

## Palliative epilepsiechirurgische Verfahren

*Heike Juch<sup>1</sup>, Filippo Donati<sup>2</sup>, Günter Krämer<sup>1</sup>, Luigi Mariani<sup>3</sup>, Johannes Mathis<sup>4</sup>, Thomas Grunwald<sup>1</sup>, Klaus Meyer<sup>5</sup>, Claudio Pollo<sup>6</sup>, Karl Schaller<sup>7</sup>, Bernhard Schmitt<sup>8</sup>, Margitta Seeck<sup>9</sup>, Gabriele Wohlrab<sup>8</sup>, Dominik Zumsteg<sup>10</sup>, für die Kommission «Palliative Epilepsiechirurgie» der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie*

- <sup>1</sup> Schweizerisches Epilepsie-Zentrum, Zürich
- <sup>2</sup> Abteilung für Neurologie, Spitalzentrum Biel
- <sup>3</sup> Klinik für Neurochirurgie, Universitätsspital Basel
- <sup>4</sup> Klinik für Neurologie, Universitätsspital Bern
- <sup>5</sup> Klinik Bethesda, Tschugg
- <sup>6</sup> Klinik für Neurochirurgie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne
- <sup>7</sup> Klinik für Neurochirurgie, Hôpitaux Universitaires de Genève
- <sup>8</sup> Kinderspital, Universitäts-Kinderklinik Zürich
- <sup>9</sup> Klinik für Neurologie, Hôpitaux Universitaires de Genève
- <sup>10</sup> Klinik für Neurologie, Universitätsspital Zürich

### Zusammenfassung

Häufiger als bei temporalen Epilepsien ergibt die prächirurgische Diagnostik bei extratemporalen Epilepsien, dass ein resektiver Eingriff mit dem Ziel der Anfallsfreiheit nicht möglich ist, da der Ursprungsort der Anfälle nicht zu lokalisieren war, da eine multifokale Epilepsie besteht, oder da die Zone des Anfallsbeginns eloquente Areale umfasst. In solchen Fällen stehen palliative epilepsiechirurgische Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung, zu denen insbesondere die Kallosotomie, die Multiplen Subpialen Transektionen und die Vagusnerv-Stimulation gehören. Aufgrund der internationalen Datenlage sowie der zwischen 2004 und 2008 im Register „Palliative Epilepsiechirurgie“ der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie prospektiv erhobenen Daten hat das Eidgenössische Departement des Innern die genannten palliativen epilepsiechirurgischen Verfahren in den Leistungskatalog der obligatorischen Krankenpflegeversicherung aufgenommen.

**Epileptologie 2010; 27: 143 – 150**

**Schlüsselwörter:** Palliative Epilepsiechirurgie, Vagusnervstimulation, Kallosotomie, multiple subpiale Transektion

### Palliative Epilepsy Surgical Procedures

In more cases of extratemporal than of temporal lobe epilepsies, presurgical evaluations indicate that resective epilepsy surgery with the aim of postoperative seizure freedom is not possible. This may be due to the fact that it was either not possible to localize the seizure onset, that the patient suffers from multifocal seizures or that the ictal onset zone encompasses eloquent cortical areas. For these cases palliative epilepsy surgical methods are available including corpus callosotomy, multiple subpial transections, and vagus nerve stimulation. Considering international data as well as data registered prospectively by the Commission for Palliative Epilepsy Surgery of the Swiss Branch of the International League Against Epilepsy, the Swiss Department of the Interior has acknowledged corpus callosotomy, multiple subpial transections, and vagus nerve stimulation as benefits of the obligatory health insurance.

**Key words:** Palliative epilepsy surgery, vagus nerve stimulation, corpus callosotomy, multiple subpial transections

### Procédures de chirurgie palliative de l'épilepsie

Lors d'un diagnostic de préchirurgie, il s'avère parfois – et c'est plus souvent le cas lors d'une épilepsie extra-temporale que d'une épilepsie temporale – qu'une

intervention de résection en vue de suppression des crises ne sera pas possible parce qu'on n'a pas réussi à localiser le foyer des crises du fait que l'épilepsie est multifocale ou parce que la zone où naissent les crises comporte des aires éloquentes. Dans de tels cas, la chirurgie palliative de l'épilepsie s'offre comme voie thérapeutique. La callosotomie en fait partie, de même que les transections multiples subpiales et la stimulation du nerf vague. Se basant sur les données internationales en la matière, ainsi que sur les données prospectives recensées entre 2004 et 2008 dans le registre de la « chirurgie palliative de l'épilepsie » de la Ligue Suisse contre l'Epilepsie, le Département fédéral de l'intérieur a admis les procédés de chirurgie palliative de l'épilepsie dans le catalogue des prestations prises en charge par l'assurance obligatoire des soins.

**Mots clés :** chirurgie palliative de l'épilepsie, stimulation du nerf vague, callosotomie, transections multiples subpiales

### Einleitung

Nicht bei jeder pharmakoresistenten symptomatischen Epilepsie ist eine epilepsiechirurgische Therapie mit kurativer Zielsetzung möglich. So kann ein resektiver Eingriff zum Beispiel nicht durchgeführt werden, wenn der Ursprungsort der Anfälle nicht zu lokalisieren war, wenn eine multifokale Epilepsie besteht, oder wenn die Zone des Anfallsbeginns eloquente Areale umfasst. Ein solches Ergebnis der prächirurgischen Diagnostik findet sich bei extratemporalen Epilepsien häufiger als bei temporalen, so dass sich hier auch öfter die Frage nach der Möglichkeit eines palliativen epilepsiechirurgischen Eingriffs stellt. Definitionsgemäss ist das Ziel einer solchen Operation nicht die Anfallsfreiheit, sondern eine „Linderung“ im Sinne einer Reduktion der Anfallsfrequenz und/oder -schwere. Hierzu stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung, die mit Entscheid des Eidgenössischen Departement des Innern vom 10.12.2008 in den Leistungskatalog der obligatorischen Krankenpflegeversicherung aufgenommen wurden. Dieser Entscheid betrifft speziell:

