neurology* 58, 271–276. <https://doi.org/10.1212/WNL.58.2.271>
- Jensen, S., Gracely, E.J., Sperling, M.R., 2006. How long do most seizures last? A systematic comparison of seizures recorded in the epilepsy monitoring unit. *Epilepsia* 47, 1499–1503. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00622.x>
- Jin, B., Wu, H., Xu, J., Yan, J., Ding, Y., Wang, ZI, Guo, Y., Wang, Z, Shen, C., Chen, Z., Ding, M., Wang, S., 2014. Analyzing reliability of seizure diagnosis based on semiology. *Epilepsy Behav.* 41, 197–202. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.09.057>
- Jobst, C., Williamson, P.D., Neuschwander, T.B., Darcey, T.M., Thadani, V.M., Roberts, D.W., 2001. Secondarily generalized seizures in mesial temporal epilepsy: Clinical characteristics, lateralizing signs, and association with sleep-wake cycle. *Epilepsia* 42, 1279–1287. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.09701.x>
- Kennedy, J.D., Hardin, K.A., Parikh, P., Li, C.-S., Seyal, M., 2015. Pulmonary edema following generalized tonic clonic seizures is directly associated with seizure duration. *Seizure* 27, 19–24. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.02.023>
- Kloss, S., Pieper, T., Pannek, H., Holthausen, H., Tuxhorn, I., 2002. Epilepsy surgery in children with focal cortical dysplasia (FCD): results of long-term seizure outcome. *Neuropediatrics* 33, 21–26. <https://doi.org/10.1055/s-2002-23595>
- Klußmann, A., Sattler, J.B., Arnold-Schulz-Gahmen, B., Vasterling, A., Wagner, H., Hartmann, B., 2016. Leitlinie Händigkeit - Bedeutung und Untersuchung. *Arbeitsmedizin Sozialmedizin Umweltmedizin* 51, 190–200.
- Kotagal, P., Bleasel, A., Geller, E., Kankirawatana, P., Moorjani, B.I., Rybicki, L., 2000. Lateralizing value of asymmetric tonic limb posturing observed in secondarily generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsia* 41, 457–462. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.2000.tb00189.x>
- Kotagal, P., Lüders, H., Morris, H.H., Dinner, D.S., Wyllie, E., Godoy, J., Rothner, A.D., 1989. Dystonic posturing in complex partial seizures of temporal lobe onset: a new lateralizing sign. *Neurology* 39, 196–201. <https://doi.org/10.1212/wnl.39.2.196>
- Krämer, G., 2016. Epilepsie-Formen/Syndrome, in: *Epi-Infos*.
- Kuzniecky, R., 1998. Symptomatic occipital lobe epilepsy. *Epilepsia* 39 Suppl 4, S24-31. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1998.tb05122.x>
- Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A.T., Brodie, M.J., Hauser, W.A., Mathern, G., Moshé, S.L., Perucca,