- die Kallosotomie (Balkendurchtrennung)
- die Multiplen Subpialen Transektionen (MST)
- und die Vagusnerv-Stimulation (VNS)

und geht zurück auf die Daten eines Registers, das die Kommission „Palliative Epilepsiechirurgie“ der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie über mehrere Jahre bis zum April 2008 führte. Dabei wurden alle ab dem 01.01.2004 in der Schweiz durchgeführten palliativen epilepsiechirurgischen Eingriffe prospektiv erfasst und alle vor diesem Zeitpunkt ab 1996 durchgeführten palliativen Operationen (die zudem palliative Teilresektionen und in palliativer Absicht durchgeführte Amygdala-

Hippokampektomien umfassten) retrospektiv dokumentiert. Da während des gesamten Beobachtungszeitraums nur drei Kallosotomien und keine MST durchgeführt wurden, wurden diese Behandlungsmethoden auf der Grundlage international durchgeführter Studien bewertet. Die genannten nicht-resektiven und somit palliativen epilepsiechirurgischen Verfahren und ihre Erfolgchancen sollen in folgender Übersicht zusammenfassend skizziert werden. Dabei werden von der Kommission „Palliative Epilepsiechirurgie“ der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie die Daten zur VNS in der Schweiz erstmals vorgestellt.

### Kallosotomie (CT)

#### Prinzip und Methode

Das Corpus callosum (CC) stellt mit seinen ca. 180 Millionen Axonen die wichtigste Faserverbindung zwischen den beiden Hemisphären des menschlichen Gehirns dar. Es ist daher auch das wichtigste morphologische Korrelat für eine bilaterale Ausbreitung und Synchronisierung epilepsietypischer und iktaler hirnelektrischer Aktivität. Bereits 1940 zeigte Erickson [1], dass die komplette Durchtrennung des CC bei 14 Affen die Fortleitung epilepsietypischer Entladungen zur kontralateralen Hemisphäre verhinderte. Ziel einer Durchtrennung des Balkens ist daher auch nicht die Unterbindung der Iktogenese, sondern die Vermeidung einer bilateralen Ausbreitung der iktalen Aktivität. Sie wird daher in erster Linie zur Vermeidung tonischer und atonischer Sturzanfälle, aber auch zur Behandlung von tonisch-klonischen generalisierten Anfällen sowie frontaler komplex-fokaler Anfälle eingesetzt. Da der anteriore Teil des CC motorische Informationen über Verbindungen zwischen dem prämotorischen und motorischen Kortex, der anterioren Insel und dem anterioren Gyrus cinguli transportiert, wird auch eine auf die vorderen zwei Drittel des CC begrenzte Kallosotomie propagiert, um die sekundäre Generalisation iktaler Aktivität zu unterbrechen und so die Folgen eines Diskonnektionssyndroms [2-4] zu minimieren. Bei unzureichendem Erfolg einer solchen anterioren CT kann eine spätere totale CT noch angeschlossen werden.

#### Chancen und Risiken

Nur ein kleiner Teil (0-10 %) der Patienten wird nach einer Kallosotomie anfallsfrei. Manche Studien berichten jedoch von einem vollständigen Sistieren [5-9] tonischer und atonischer Anfälle. Dabei kann zumindest von einer Reduktion der Frequenz tonischer und atonischer Sturzanfälle um mehr als 50 % bei 60-80 % der Patienten ausgegangen werden [10, 11]. Besonders günstig ist das Outcome dabei für Patienten mit Sturzanfäll-

len auf dem Boden einer unilateralen fokalen Läsion oder beim Vorliegen eines Lennox-Gastaut-Syndroms [12]. Die Erfolgchancen einer kompletten Kallosotomie sind dabei deutlich höher als die einer anterioren: Bei Rathore et al. [13] erreichten zwei Drittel der 17 Kinder mit schwerer geistiger Retardierung eine mindestens 90 %ige Reduktion von Sturzanfällen ein Jahr nach vollständiger CT, während dieser Anteil nach anteriorer CT nur halb so hoch war (33 %). Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen Rahimi et al. [14]: von 37 Kindern wurden 11 einer anterioren CT und 28 einer totalen CT unterzogen. Eine mindestens 75 %ige Anfallsreduktion erreichten 75 % der Patienten nach vollständiger CT und nur 55 % nach anteriorer. Spencer et al. fanden, dass eine totale CT bei Erwachsenen im Vergleich mit der anterioren CT eine 10 % höhere Erfolgsrate erreicht [15]. Sunaga et al. [9] fanden in ihrer Langzeitbeobachtung, dass das Erfolgskriterium eines völligen Verschwindens von Sturzanfällen nach totaler CT bei 90 % der 78 untersuchten Patienten erreicht wurde – im Gegensatz zu einer Responderrate von nur 54 % bei Patienten mit anteriorer CT. 76 % der Patienten, die bis 6 Jahre nach dem Eingriff frei von Sturzanfällen waren, blieben dies auch weiterhin. Bei einem Teil der Patienten kam es jedoch zum Wiederauftreten dieser Anfälle im Langzeitverlauf („follow-up“-Zeit bis maximal 13, im Median 8 Jahre): bei 7 % der Patienten nach vollständiger, bei 31 % nach anteriorer CT. Es wurde ferner ein Neuauftreten von posturalen Anfällen nach CT beobachtet. In einer Langzeitbeobachtung von Tanriverdi et al. [16], in die 95 Patienten eingeschlossen wurden, zeigte sich eine Anfallsfreiheit bezüglich generalisiert tonisch-klonischer und Sturzanfälle bei je 77 % der Patienten. Auch hier fand sich ein Zusammenhang zwischen Ausdehnung der CT und besserer Anfallskontrolle. In ihrer Untersuchung fanden Ping et al. [17] bei 31 Patienten mit einer anterioren CT eine Reduktion von generalisiert tonisch-klonischen Anfällen um mindestens 50 % bei 84 % der Patienten, bei 61 % konnte eine Reduktion von mindestens 80 % erreicht werden, für Sturzanfälle waren die Anteile 78 % beziehungsweise 55 %.

Die chirurgischen Komplikationen umfassen akute epidurale Blutungen, Hydrozephalusausbildung, subdurale Liquoransammlungen, Infektionen (Meningitis und Osteomyelitis) und tiefe Venenthrombose [6, 18, 19]. Bleibende, schwere Komplikationen sind jedoch selten. Diskonnektionssyndrome verbessern sich meist nach einigen Monaten, können in milder oder moderater Form aber auch bestehen bleiben. Sie treten häufiger bei totaler als bei der anterioren CT auf [6, 20] und seltener bei Kindern als bei Erwachsenen [21]. Typischerweise können Objekte, die tachystoskopisch der nicht-sprachdominanten Hemisphäre präsentiert werden, nicht benannt werden. Die nicht-dominante Hand folgt nicht mehr verlässlich verbalen Aufforderungen, weil die dominante Hemisphäre die Information nicht mehr sicher an den Motorkortex der nicht-dominanten Hemisphäre leiten kann. Die meisten Patienten sind

sich dieser Defizite jedoch nicht bewusst. Eine die Lebensqualität deutlich beeinträchtigende Komplikation ist dagegen das „Alien-hand“-Syndrom (AHS), bei dem die nicht-dominante Hand ohne sichere Willkürintention des Patienten agiert. So kann die nicht-dominante Hand nach Objekten greifen und diese manipulieren, ohne dass der Patient dies möchte, so dass dieser sogar mit der kontralateralen dominanten Hand „eingreifen“ muss. Ein AHS tritt häufiger nach einer vollständigen als nach einer anterioren CT auf, wobei eine atypische Sprachdominanz ein besonderes Risiko darstellt [22] und daher präoperativ durch einen intrakarotidalen Amobarbital-Test ausgeschlossen werden sollte. Weitere mögliche neurologische Komplikationen umfassen eine transiente Apathie, einen Hemineglect, Apraxie oder Mutismus. Bleibende neurologische Defizite sind nach Einführung mikrochirurgischer Techniken mit unter 4 % selten geworden [6, 19]. Ein tödlicher Ausgang infolge chirurgischer Komplikationen wurde in einer Multicenter-Analyse von 130 Patienten bei 2 % der Patienten registriert, wobei diese Erhebung 1977 erfolgte [23] und moderne Techniken heute sicher diese Zahl weiter reduziert haben.

In der Schweiz wurden im erfassten Beobachtungszeitraum von 1996 bis 2008 lediglich drei Kallosotomien durchgeführt. In einem Fall konnte keine Verbesserung der Anfallsfrequenz erreicht werden, in den beiden anderen Fällen wurde die Frequenz an Sturzanfällen um 80 % reduziert. Ursache hierfür könnten einerseits verbesserte pharmakotherapeutische Optionen sein, andererseits sicher aber auch Fortschritte der prächirurgischen Diagnostik und der Epilepsiechirurgie im Hinblick auf kurative Operationsmöglichkeiten. Wie die hier exemplarisch gegebene Übersicht über die internationale Datenlage jedoch zeigt, stellt die Kallosotomie insgesamt eine vergleichsweise sichere und effektive palliative epilepsiechirurgische Behandlungsmethode dar, die insbesondere bei schweren Epilepsien mit häufigen und verletzungssträchtigen Sturzanfällen nach wie vor erwo-gen werden sollte.

## Multiple subpiale Transektionen (MST)

### Prinzip und Methode

Ziel der von Morrell [24, 25] eingeführten Methode der MST ist es, epilepsiechirurgische Eingriffe innerhalb eloquenter Kortexareale zu ermöglichen, ohne dabei bleibende neurologische Defizite zu verursachen. Dabei sollen durch die MST horizontal orientierte neuronale Verbindungen innerhalb des Kortex durchtrennt werden, über die sich die epileptische Aktivität ausbreitet, ohne dabei die absteigenden, vertikalen Axone zu verletzen, die für die Aufrechterhaltung der neurologischen Funktion essenziell sind. Das neurochirurgische Verfahren besteht darin, in orthogonaler Ausrichtung

zur Kortex-Oberfläche und der Längsachse des Gyrus im Abstand von 5 mm flache Inzisionen einzubringen, die nur die graue Substanz durchtrennen und die vertikalen Fasern erhalten. Die Ausdehnung des so behandelten Kortexareals kann entweder den Rand eines Resektionsgebietes einnehmen oder weite Teile eloquenter Areale bei Anwendung der MST ohne Resektion.

### Chancen und Risiken

Zahlreiche Studien belegen die Wirksamkeit der Methode und deren Sicherheit im Bezug auf Vermeidung bleibender neurologischer Defizite [26-33]. In diesen Studien wurden MST jedoch häufig mit einem resektiven Eingriff kombiniert, was die Beurteilung der Wirksamkeit der MST allein erschwert. Die Inhomogenität der zugrunde liegenden Pathologien und Syndrome der mit dieser Methode behandelten Patienten sowie die insgesamt kleinen Fallzahlen limitieren eine multivariable Analyse der Daten unter dem Aspekt der Identifizierung prädiktiver Faktoren oder gar epilepsie-syndromspezifischer Effizienzunterschiede.

Schramm et al. [34] berichteten über reine MST ohne gleichzeitige Resektionen bei 20 Patienten, bei denen in 45 % eine Reduktion der Anfallshäufigkeit um mindestens 75 % erreicht wurde. Spencer et al. unternahmen dagegen eine Metaanalyse der Daten der Universitätsklinik für Epileptologie Bonn und der nordamerikanischen Epilepsiezentren [35]. Von den insgesamt 211 Patienten wurden 55 mit MST allein und 156 mit MST in Kombination mit einem resektiven Eingriff behandelt. Die Kombination einer Resektion mit den MST erreichte eine 95 %ige Reduktion der Anfallsfrequenz bei 87 % der Patienten mit generalisierten Anfällen, in 68 % bei komplex- und ebenfalls bei einfach-fokalen Anfällen. Reine MST erzielten eine vergleichbare Wirkung bei 71 % der Patienten mit generalisierten, 62 % derjenigen mit komplex-fokaler und 63% der Patienten mit einfach-fokalen Anfällen. Reine MST erwiesen sich so als durchaus wirksam, wobei jedoch auch neue neurologische Defizite bei 23 % der MST mit und 19 % der MST ohne begleitende Resektion festgestellt werden mussten: 4 von 53 Patienten mit reinen MST klagten postoperativ über Gedächtnisstörungen, 5 erlitten eine Hemiparese, ein Patient einen partiellen Gesichtsfelddefekt. Obwohl die MST in allen Hirnregionen durchgeführt wurden, gab es keinen Fall von Aphasie oder sensorischen Funktionsstörungen in der Gruppe der nur mit MST behandelten Patienten. Auch Benifla et al. [36] fanden bei keinem ihrer mit MST operierten Kindern bleibende sprachliche oder motorische Beeinträchtigungen.

Im Schweizerischen Patientenkollektiv wurde zwischen 1996 und 2008 kein Patient mit MST allein oder in Kombination mit einer Resektion behandelt. Dennoch bleibt festzuhalten, dass die MST eine wirksame palliative epilepsiechirurgische Behandlungsmethode für solche pharmakoresistenten fokalen Epilepsien ist,

bei denen der epileptogene Fokus in unmittelbarer Nähe zu eloquenten Kortex-Arealen liegt und deshalb eine alleinige vollständige Resektion der Läsion mit einer zu hohen Gefahr bleibender neurologischer Defizite verbunden wäre. Neben den chirurgisch bedingten Komplikationen, die bei allen epilepsiechirurgischen Eingriffen im Wesentlichen vergleichbar sind, kann es zu bleibenden neurologischen Defiziten kommen, deren Häufigkeit eher gering ist. Dem Risiko solcher permanenten neurologischen Defizite steht, wie bei der Bewertung aller kurativen und palliativen epilepsiechirurgischen Verfahren, die mögliche Gefährdung des Patienten durch fortbestehende Anfälle bei pharmakoresistenten Epilepsien gegenüber.

### Vagusnerv-Stimulation (VNS)

#### Prinzip und Methode

Bei der VNS wird der linke Nervus vagus in regelmäßigen Abständen (zum Beispiel alle 5 Minuten für 30 Sekunden) elektrisch gereizt. Hierzu wird eine spiralförmige Platinelektrode um den linken N. vagus gelegt und subkutan mit einem links subklavikulär oder präaxillär implantierten Impulsgeber verbunden. Programmiert wird der Stimulator von extern über einen vor die Brust gehaltenen Sender. Zudem kann der Stimulator akut von aussen aktiviert werden, indem ein Magnet direkt über den Impulsgeber gehalten wird, zum Beispiel um eine Aura oder einen beginnenden Anfall zu unterbinden, zu verkürzen oder zu lindern. Eine Re-Operation wird nach einigen Jahren zum Wechsel des Impulsgebers nötig, wenn dessen Batterie aufgebraucht ist. Die Lebensdauer der heute verwendeten Batterien beträgt zwischen 8-12 Jahre abhängig von den gewählten Stimulationsparametern.

Eine periphere Reizung des Vagusnervs kann prinzipiell zerebrale Auswirkungen haben, da 80 % der Fasern des zervikalen Anteils der Nn. vagi afferente Informationen leiten. Diese Afferenzen gelangen in verschiedene Kerngebiete der Medulla oblongata, von wo aus polysynaptische Verbindungen zu verschiedensten Hirnregionen wie Hypothalamus, Thalamus, Amygdala sowie insulärem, infralimbischem, frontalem Kortex etc. bestehen (für eine Übersicht siehe [37]). Möglicherweise ist hier auch die weit verzweigte noradrenerge Innervation des Kortex durch den Locus coeruleus von besonderer Bedeutung. So konnten Krahl et al. [38] zeigen, dass eine Läsion des Locus coeruleus zu einer deutlichen Minderung der anfallsprotektiven Wirkungen der VNS führt. Eine Übersicht über Wirkmechanismen und Resultate der VNS-Therapie findet sich auch in [39]. Über die dort zusammengefassten Daten hinaus konnte inzwischen auch gezeigt werden, dass die VNS mit grosser Wahrscheinlichkeit auch direkt verschiedene Neurotransmitter beeinflusst, vor allem den inhibitorischen Neurotransmitter Gammaaminobuttersäure (GABA).

Neese et al. [40] zeigten, dass VNS, appliziert nach experimentell ausgelöster Hirnschädigung bei Ratten, kortikale GABAerge Zellen vor Zelltod schützt. In einer SPECT-Untersuchung an Patienten vor und ein Jahr nach Beginn einer VNS konnte eine Normalisierung der GABA-Rezeptordichte bei den Probanden mit einem guten therapeutischen Ansprechen gezeigt werden [41]. Eine erhöhte Norepinephrine-Konzentration nach VNS wurde im Hippokampus von Ratten [42] und in der Amygdala beim Menschen [43] gemessen.

## Chancen und Risiken

In einer im Anschluss an zwei Zulassungsstudien durchgeführten offenen, prospektiven Studie der Langzeit-Effekte einer VNS-Therapie fand sich eine mittlere Reduktion der Anfallsfrequenz von 34 % nach 3 Monaten und von 45 % nach 12 Monaten [44]. Scherrmann et al. analysierten dann retrospektiv die Daten der Zulassungsstudien im Langzeitverlauf [45]. Von 440 mit einem VN-Stimulator implantierten Patienten erreichten 36,8 % eine mindestens 50 %ige Anfallsreduktion nach einem Jahr, nach 2 Jahren erhöhte sich diese Zahl auf 42,2 %, nach 3 Jahren (nicht mehr weiter) auf 42,7 %. Die mittlere Anfallsreduktion nach einem Jahr verglichen mit der Baseline-Periode vor Implantation betrug 35 % nach einem Jahr, 44,3 % nach 2 Jahren und 44,1 % nach 3 Jahren. In ihrer eigenen Untersuchung mit 95 erwachsenen Patienten fanden die Autoren dann ein Ansprechen der VNS-Therapie, das heisst eine Minderung der Anfallshäufigkeit von über 50 %, bei 45 % der Patienten.

Für pädiatrische Patientengruppen wurden ähnliche Ergebnisse berichtet: Helmers et al. fanden bei 95 Patienten, deren mittleres Alter bei der Implantation 12 Jahre betrug, drei Monate nach der Implantation eines VNS-Systems eine Reduktion der Anfallshäufigkeit von mehr als 75 % in 28 % aller Fälle [46]. Nach 6 Monaten konnten noch Daten von 56 Patienten erhoben werden, wobei sich nun bei 30 % eine Anfallsreduktion um mehr als 75 % zeigte. Wichtig erscheint zudem, dass hier mehr als ein Drittel von 43 Kindern mit einem Lennox-Gastaut-Syndrom erfolgreich behandelt werden konnten. Eine weitere multizentrische Studie mit 120 Patienten konnte nach zwei Jahren eine Anfallsreduktion um mehr als die Hälfte bei 50 % der Patienten nachweisen [47]. Auch hier fanden sich bei Kindern mit Lennox-Gastaut-Syndrom besonders günstige Resultate (69 % Responder nach zwei Jahren). Eine weitere retrospektive, offene, multizentrische Langzeit-Untersuchung [48] evaluierte alle in der Tschechischen Republik mit einem VN-Stimulator versorgten Patienten (n=90) nach 5 Jahren. Dabei betrug die durchschnittliche Anfallshäufigkeit nach 5 Jahren 15 Anfälle pro Monat im Vergleich zu 41/Monat prä implantationem, was einer durchschnittlichen Reduktion der Anfallsfrequenz um 56 % entspricht. Die Responderrate betrug nach einem Jahr 44,4 % und stieg auf 58,7 % nach zwei Jahren an. Nach 5 Jah-

ren waren sogar 64,4 % Responder, 15,5 % davon berichteten eine Anfallsreduktion von mehr als 90 %. Weitere retrospektive Analysen fanden eine Responderrate von 57 % (n = 269) [49] und 59 % (n = 138) [50] nach einem Jahr. Renfroe und Wheless [51] fanden in ihrer grossen retrospektiven Untersuchung nach 3 Monaten eine Responderrate von 50 % (n = 2785). Das retrospektive Langzeit-„follow-up“ der im Epilepsiezentrum Bethel, Deutschland, mit VNS behandelten Patienten (n = 144) zeigte, dass ein Jahr nach Implantation 6,9 % der Patienten anfallsfrei waren, die Anfallsfrequenz sich bei 62 % verbessert und sich bei 31 % keine Veränderung gezeigt hatte. Als eigenständige positive Prädiktoren für eine Anfallsfreiheit im Langzeitverlauf (alle Patienten wurden mindestens 2 Jahre verfolgt) erwiesen sich unilaterale interiktale epileptiforme Potenziale, eine kortikale Dysgenese als epileptogener Fokus und das jüngere Alter zum Zeitpunkt der Implantation [52]. Das „VNS Therapy Patient Outcome Registry“ von Cyberonics Inc. weist eine Responderrate von 56 % nach einem Jahr aus (n = 2229). 70 % der Patienten entschieden sich für eine Re-Implantation nach Ende der Batterielaufzeit des Stimulators. Amar et al. untersuchten Patienten aus dem „VNS Therapy Patient Outcome Registry“ von Cyberonics, die nach einer resektiven epilepsiechirurgischen Behandlung nicht anfallsfrei wurden und deshalb eine VNS erhielten [53]. Von 921 bereits epilepsiechirurgisch behandelten Patienten erreichten durch VNS 55 % eine mindestens 50 %ige Anfallsreduktion, 31 % eine 75 %ige und 17 % eine mindestens 90 %ige Reduktion der Anfallsfrequenz nach 24 Monaten. Damit lagen die Erfolgsraten niedriger als bei der Vergleichsgruppe, die keine resektive epilepsiechirurgische Behandlung erfuhr, waren aber dennoch so hoch, dass auch bei dieser Patientengruppe von einem deutlichen Benefit der VNS ausgegangen werden kann.

Die Frage nach der Beeinflussbarkeit der Anfallsaktivität durch den akuten Einsatz des Magneten durch den Patienten oder dessen Betreuer ist bisher nicht durch evidenzbasierte Daten belegt. Die Beantwortung der Frage wird dadurch erschwert, dass eine akut durch Einsatz des Magneten ausgelöste Stimulation nicht sicher verblindet werden kann, da der Patient den Effekt beziehungsweise dessen Ausbleiben spürt. Es kann also hierbei nur mit minimaler, nicht als wirksam erachteter Magnetstromstärke gearbeitet werden. Morris [54] analysierte retrospektiv die Wirkung des Magneteinsatzes in der zweiten, offenen Verlaufsstudie zur Zulassung durch die FDA in den USA nach einem von den Probanden bereits im ursprünglichen Studiendesign dokumentierten Rating (Verkürzung, Abschwächung, keine Veränderung, Verschlechterung des Anfalles), wobei die Patienten der Kontrollgruppe bei Einsatz des Magneten keine spontane Stimulation auslösen konnten. Bei einer Gesamtzahl von 9482 Anfällen berichteten von den 69 % der Probanden, die den Magneten benutzten, 62 % einen positiven Effekt (24 % Anfallskupierung, 38 % Verkürzung des Anfalls, 28 % ohne Effekt). Beim Vergleich zwischen der Behandlungs- und Kontrollgruppe, dem

eine durchschnittliche Wirksamkeit für jeden einzelnen Patienten zugrunde gelegt wurde, erwies sich die bessere Wirksamkeit in der Behandlungsgruppe als signifikant ( $p < 0,05$ ). In pädiatrischen Studien [55, 56] nutzten 70-80 % der Patienten den Magneten, einen positiven Effekt im oben genannten Sinn beschrieben 42 bis 70 %.

Risiken der Implantation eines VNS-Systems bestehen in einem Hämatom im Bereich des Impulsgebers, einer seltenen – in der Regel antibiotisch gut zu behandelnden – Infektion sowie in seltenen reversiblen neurologischen Defiziten, wie einer Parese des N. recurrens oder einem transienten Horner-Syndrom (zum Beispiel [45]). In seltenen Fällen kam es zudem während der Überprüfung des Elektrodenkabels zu einer Asystolie, die jedoch durch Entfernung des Programmiersystems sofort unterbrochen werden konnte [45, 57, 58]. Die häufigsten Nebenwirkungen der Stimulation selbst sind Heiserkeit (bei den meisten Patienten zumindest initial auftretend) oder Husten (seltener) während der Stimulation. Seltener kann es zu einer Dyspnoe, zu Schluckstörungen oder Hals- oder Kopfschmerzen kommen. Halsschmerzen, Veränderungen der Stimme und möglicherweise auch Husten und Dyspnoe während der Stimulation könnten möglicherweise mit einer VNS-bedingten Stimmband-Adduktion zusammenhängen [59, 60]. Kognitive Beeinträchtigungen durch VNS konnten bisher nicht nachgewiesen werden [61, 62]. Studien zum Einsatz der VNS bei Patienten mit einer Depression berichten sogar über verbesserte kognitive Leistungen [63].

### Daten des Schweizerischen Registers

Die Kommission „Palliative Epilepsiechirurgie“ sammelte ab dem 1.1.2004 bis zum 31.3.2008 prospektiv alle palliativen epilepsiechirurgischen Eingriffe in einem zentralen Register der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie. An der Datenerfassung nahmen teil: die neurologischen und neurochirurgischen Kliniken der Universitätsspitäler Bern, Genf und Zürich, die Klinik Bethesda Tschugg, das Kinderspital Zürich und das Schweizerische Epilepsie-Zentrum Zürich. Insgesamt 11 weibliche und 30 männliche Patienten mit einem mittleren Alter von  $34 \pm 13$  Jahren (Spanne: 12 – 57) wurden mit einem Vagusnerv-Stimulator versorgt. Zum Stichtag konnten die Verlaufsdaten von 39 der 41 Patienten ausgewertet werden. Bei zwei Patienten war der Zeitraum mit 1 - 2 Monaten post implantationem noch zu kurz für eine Erfolgsbeurteilung. 18 von insgesamt 39 Patienten (46 %) erfuhren eine Reduktion der Anfallsfrequenz um mindestens 50 % und waren somit „responder“. Darunter befanden sich 4 Patienten (10 %), die bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung völlig anfallsfrei waren – ein für ein palliatives Verfahren nicht erwarteter Prozentsatz. Bei vier weiteren Patienten fand sich eine Reduktion der Anfallshäufigkeit um 25 bis 45 %.

### Schlussfolgerungen

Mit der Kallosotomie und den Multiplen Subpialen Transektionen stehen der epilepsiechirurgischen Behandlung von Patienten mit pharmakoresistenten Epilepsien zwei bewährte palliative Operationsmethoden zur Verfügung. Dem hat auch das Bundesamt für Gesundheit Rechnung getragen, indem es beide aus der Registerpflicht entlassen und in den Leistungskatalog der obligatorischen Krankenpflegeversicherung aufgenommen hat, auch wenn im Beobachtungszeitraum in der Schweiz nur drei Kallosotomien und keine MST vorgenommen wurden. Die im gleichen Zeitraum in der Schweiz gesammelten Daten von 41 Implantationen von VNS-Systemen entsprechen im Wesentlichen den Ergebnissen internationaler Studien, wenngleich sie sogar eine Tendenz zu einem etwas besseren Outcome aufweisen. Möglicherweise trug die Verfügbarkeit der risikoärmeren Alternative der VNS auch zu einem Rückgang der Zahlen anderer palliativer epilepsiechirurgischer Verfahren auch ausserhalb der Schweiz bei, für die es aber ebenfalls nach wie vor Indikationen gibt. Nach der Bewertung der über mehrere Jahre eingereichten Dokumentationen der Kommission „Palliative Epilepsiechirurgie“ der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie durch die Eidgenössische Kommission für allgemeine Leistungen und Grundsatzfragen (ELGK) in ihrer Sitzung vom 11.9.2008 nennt das Eidgenössische Departement des Innern in einer Änderung der Krankenpflege-Leistungsverordnung Anhang 1 vom 10.12.2008 die folgenden drei Voraussetzungen für die Durchführung eines palliativen epilepsiechirurgischen Eingriffs:

1. Kostenübernahme nur auf vorgängige besondere Gutsprache des Versicherers und mit ausdrücklicher Bewilligung des Vertrauensarztes oder der Vertrauensärztin.
2. Sofern die Abklärung ergibt, dass eine kurative „Herdchirurgie“ nicht indiziert ist und mit einem palliativen Verfahren eine verbesserte Anfallskontrolle und Lebensqualität ermöglicht wird.
3. Abklärung und Durchführung an einem Epilepsiezentrum, das über die nötige diagnostische Infrastruktur, insbesondere Elektrophysiologie, MRI und Neuropsychologie sowie über die chirurgisch-therapeutische Erfahrung und adäquate Nachbehandlungsmöglichkeiten verfügt.

Selbstverständlich sollte eine palliative epilepsiechirurgische Massnahme nur dann ernsthaft erwogen werden, wenn die medikamentöse Behandlung nicht zur Anfallsfreiheit führt und ein kurativer epilepsiechirurgischer Eingriff nicht möglich ist, beziehungsweise bereits ohne den erhofften Erfolg durchgeführt wurde. Sowohl kurative als auch palliative epilepsiechirurgische Operationen sind jedoch elektive Eingriffe. Insofern sollte die Definition der in der oben genannten

zweiten Bedingung genannten fehlenden Indikation der „kurativen Herdchirurgie“ auch solche Fälle einschliessen, in denen ein Patient einen prinzipiell zwar möglichen resektiven epilepsiechirurgischen Eingriff nicht wünscht, weil er in der Nähe eloquenter Areale erfolgen würde und daher mit einem erhöhten Risiko verbunden wäre. In einer solchen Situation ist es durchaus denkbar, dass sich ein Patient dazu entscheidet, die vergleichsweise risikoarme VNS-Therapie (zumindest zunächst) vorzuziehen. Im Falle eines Versagens der VNS kann sich dann immer noch eine invasive prächirurgische Diagnostik, zum Beispiel für ein kortikales Mapping durch Elektrostimulation anschliessen. Gleiches gilt auch für Fälle mit dualer oder fehlender morphologischer Pathologie, die eine epilepsiechirurgische Therapie zwar nicht ausschliessen, aber eine invasive Diagnostik ohne Erfolgsgarantie erfordern würden. Zu berücksichtigen ist in solchen Fällen jedoch, dass eine hochauflösende 3 Tesla MRI-Bildgebung zwar auch nach Implantation eines VNS-Systems noch möglich ist, gegebenenfalls jedoch Artefakte aufweisen könnte. Und schliesslich sind auch eindeutiger indizierte epilepsiechirurgische Eingriffe elektive Operationen, gegen die sich ein Patient aus subjektiven Gründen entscheiden kann, die aus medizinischer Sicht vielleicht nicht unmittelbar nachvollziehbar sein mögen. Auch in diesen Fällen sollte dem Patienten eine mögliche Implantation eines VN-Stimulators nicht verwehrt werden, wenn er diese wünscht.