- E., Wiebe, S., French, J., 2010. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 51, 1069–1077. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x>
- Kwan, P., Brodie, M., 2000. Early Identification of Refractory Epilepsy. *N Engl J Med* 342, 314–319. <https://doi.org/10.1056/NEJM200002033420503>
- Lavalaye, J., Booij, J., Reneman, L., Habraken, J.B., van Royen, E. a, 2000. Effect of age and gender on dopamine transporter imaging with [123I]FP-CIT SPET in healthy volunteers. *Eur. J. Nucl. Med.* 27, 867–869. <https://doi.org/10.1007/s002590000279>
- Leutmezer, F., Serles, W., Lehrner, J., Patarai, E., Zeiler, K., Baumgartner, C., 1998. Postictal nose wiping: a lateralizing sign in temporal lobe complex partial seizures. *Neurology* 51, 1175–1177. <https://doi.org/10.1212/wnl.51.4.1175>
- Luders, H., Acharya, J., Baumgartner, C., Benbadis, S., Bleasel, A., Burgess, R., Dinner, D.S., Ebner, A., Foldvary, N., Geller, E., Hamer, H., Holthausen, H., Kotagal, P., Morris, H., Meencke, H.J., Noachtar, S., Rosenow, F., Sakamoto, A., Steinhoff, B.J., Tuxhorn, I., Wyllie, E., 1998. Semiological Seizure Classification*. *Epilepsia* 39, 1006–1013. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1998.tb01452.x>
- MacDonald, B.K., 2000. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. *Brain* 123, 665–676. <https://doi.org/10.1093/brain/123.4.665>
- Manford, M., Fish, D.R., Shorvon, S.D., 1996. An analysis of clinical seizure patterns and their localizing value in frontal and temporal lobe epilepsies. *Brain* 119 (Pt 1), 17–40. <https://doi.org/10.1093/brain/119.1.17>
- Mingo, N., Burnham, W., 1990. Secondary generalization in non-kindled rats following acute administration of GABA-complex and adenosine antagonists. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 75, 444–451. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(90\)90089-3](https://doi.org/10.1016/0013-4694(90)90089-3)
- Morris, H. 3rd, DS, D., H, L., E, W., R, K., 1988. Supplementary motor seizures: clinical and electroencephalographic findings. *Neurology* 38, 1075–1082. <https://doi.org/10.1212/wnl.38.7.1075>
- Moseley, B.D., Ghearing, G.R., Benarroch, E.E., Britton, J.W., 2011. Early seizure termination in ictal asystole. *Epilepsy Res* 97, 220–224. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2011.08.008>
- Naftulin, J.S., Ahmed, O.J., Piantoni, G., Eichenlaub, J.B., Martinet, L.E., Kramer, M.A., Cash, S.S., 2018. Ictal and preictal power changes outside of the seizure focus correlate with seizure generalization. *Epilepsia* 59, 1398–1409. <https://doi.org/10.1111/epi.14449>
- Nielsen, J.A., Zielinski, B.A., Ferguson, M.A., Lainhart, J.E., Anderson, J.S., 2013. An Evaluation of the Left-Brain vs. Right-Brain Hypothesis with Resting State Functional Connectivity Magnetic Resonance Imaging. *PLoS One* 8, e71275. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071275>
- Noachtar, S., Borggraefe, I., 2009. Epilepsy surgery: a critical review. *Epilepsy Behav.* 15, 66–72.
- Noachtar, S., Ebner, A., Dinner, D., 1992. Das Auftreten von Automatismen bei erhaltenem Bewußtsein. Zur Frage der Bewußtseinsstörung bei komplex-fokalen Anfällen. Scheffner D (Hrsg). *Epilepsie* 91. Einhorn-Press Verlag Reinbek 82–87.
- Noachtar, S., Peters, A.S., 2009. Semiology of epileptic seizures: A critical review. *Epilepsy Behav.* 15, 2–9. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.02.029>
- Noachtar, S., Remi, J., 2009. The role of EEG in epilepsy: a critical review. *Epilepsy Behav.* 15, 22–33.