## Referenzen

1. Erickson TE. Spread of the epileptic discharge: An experimental study of the afterdischarge induced by electrical stimulation of the cerebral cortex. *Arch Neurol Psychiatry* 1940; 43: 429-452
2. Wong TT, Kwan SY, Chang KP et al. Corpus callosotomy in children. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 999-1011
3. Jensen S, Sperling MR, Tracy JJ et al. Corpus callosotomy in refractory idiopathic generalized epilepsy. *Seizure* 2006; 15: 621-629
4. Turanli G, Yalnizoglu D, Genc-Acikgoz D et al. Outcome and long term follow-up after corpus callosotomy in childhood onset intractable epilepsy. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 1322-1327
5. McLnerney J, Siegel AM, Nordgren RE et al. Long-term seizure outcome following corpus callosotomy in children. *Stereotact Funct Neurosurg* 1999; 73: 79-83
6. Maehara T, Shimizu H. Surgical outcome of corpus callosotomy in patients with drop attacks. *Epilepsia* 2001; 42: 67-71
7. Cukiert A, Burattini JA, Mariani PP et al. Outcome after extended callosal section in patients with primary idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50: 1377-1380
8. Hanson RR, Risinger M, Maxwell R. The ictal EEG as a predictive factor for outcome following corpus callosotomy section in adults. *Epilepsy Res* 2002; 49: 89-97
9. Sunaga S, Shimizu H, Sugano H. Long-term follow-up of seizure outcomes after corpus callosotomy. *Seizures* 2009; 18: 125-128
10. Rougier A, Claverie B, Pedespan JM et al. Callosotomy for intractable epilepsy: overall outcome. *J Neurosurg Sci* 1997; 41: 51-57
11. Reutens DC, Bye AM, Hopkins JJ et al. Corpus callosotomy for intractable epilepsy: seizure outcome and prognostic factors. *Epilepsia* 1993; 34: 904-909
12. Kwan SY, Lin JH, Wong TT et al. A comparison of seizure outcome after callosotomy in patients with Lennox-Gastaut-Syndrome and a positive or negative history of West syndrome. *Seizure* 2006; 15: 552-557
13. Rathore C, Abraham M, Rao RM et al. Outcome after corpus callosotomy in children with injurious drop attacks and severe mental retardation. *Brain Dev* 2007; 29: 577-585
14. Rahimi SY, Park YD, Witcher MR et al. Corpus callosotomy for treatment of pediatric epilepsy in the modern era. *Pediatr Neurosurg* 2007; 43: 202-208
15. Spencer SS, Spencer DD. Seizure types: results of partial and complete callosotomy in adults. In: Reeves AG, Roberts DW (eds): *Epilepsy and the Corpus Callosum 2. Advances in Behavioral Biology*, vol 45. New York: Plenum, 1995: 145-152
16. Tanriverdi T, Olivier A, Poulin N et al. Long-term seizure outcome after corpus callosotomy: A retrospective analysis of 95 patients. *J Neurosurg* 2009; 110: 332-342
17. Ping Z, Ji Wen X, Gui-Song W et al. Evaluation of efficacy and safety of anterior corpus callosotomy with keyhole in refractory seizures. *Seizure* 2009; 18: 417-419
18. Shimizu H. Our experience with pediatric epilepsy surgery focusing on corpus callosotomy and hemispherotomy. *Epilepsia* 2005; 46(Suppl 1): 30-31
19. Nei M, O'Connor M, Liporace J, Sperling MR. Refractory generalized seizures: response to corpus callosotomy and vagal nerve stimulation. *Epilepsia* 2006; 47: 115-122
20. Kim DS, Yang KH, Kim TG et al. The surgical effect of callosotomy in the treatment of intractable seizure. *Yonsei Med J* 2004; 45: 233-240
21. Sorenson JM, Wheless JW, Baumgartner JE et al. Corpus callosotomy for medically intractable seizures. *Pediatr Neurosurg* 1997; 27: 260-267
22. Sass KI, Novelty RA, Spencer DD et al. Postcallosotomy language impairments in patients with crossed cerebral dominance. *J Neurosurg* 1990; 72: 85-90
23. Wilson DH, Reeves A, Gazzaniga M, Culver C. Cerebral commissurotomy for control of intractable seizures. *Neurology* 1977; 27: 708-715
24. Morrell F, Hanberry JW. A new surgical technique for the treatment of focal cortical epilepsy [Abstract]. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1969; 26: 117-121
25. Morell F, Whisler WW, Bleck T. Multiple subpial transection: a new approach to the surgical treatment of focal epilepsy. *J Neurosurg* 1989; 70: 231-239
26. Hufnagel A, Zentner J, Fernandez G et al. Multiple subpial transection for control of epileptic seizures: effectiveness and safety. *Epilepsia* 1997; 38: 678-688
27. Patil AA, Andrews R, Torkelson R. Multiple subpial cortical transection (MST) for the treatment of extensive seizures foci. *J Epilepsy* 1997; 10: 198-202
28. Wyler AR, Wilkus RJ, Rostad SW et al. Multiple subpial transection for partial seizures in sensorimotor cortex. *Neurosurgery* 1995; 37: 1122-1128
29. Devinsky O, Perrine K, Vazquez B et al. Multiple subpial transections in language cortex. *Brain* 1994; 117: 255-265
30. Sawhney IM, Robertson JJ, Polkey CE et al. Multiple subpial transection: a review of 21 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 344-349
31. Shimizu H, Suzuki I, Ishijima B et al. Multiple subpial transection (MST) for the control of seizures that originated in unresectable cortical foci. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1991; 45: 354-356
32. Smith MC. Multiple subpial transection in patients with extratemporal epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39: 81-89

33. Mulligan LP, Spencer DD, Spencer SS. Multiple subpial transections: the Yale experience. *Epilepsia* 2001; 42: 226-229
34. Schramm J, Aliashkevich AF, Grunwald T. Multiple subpial transections: outcome and complications in 20 patients who did not undergo resection. *J Neurosurg* 2002; 97: 39-47
35. Spencer SS, Schramm J, Wyler A et al. Multiple subpial transection for intractable partial epilepsy: an international meta-analysis. *Epilepsia* 2002; 43: 141-145
36. Benifla M, Otsubo H, Ochi A et al. Multiple subpial transections in pediatric epilepsy: indications and outcomes. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 992-998
37. Henry TR. Therapeutic mechanisms of vagus nerve stimulation. *Neurology* 2002; 59S4: S3-S14
38. Krahl SE, Clark KB, Smith DC, Browning RA. Locus coeruleus lesions suppress the seizure-attenuating effects of vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 1998; 39: 709-714
39. Grunwald T, Krämer G. Vagusnerv-Stimulation. *Epileptologie* 2003; 20: 69-74
40. Neese SL, Sherill LK, Tan AA et al. Vagus nerve stimulation may protect GABAergic neurons following traumatic brain injury in rats: An immunocytochemical study. *Brain Res* 2007; 1128: 157-163
41. Marrosu F, Serra A, Maleci A, Puligheddu M et al. Correlation between GABA(A) receptor density and vagus nerve stimulation in individuals with drug-resistant partial epilepsy. *Epilepsy Res* 2003; 55: 59-70
42. Roosevelt RW, Smith DC, Clough RW et al. Increased extracellular concentrations of norepinephrine in cortex and hippocampus following vagus nerve stimulation in the rat. *Brain Res* 2006; 1119: 124-132
43. Hassert DL, Miyashita T, Williams CL. The effect of peripheral vagal nerve stimulation at a memory-modulating intensity on norepinephrine output in the basolateral amygdala. *Behav Neurosci* 2004; 118: 79-88
44. Morris GL 3rd, Mueller WM. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. *The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-E05*. *Neurology* 2000; 51: 48-55
45. Scherrmann J, Hoppe C, Kral T et al. Vagus nerve stimulation: clinical experience in a large patient series. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18: 408-414
46. Helmers SL, Wheless JW, Frost M et al. Vagus nerve stimulation therapy in pediatric patients with refractory epilepsy: retrospective study. *J Child Neurol* 2001; 16: 843-848
47. Sperner J, Altmann B, Borussiak P et al. Vagusnerv-Stimulation bei Kindern zur Therapie pharmakoresistenter Epilepsien. In: Korintheberg R (ed): *Aktuelle Neuropädiatrie 2002*. Nürnberg: Novartis Pharma Verlag, 2003: 520-524
48. Kuba R, Brazdil M, Kalina M et al. Vagus nerve stimulation: longitudinal follow-up of patients treated for 5 years. *Seizure* 2009; 18: 269-274
49. Labar D. Vagus nerve stimulation for 1 year in 269 patients on unchanged antiepileptic drugs. *Seizures* 2004; 13: 392-398
50. De Herdt V, Boon P, Ceulemans B et al. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy: a Belgian multicenter study. *Eur J Paediatr Neurol* 2007; 11: 261-269
51. Renfro JB, Wheless LW. Earlier use of adjunctive vagus nerve stimulation therapy for refractory epilepsy. *Neurology* 2002; 59(Suppl 4): 26-30
52. Ghaemi K, Elsharkawy AE, Schulz R et al. Vagus nerve stimulation: Outcome and predictors of seizure freedom in long-term follow up. *Seizure* 2010; 19: 264-268
53. Amar AP, Apuzzo ML, Liu CY. Vagus nerve stimulation therapy after failed cranial surgery for intractable epilepsy: results from the vagus nerve stimulation therapy patient outcome registry. *Neurosurgery* 2008; 62 (Suppl 2): 506-513
54. Morris GL. A retrospective analysis of the effects of magnet-activated stimulation in conjunction with vagus nerve stimulation therapy. *Epilepsy Behav* 2003; 4: 740-745
55. Helmers SL, Wheless JW, Frost M et al. Vagus nerve stimulation therapy in pediatric patients with refractory epilepsy: retrospective study. *J Child Neurol* 2001; 16: 843-848
56. Patwardhan RV, Stong B, Bebin EM et al. Efficacy of vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy. *Neurosurgery* 2000; 47: 1353-1357
57. Tatum OW 4th, Moore DB, Stecker MM et al. Ventricular asystole during vagus nerve stimulation for epilepsy in humans. *Neurology* 1999; 52: 1267-1269
58. Andriola MR, Rosenweig T, Vlay S. Vagus nerve stimulator (VNS): induction of asystole during implantation with subsequent successful stimulation. *Epilepsia* 2000; 41S7: 223 (Abstract)
59. Zumsteg D, Jenny D, Wieser HG. Vocal cord adduction during vagus nerve stimulation for treatment of epilepsy. *Neurology* 2000; 54: 1388-1389
60. Ardesch JJ, Sikken JR, Veltink PH et al. Vagus nerve stimulation for epilepsy activates the vocal folds maximally at therapeutic levels. *Epilepsy Res* 2010; 89: 227-231
61. Dodrill CB, Morris GL. Effects of vagal nerve stimulation on cognition and quality of life in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2001; 2: 46-53
62. Hoppe C, Helmstaedter C, Scherrmann J, Elger CE. No evidence for cognitive side effects after 6 months of vagus nerve stimulation in epilepsy patients. *Epilepsy Behav* 2001; 2: 351-356
63. Sackeim HA, Keilp JG, Rush AJ et al. The effects of vagus nerve stimulation on cognitive performance in patients with treatment resistant depression. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001; 14: 53-62

**Korrespondenzadresse:**  
**Dr. med. Heike Juch**  
**Schweizerisches Epilepsie-Zentrum**  
**Bleulerstrasse 60**  
**CH 8008 Zürich**  
**Tel. 0041 44 387 6322**  
**Fax 0041 44 387 6394**  
**heike.juch@swissepi.ch**