- Noachtar, S., Rosenow, F., Arnold, S., Baumgartner, C., Ebner, A., Hamer, H., Holthausen, H., Meencke, H., Müller, A., Sakamoto, A., Steinhoff, B., Tuxhorn, I., Werhahn, K., Winkler, P., Lüders, H., 1998. Die semiologische Klassifikation epileptischer Anfälle. *Nervenarzt* 69, 117–126.
- O'Dwyer, R., Silva Cunha, J.P., Vollmar, C., Mauerer, C., Feddersen, B., Burgess, R.C., Ebner, A., Noachtar, S., 2007. Lateralizing significance of quantitative analysis of head movements before secondary generalization of seizures of patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 48, 524–530. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00967.x>
- Pan, S.-P., Wang, F., Zhang, Y., Wang, J., 2015. The electroclinical-semiology of generalized tonic-clonic seizures among different epilepsies. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 19, 4249–4253.
- Parsey, R., Oquendo, M., Simpson, N., Oqden, R., Van Heertum, R., Arango, V., Mann, J., 2002. Effects of sex, age, and aggressive traits in man on brain serotonin 5-HT1A receptor binding potential measured by PET using [C-11]WAY-100635. *Brain Res.* 954, 173–182. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(02\)03243-2](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(02)03243-2)
- Payne, D.E., Karoly, P.J., Freestone, D.R., Boston, R., D'Souza, W., Nurse, E., Kuhlmann, L., Cook, M.J., Grayden, D.B., 2018. Postictal suppression and seizure durations: A patient-specific, long-term iEEG analysis. *Epilepsia* 59, 1027–1036. <https://doi.org/10.1111/epi.14065>
- Penfield, W., Jasper, H., 1954. Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain. *J. Med. Educ.* 29, 64–64. <https://doi.org/10.1126/science.119.3097.645-a>
- Penry, J.K., Porter, R.J., Dreifuss, R.E., 1975. Simultaneous recording of absence seizures with videotape and electroencephalography: a study of 374 seizures in 48 patients. *Brain* 98, 427–440. <https://doi.org/10.1093/brain/98.3.427>
- Pfäfflin, M., 2011. Epidemiologie der Epilepsien. Informationszentrum Epilepsie der Dt. Gesellschaft für Epileptol. e.V. 17, 1–4.
- Rasmussen, T., Penfield, W., 1947. Further studies of the sensory and motor cerebral cortex of man. *Fed Proc.* 6, 425–460.
- Rosenow, F., Hamer, H.M., Knake, S., 2007. The epidemiology of convulsive and nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia* 48, 82–84. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01359.x>
- Rosenow, F., Hamer, H.M., Knake, S., Katsarou, N., Fritsch, B., Oertel, W.H., Shiratori, K., Lüders, H.O., 2001. Lateralisierende und lokalisierende Anfallssymptome. *Nervenarzt* 72, 743–749. <https://doi.org/10.1007/s001150170029>
- Ryvlin, P., Ciumas, C., Wisniewski, I., Beniczky, S., 2018. Wearable devices for sudden unexpected death in epilepsy prevention. *Epilepsia* 59, 61–66. <https://doi.org/10.1111/epi.14054>
- Ryvlin, P., Nashef, L., Lhatoo, S., Baetman, L., Bird, J., Bleasel, A., Boon, P., Crespel, A., Dworetzky, B., Høgenhaven, H., Lerche, H., Maillard, L., Malter, M., Marchal, C., Murthy, J., Nitsche, M., Pataria, E., Rabben, T., Rheims, S., Sadzot, B., Schulze-Bonhage, A., Seyal, M., So, E., Spitz, M., Szucs, A., Tan, M., Tao, J., Tomson, T., 2013. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. *Lancet Neurol.* 12, 966–977. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70214-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70214-X)
- Saunders, A., Oldenburg, I.A., Berezovskii, V.K., Johnson, C.A., Kingery, N.D., Elliott, H.L., Xie, T., Gerfen, C.R., Sabatini, B.L., 2015. A direct GABAergic output from the basal ganglia to frontal cortex. *Nature* 521, 85–89. <https://doi.org/10.1038/nature14179>
- Stanley, E.M., Fadel Jim R., Mott, D.D., 2012. Interneuron loss reduces dendritic inhibition and GABA release in hippocampus of aged rats. *NIH* 6, 2166–2171. <https://doi.org/10.1021/nl061786n.Core-Shell>

- Stephani, C., Fernandez-Baca Vaca, G., Maclunas, R., Koubeissi, M., Lüders, H.O., 2011. Functional neuroanatomy of the insular lobe. *Brain Struct. Funct.* 216, 137–149. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0296-3>
- Stoyke, C., Bilgin, O., Noachtar, S., 2011. Video atlas of lateralising and localising seizure phenomena. *Epileptic Disord* 13, 113–124. <https://doi.org/10.1684/epd.2011.0433>
- Talairach, J., Bancaud, J., Geier, S., Bordas-Ferrer, M., Bonis, A., Szikla, G., Rusu, M., 1973. The cingulate gyrus and human behaviour. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 34, 45–52. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(73\)90149-1](https://doi.org/10.1016/0013-4694(73)90149-1)
- Theodore, W.H., Porter, R.J., Albert, P., Kelley, K., Bromfield, E., Devinsky, O., Sato, S., 1994. The secondarily generalized tonic-clonic seizure: a videotape analysis. *Neurology* 44, 1403–1407. <https://doi.org/10.1212/WNL.44.8.1403>
- Theodore, W.H., Porter, R.J., Penry, J.K., 1983. Complex partial seizures: clinical characteristics and differential diagnosis. *Neurology* 33, 1115–1121. <https://doi.org/10.1212/wnl.33.9.11515>
- Vollmar, C., Stredl, I., Heinig, M., Noachtar, S., Rémi, J., 2018. Unilateral temporal interictal epileptiform discharges correctly predict the epileptogenic zone in lesional temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 59, 1577–1582. <https://doi.org/10.1111/epi.14514>
- Wyllie, E., Lüders, H., Morris, H.H., Lesser, R.P., Dinner, D.S., 1986. The lateralizing significance of versive head and eye movements during epileptic seizures. *Neurology* 36, 606–611. <https://doi.org/10.1212/wnl.36.5.606>

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 4.1: Patientenfluss	21
Abbildung 4.2: Altersverteilung.....	24
Abbildung 4.3: Alter bei Erkrankungsbeginn.....	25
Abbildung 4.4: Syndrombezogene Geschlechterverteilung.....	26
Abbildung 4.5: Relative Häufigkeit links- & rechtshemisphärischer Epilepsiesyndrome	26
Abbildung 4.6: Anfallsdauer in Verhältnis zum Patientenalter.....	30
Abbildung 4.7: Entwicklung der Anfallsdauer im Verlauf des Epilepsie-Monitorings ..	32
Abbildung 4.8: Gegenüberstellung der Dauer epileptischer Anfälle mit Beginn im Schlaf-/ Wachzustand.....	33
Abbildung 4.9: Entwicklung der mittleren Anfallsdauer der fokalen Anfälle mit dem ..	35
Abbildung 4.10: Anfallsdauer in Abhängigkeit der Lateralisation des Anfallsursprungs	36
Abbildung 4.11: Häufigkeitsverteilung der Dauer fokaler und generalisierter Anfälle .	38
Abbildung 4.12: Gegenüberstellung der Dauer klinischer und subklinischer Anfälle..	39
Abbildung 4.13: Gegenüberstellung der Anfallsdauer rein fokaler Anfälle im Vergleich zum fokalen Anteil generalisierter Anfälle	41
Abbildung 4.14: Zusammenfassung der anfallsmodulierenden Faktoren	42
Abbildung 5.1: Zusammenhang von Alter und Erkrankungsdauer	44

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1: Lateralisierende iktale und postiktale Semiologien	12
Tabelle 2.2: Lokalisierende iktale Zeichen	13
Tabelle 4.1: Exklusionskriterien.....	22
Tabelle 4.2: Studienkohorte	23
Tabelle 4.3: Ätiologie und Lateralisation der Epilepsiesyndrome	27
Tabelle 4.4: Klassifikation und Verteilung der epileptischen Anfälle.....	28
Tabelle 4.5: Anfallsdauer bezogen auf Epilepsiesyndrom und Hemisphäre.....	37
Tabelle 4.6: Individueller Vergleich fokaler Anfälle und fokaler Anteile der GTKA	42

9 Abkürzungsverzeichnis

EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
FLE	Frontallappenepilepsie
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomografie
GABA	γ -Aminobuttersäure
GTKA	Generalisiert-tonisch-klonischer Anfall
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
n	Anzahl (engl. number)
p	Wahrscheinlichkeit (engl. probability)
POLE	Parietal-/Occipitallappenepilepsie
SHE	Schlafassoziierte hypermotorische Epilepsie (engl. sleep-related hypermotor epilepsy)
SUDEP	Plötzlicher, unerwarteter Tod bei Patienten mit Epilepsie (engl. sudden unexpected death in epilepsy patients)
TLE	Temporallappenepilepsie
5-HT1A-Rezeptor	5-Hydroxytryptamin-1A-Rezeptor

10 Danksagung

Zunächst möchte ich mich von ganzem Herzen bei der Betreuerin meiner Promotion, Frau PD Dr. med. Elisabeth Kaufmann, bedanken, die mir zu jeder Zeit mit allerbesten Unterstützung zur Seite gestanden hat. Sie war weit über die Doktorarbeit hinaus eine große und dauerhafte Unterstützung, hat mich in einzigartiger Weise mit Ideen und praktischen Tipps versorgt und durch ihre positive Art bis zur Fertigstellung der Dissertation stets motiviert.

Außerdem gilt mein besonderer Dank meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Noachtar, Oberarzt der Neurologischen Klinik und Poliklinik der LMU München und Leiter des Epilepsie-Zentrums, der mir die Promotion überhaupt erst ermöglicht hat.

Danken möchte ich insbesondere auch Herrn Dr. Michael Lauseker vom Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE) der LMU. Er hat einen großen Teil der statistischen Berechnungen der vorliegenden Arbeit durchgeführt oder unterstützt und war ein sehr hilfsbereiter und zuverlässiger Ansprechpartner bei allen statistischen Fragestellungen.

Nicht zuletzt möchte ich allen MTAs und Kommilitonen im EEG-Video-Monitoring für die gute klinische Zusammenarbeit danken sowie allen Voruntersuchern, die zum Gelingen der Arbeit beitragen haben.

Danken möchte ich auch meiner Schwester Anna Seethaler sowie Jonas Geisberger für Unterstützung beim Feinschliff/sprachlichen Korrekturen.



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Promotionsbüro
Medizinische Fakultät



Eidesstattliche Versicherung

Seethaler, Magdalena

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Analyse der Dauer epileptischer Anfälle mittels invasiver EEG-Ableitung

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Berlin, 30.03.2021

Ort, Datum

Magdalena Seethaler

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand