

**Redaktionskommission**

Thomas Dorn | Zürich  
 Jean-Marc Fritschy | Zürich  
 Hennric Jokeit | Zürich  
 Günter Krämer | Zürich (Vorsitz)  
 Margitta Seeck | Genf  
 Adrian Siegel | Zürich  
 Gabriele Wohlrab | Zürich

**Beirat**

Fabio Baronti | Tschugg  
 Paul-André Despland | Lausanne  
 Giovanni B. Foletti | Lavigny  
 Christian Hess | Bern  
 Kasimierz Karbowski | Muri b. Bern  
 Günter Krämer | Zürich  
 Theodor Landis | Genf  
 Christoph Pachlatko | Zürich  
 Markus Schmutz | Basel  
 Franco Vassella | Bremgarten  
 Jean-Guy Villemure | Lausanne  
 Markus Weissert | St. Gallen  
 Heinz-Gregor Wieser | Zürich

**Inhalt**

<b>Editorial</b>	<b>1</b>
<b>Le rôle de la neurotransmission GABAergique dans l'épilepsie mésiale du lobe temporal</b> <i>J.-M. Fritschy</i>	<b>2 – 7</b>
<b>Epilepsiegene</b> <i>T. Dorn</i>	<b>8 – 13</b>
<b>Le rôle de la neuroimagerie dans la prise en charge de l'épilepsie</b> <i>M. Seeck</i>	<b>14 – 18</b>
<b>Epilepsie und Gedächtnisbeeinträchtigungen</b> <i>H. Jokeit und T. Grunwald</i>	<b>19 – 24</b>
<b>Epilepsiebehandlung im Kindes- und Jugendalter: Kontinuität und Wandel</b> <i>G. Wohlrab</i>	<b>25 – 30</b>
<b>Die operative Behandlung der Epilepsien</b> <i>A. Siegel</i>	<b>31 – 38</b>
<b>Liga-Mitteilungen</b>	<b>39 – 40</b>
<b>Kongresskalender</b>	<b>40 – 41</b>

### Allgemeines

Epileptologie veröffentlicht sowohl angeforderte als auch unaufgefordert eingereichte Manuskripte über alle Themen der Epileptologie. Es werden in der Regel nur bislang unveröffentlichte Arbeiten angenommen. Die Manuskripte oder wesentliche Teile daraus dürfen auch nicht gleichzeitig anderen Zeitschriften angeboten werden oder anderweitig bereits zur Publikation angenommen worden sein. Alle Manuskripte werden zweifach begutachtet. Von den Beiträgen werden keine Sonderdrucke erstellt, sie werden jedoch als pdf-Datei zusätzlich auf der Liga-Homepage ([www.epi.ch](http://www.epi.ch)) veröffentlicht und können von dort heruntergeladen werden.

### Redaktionsanschrift

Unaufgefordert eingereichte Manuskripte (incl. Briefe an die Herausgeber) sind zu richten an:

**Frau M. Becker, Redaktion Epileptologie, Schweizerische Liga gegen Epilepsie, Seefeldstr. 84, Postfach 1084, 8034 Zürich. Tel. 0041 43 488 67 79, Fax 0041 43 488 67 78, e-mail: [slge1@bluewin.ch](mailto:slge1@bluewin.ch).**

### Hinweise zur Manuskripterstellung

Manuskripte werden nur akzeptiert, wenn sie den folgenden Kriterien entsprechen. Nicht entsprechend abgefasste Manuskripte werden vor der Begutachtung zurückgesandt.

- **Sprache:** Neben deutsch auch englisch und französisch möglich
- **Schreibweise (deutsch):** Als Schreibweise gilt die deutsche Form mit „z“ und „k“ (also z.B. Karzinom), lateinische Fachtermini behalten aber ihre Schreibweise (also z. B. Arteria carotis).
- **Form:** Der gesamte Text, einschliesslich Literaturverzeichnis, Tabellen und Abbildungslegenden, ist folgendermassen zu formatieren:
  - DIN-A4-Papier, einseitig (1 1/2- oder 2-zeilig mit max. 30 Zeilen je Seite)
  - Literaturverweise werden gemäss der Reihenfolge, in der sie im Text vorkommen, arabisch nummeriert; im Text erscheinen die Verweiszahlen in eckigen Klammern
  - Tabellen und Abbildungen haben eine jeweils fortlaufende arabische Nummerierung
- **Reihenfolge:** 1. Titelblatt (ggf. incl. Danksagung, Förderung durch Hilfe anderer oder Drittmittelfinanzierung), 2. Zusammenfassung in Deutsch und Summary in Englisch, 3. Text, 4. Literatur, 5. Tabellen, 6. Abbildungslegenden und 7. Abbildungen:
  - Das Titelblatt enthält den vollen Titel der Arbeit (deutsch und englisch), Namen und Titel der Autoren,

die Kliniken bzw. Institutionen, an denen alle Autoren arbeiten sowie die vollständige Adresse des federführenden Autors mit Telefon- und Faxnummer sowie e-mail.

- Zusammenfassung und englischer Abstract (mit Titel der Arbeit): Ohne Literaturzitate und Akronyme sowie unübliche Abkürzungen (maximal 250 Wörter).
- Text: Dabei bei Originalarbeiten Gliederung in Einleitung, Methode (incl. Untersuchungsmaterial, Patienten, Versuchstiere etc., ggf. auch Angabe über Einwilligung bzw. Einhaltung der Deklaration von Helsinki inkl. Votum einer Ethikkommission), Ergebnisse und Diskussion. Abkürzungen sind bei ihrem ersten Erscheinen im Text voll auszuschreiben.
- Literaturverzeichnis: Am Ende der Arbeit werden die Literaturstellen in der im Text zitierten Reihenfolge aufgeführt und nach untenstehendem Muster zitiert. Persönliche Mitteilungen, unveröffentlichte Befunde oder zur Publikation eingereichte Manuskripte werden nicht aufgenommen, sondern entsprechend im Text vermerkt. Zitierungen „im Druck“ bzw. „in press“ beziehen sich nur auf von einer Zeitschrift bereits angenommene Arbeiten (mit Angabe von Zeitschrift und – soweit bekannt – Band und Erscheinungsjahr. Das Zitieren von Arbeiten als „in Vorbereitung“ oder „in preparation“ ist nicht zulässig. Kongressmitteilungen können nur als zitierbare Abstracts oder Beitrag in Proceedings-Bänden berücksichtigt werden.
- Tabellen: Jede Tabelle steht auf einer neuen Seite und hat eine kurze erklärende Überschrift. Abkürzungen oder Zeichen sind in einer Fussnote zu erklären.
- Abbildungslegenden: Die Legende für jede Abbildung steht auf einer neuen Seite; alle Abkürzungen oder Zeichen sind darin zu erklären.
- Abbildungen: Strichzeichnungen, schattierte Zeichnungen oder Fotografien (SW oder Farbe).
- Zitierweise: Zeitschriftenartikel: Daoud AS, Batieha A, Abu-Ekteish F et al. Iron status: a possible risk factor for the first febrile seizure. *Epilepsia* 2002; 43: 740-743 (bei bis zu vier Autoren werden alle genannt; Abkürzungen der Zeitschriften nach der „List of Journals indexed in Index Medicus“); Bücher: Shorvon S. Status Epilepticus. Its Clinical Features and Treatment in Children and Adults. Cambridge: Cambridge University Press. 1994; Buchkapitel: Holthausen H, Tuxhorn I, Pieper T et al. Hemispherectomy in the treatment of neuronal migrational disorders. In: Kotagal P, Lüders HO (eds): *The Epilepsies. Etiologies and Prevention*. San Diego, London, Boston et al: Academic Press, 1999: 93-102

### Was ist an die Redaktion einzureichen?

Alle Manuskripte sind inklusive Abbildungen und Tabellen in dreifacher Ausführung einzureichen. Bevorzugt wird eine elektronische Manuskripteinreichung per e-mail (Textverarbeitung: MS Word), alternativ die Zusendung von drei Ausdrucken und einer Diskette (für Abb. und Tab. ist das verwendete Programm anzugeben).



*Dr. med. Günter Krämer*

Es freut mich sehr, Ihnen hiermit das erste Heft der neu gestalteten Fachzeitschrift „Epileptologie“ der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie (SLgE) vorstellen zu können. Sie löst im 20. Jahrgang die bisherige Informationsschrift „Epilepsie“ ab. Die neue Gestaltung und der Namenswechsel korrespondieren mit der im letzten Jahr erfolgten Restrukturierung der SLgE parallel zur Neugründung der epi-suisse (Schweizerischer Verein für Epilepsie) als neue Dachorganisation für die sozialen und psychosozialen Anliegen von Betroffenen und deren Angehörigen.

„Epileptologie“ wird neu anstelle bislang zweimal jährlich dreimal und zusätzlich mit deutlich erweitertem Umfang erscheinen. Manch einer von Ihnen mag sich fragen, ob es in Zeiten knapper werdender Ressourcen und nicht zuletzt auch bei Fachzeitschriften zu beobachtenden Tendenzen einer Konzentration auf vorwiegend englischsprachige internationale Publikationen sinnvoll ist, weiterhin an einer nationalen Fachzeitschrift festzuhalten. Der Vorstand der SLgE hat sich nach eingehender Prüfung klar dafür entschieden. Dies schon deswegen, weil sowohl in der Praxis als auch in der Klinik nach wie vor ein entsprechender Fortbildungsbedarf besteht, dem durch die internationalen Zeitschriften nur bedingt Rechnung getragen wird.

Die sechs Beiträge des vorliegenden ersten Heftes geben einen Überblick über die meisten relevanten Bereiche der Epileptologie. Den Anfang macht ein Beitrag aus der Grundlagenwissenschaft zur Rolle der GABAergen Neurotransmission bei der mesialen Temporallappenepilepsie (Jean-Marc Fritschy). Die Gammaaminobuttersäure ist der wichtigste hemmende Neurotransmitter im Zentralnervensystem, und mehrere medikamentöse Neuentwicklungen der letzten Jahre beruhen auf dem Konzept einer Verstärkung der GABAergen Hemmung. Im zweiten Beitrag wird der aktuelle Wissensstand zu den immer zahlreicher werdenden Epilepsiegenen zusammengefasst (Thomas Dorn). Auch wenn sich die erhofften therapeutischen Konsequenzen bislang allenfalls ansatzweise zeigen, haben sich dadurch

insbesondere für das pathophysiologische Verständnis erhebliche Fortschritte ergeben. Im nächsten Beitrag wird die ebenfalls immer weiter zunehmende Bedeutung der Bildgebung dargestellt (Margitta Seeck). Diese beschränkt sich nicht mehr auf eine nur morphologische Darstellung, sondern bezieht zunehmend metabolische und funktionelle Aspekte mit ein. Anschliessend wird die hochaktuelle Frage von Gedächtnisstörungen bei Epilepsie diskutiert (Henric Jokeit und Thomas Grunwald). Nicht nur für Betroffene ist dies oft von zentraler Bedeutung, und es stellt sich immer wieder die Frage einer ätiologischen Zuordnung. Für das Kindes- und Jugendalter wird im vorletzten Beitrag unter dem Rahmenthema „Kontinuität und Wandel“ ein aktueller Überblick zur Behandlungsstrategie und zum Stellenwert der neuen Antiepileptika gegeben (Gabriele Wohlrab). Last not least folgt ein Beitrag zur operativen Epilepsitherapie (Adrian Siegel), der sich neben der allgemein akzeptierten Indikation der mesialen Temporallappenepilepsie auch den extratemporalen Epilepsien widmet.

Ich hoffe sehr, dass es uns gelungen ist, die neue „Epileptologie“ inhaltlich und optisch für Sie als Leserinnen und Leser attraktiv zu gestalten. Mein Dank geht schon jetzt an die Mitglieder der Redaktionskommission, die es übernommen haben, in den ersten beiden Jahren jeweils ein Themenheft mit dem von ihnen vertretenen Schwerpunkt zu koordinieren.

Dr. med. Günter Krämer

*Korrespondenzadresse:*  
**Dr. med. Günter Krämer**  
**Med. Direktor und SLgE-Präsident**  
**Schweizerisches Epilepsie-Zentrum**  
**Bleulerstrasse 60**  
**CH 8008 Zürich**  
**Tel. 0041 1 387 63 02**  
**Fax 0041 1 387 63 96**  
**[g.kraemer@swissepi.ch](mailto:g.kraemer@swissepi.ch)**

Jean-Marc Fritschy, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Universität Zürich

### Résumé

L'acide g-aminobutyrique (GABA) est le principal neurotransmetteur inhibiteur dans le système nerveux central. Les neurones GABAergiques jouent un rôle essentiel dans le contrôle du niveau d'excitabilité des réseaux neuronaux. De nombreux médicaments antiépileptiques agissent en augmentant l'efficacité de la neurotransmission GABAergique. Dans cet article, nous présentons les résultats d'un travail récent démontrant un changement radical du rôle de la neurotransmission GABAergique au sein du focus épileptique dans du tissu prélevé à des fins thérapeutiques chez des patients souffrant d'une épilepsie mésiale du lobe temporal. Chez ces patients, la résection englobe la formation hippocampale et une partie du cortex temporal adjacent. L'hippocampe proprement dit présente une sclérose prononcée, due à une mort neuronale extensive. Des enregistrements électrophysiologiques dans ce tissu démontrent la présence de neurones spontanément actifs dans le subiculum, qui est la voie de sortie de l'hippocampe en direction du cortex. L'activité de ces cellules correspond aux pointes-onde interictales mesurables par électroencéphalographie et qui sont typiques de cette forme d'épilepsie. De plus, ce travail démontre que ces décharges rythmiques spontanées sont dues spécifiquement à une perte de la fonction inhibitrice de la GABA. La présence d'un focus épileptique en dehors de la partie sclérosée de la formation hippocampale explique la persistance des crises récurrentes en dépit de la mort neuronale. En outre, ces résultats suggèrent que des altérations moléculaires affectant la fonction de la GABA sont à l'origine des activités interictales dans l'épilepsie médiale du lobe temporal. Ce travail présente donc de nouvelles pistes à explorer en vue d'améliorer l'intervention pharmacologique contre cette maladie.

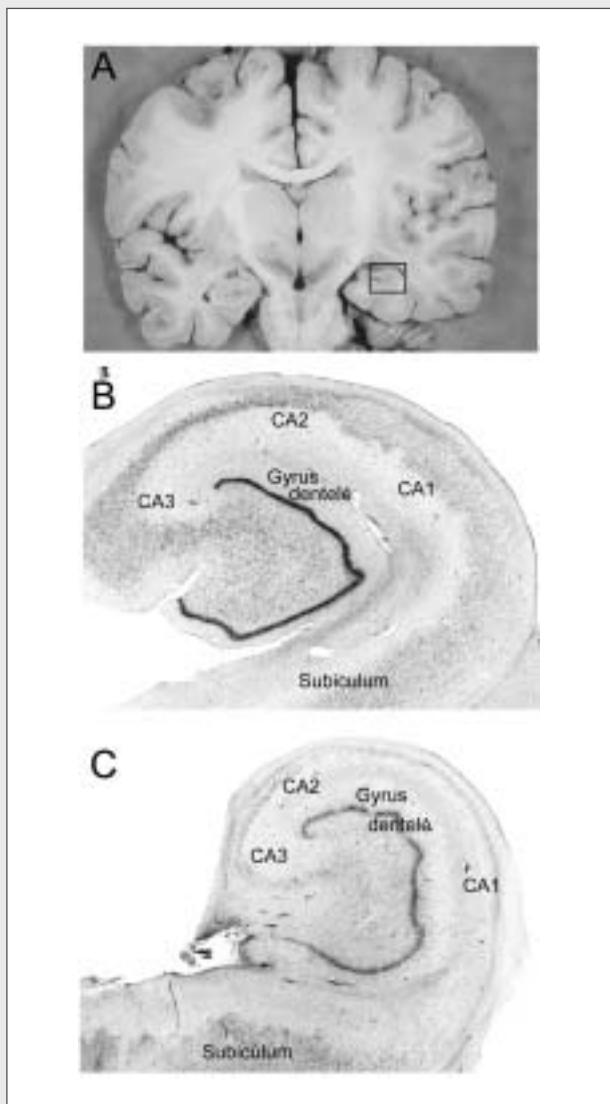
### Summary: On the role of GABAergic neurotransmission in mesial temporal lobe epilepsy

g-Aminobutyric acid is the main inhibitory neurotransmitter in the central nervous system. GABAergic neurons play an essential role in controlling the level of excitability of neuronal networks. Numerous antiepileptic drugs act by increasing the efficacy of GABAergic neurotransmission. In this article, we present the results of a recent study demonstrating a shift in the function of GABAergic transmission within the epileptic focus in tissue resected for therapeutic reasons in patients with intractable mesial temporal lobe epilepsy. In these patients, the resection comprises the hippocam-

pal formation and parts of the adjacent temporal cortex. The hippocampus proper presents with a severe sclerosis, due to massive loss of neurons. Electrophysiological recordings in such tissue revealed the presence of spontaneously active neurons in the subiculum, a region which relays the output of the hippocampus to the cerebral cortex. The spontaneous discharges of subicular neurons were shown to correspond to interictal spikes and waves measured electroencephalographically, which are typical of this form of epilepsy. Furthermore, this study demonstrated that the rhythmic discharges of subicular neurons were due to a loss of the inhibitory function of GABA. The presence of an epileptic focus outside of the sclerotic part of the hippocampus explains the persistence of recurrent seizures in spite of neuronal death. In addition, these results suggest that molecular alterations affecting the function of GABA give rise to interictal discharges in mesial temporal lobe epilepsy. This study opens therefore new avenues for improved pharmacotherapeutic intervention against this disease.

Epileptologie 2003; 20: 2 - 7

L'épilepsie mésiale du lobe temporal est une forme répandue d'épilepsie partielle complexe. Elle est caractérisée par la récurrence de crises focales ayant leur origine dans la formation hippocampale<sup>[1]</sup>, une partie phylogénétiquement ancienne du cortex cérébral qui forme la région la plus interne du lobe temporal (Fig. 1A), et qui joue un rôle essentiel dans les processus de mémoire, d'apprentissage, et dans la régulation des aspects cognitifs de nos émotions. Chez de nombreux patients souffrant d'une épilepsie mésiale du lobe temporal, cette maladie se traduit par une dégénérescence marquée de l'hippocampe proprement dit, détectable en imagerie magnétique nucléaire; on parle alors de sclérose hippocampale et elle correspond à une profonde perte de neurones dans l'hippocampe (Fig. 1B-C). Cette forme particulière d'épilepsie représente une majorité des épilepsies « pharmacorésistantes ». En l'absence de traitement pharmacologique efficace, la résection chirurgicale représente une alternative thérapeutique d'une efficacité reconnue pour les patients concernés<sup>[2]</sup>. Bien que nombreux groupes de recherche fondamentale se soient intéressés à l'analyse du tissu prélevé chez les patients subissant cette opération, les mécanismes pathophysiologiques de cette maladie restent largement méconnus. De plus, il serait très souhaitable de pouvoir développer des traitements plus efficaces à fin d'éviter l'intervention chirurgicale autant que possible.



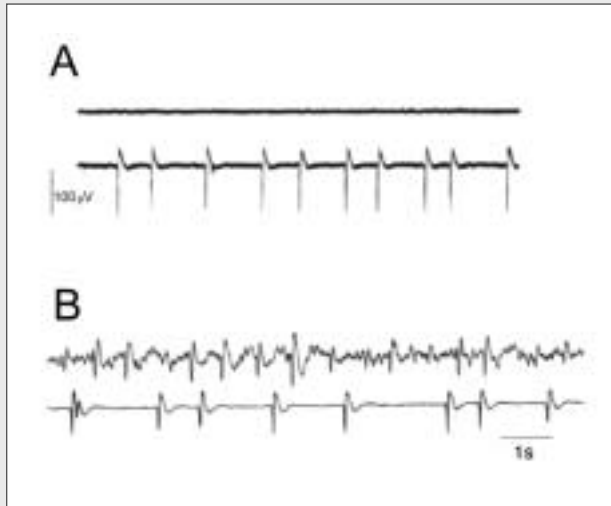
**Figure 1**  
 A) Coupe transversale d'un cerveau humain montrant la position de la formation hippocampale dans la partie interne du lobe temporal (cadre). B) Histologie de l'hippocampe humain normal, telle que vue dans des coupes colorées en violet de crésyl. Ce marquage met en évidence l'ensemble des cellules nerveuses et permet de distinguer les différentes régions de la formation hippocampale [gyrus dentelé, hippocampe proprement dit (régions CA1, CA2, CA3), subiculum, et cortex entorhinal]. C) Histologie de l'hippocampe d'un patient épileptique, prélevé chirurgicalement à des fins thérapeutiques. La sclérose est mise en évidence par une réduction marquée de la taille de l'hippocampe, due à une perte massive de neurones dans différentes régions de l'hippocampe, notamment la région CA1. Noter que le subiculum (qui n'est que partiellement visible dans ces coupes), n'est apparemment pas touché par la sclérose.

Un travail récent, publié dans la revue « Science » du 15 novembre 2002 par l'équipe du Dr. Richard Miles de l'Hôpital Pitié-Salpêtrière de Paris [3] apporte un nouvel éclairage sur deux questions fondamentales touchant à la pathophysiologie de l'épilepsie mésiale du lobe temporal. D'une part, ce travail s'est intéressé à déterminer dans quelle région des neurones spontanément actifs, responsables des activités intercritiques, sont localisés. En d'autres termes, ces chercheurs ont déterminé où se trouve précisément le « pace-maker » du focus épileptogénique. Lors d'enregistrements électroencéphalographiques effectués à des fins diagnostiques chez les personnes épileptiques, ces activités « pace-maker » apparaissent comme des pointes-ondes rythmiques régulières durant les intervalles entre les crises. Ces activités intercritiques sont considérées comme le reflet d'un niveau d'excitabilité trop élevé dans la région focale, pouvant en tout temps dégénérer en une crise épileptique. D'autre part, les chercheurs ont analysé quels neurotransmetteurs sont impliqués dans ces activités intercritiques. Ils se sont penchés sur les deux neurotransmetteurs principaux, le glutamate et la GABA, qui exercent normalement une fonction opposée dans le système nerveux central (voir encart 1). Le glutamate est le messager impliqué dans la transmission de signaux entre les neurones, alors que la GABA a un rôle inhibiteur et sert à contrôler le niveau d'excitabilité des réseaux neuronaux. Une perte d'efficacité de la GABA peut se traduire dans la naissance de crises épileptiques et de nombreux médicaments anti-épileptiques agissent en augmentant l'action de la GABA [4].

Pour la première partie du travail, les chercheurs ont effectué des enregistrements électrophysiologiques extracellulaires durant plusieurs heures dans des tranches de tissu réséqué chirurgicalement et maintenues en vie dans du liquide céphalo-rachidien artificiel. Ces enregistrements mettent en évidence la présence de neurones spontanément actifs in vitro, suggérant que ces cellules représentent le focus épileptique in vivo. La seconde partie, quant à elle, visait à déterminer l'origine de ces décharges spontanées. Elle est basée sur des enregistrements intracellulaires utilisant des agents pharmacologiques spécifiques pour bloquer l'action du glutamate ou de la GABA dans les neurones étudiés.

Les résultats sont fascinants, car ils démontrent que le siège de décharges neuronales spontanées de type 'pace-maker', ne se trouve pas, comme prévu, dans l'hippocampe. Au contraire, de telles cellules nerveuses ne furent trouvées que dans le subiculum (Fig. 2A), une région de transition entre l'hippocampe à proprement parler et le néocortex et qui sert de voie de sortie vers le cortex temporal. Le rythme de ces décharges spontanées était très proche de la fréquence des activités intercritiques enregistrées par électroencéphalogramme avant l'opération (Fig. 2B). Cette observation suggère que les activités de type pointe-onde intercritiques sont générées dans le subiculum chez les patients épileptiques. Comme le subiculum communique avec de

nombreuses régions du lobe temporal, il devient facile d'imaginer qu'une crise épileptique prenant naissance dans le subiculum puisse rapidement entraîner de larges régions du cortex et donner lieux aux symptômes bien connus de cette maladie. Ce résultat répond en outre aux nombreuses interrogations des chercheurs qui étaient bien à mal d'expliquer jusqu'ici comment l'hippocampe sclérosé, qui contient un nombre très réduit de cellules nerveuses, pouvait générer des crises épileptiques.



**Figure 2**  
Enregistrements électrophysiologiques extracellulaires dans des tranches de tissu prélevé chirurgicalement chez un patient épileptique (adapté de [3]). A) Présence sélective de décharges spontanées et rythmiques dans le subiculum (trace inférieure) mais pas dans la région CA1 (trace supérieure). Ces décharges, qui correspondent à l'activité simultanée de plusieurs neurones, sont visibles par l'inflexion à intervalles réguliers de la trace d'enregistrement. B) Parallélisme entre les pointe-ondes intercritiques enregistrées *in vivo* par électroencéphalographie avant l'opération chirurgicale (trace supérieure) et les décharges spontanées enregistrées *in vitro* par électrophysiologie sur tranche (trace inférieure). Noter la similitude du rythme d'activité dans les deux enregistrements, qui indique que les décharges spontanées dans le subiculum *in vitro* représentent les pointe-ondes *in vivo*.

Armés de ce résultat, les chercheurs ont ensuite étudié quels neurotransmetteurs participent à l'activation spontanée des neurones du subiculum. Pour ce faire, ils ont empalé des cellules individuelles avec une électrode très fine pour enregistrer leur activité électrique dans des conditions contrôles et durant le blocage pharmacologique de la neurotransmission glutamatergique et GABAergique (voir encart 1). Ils se sont intéressés aussi bien aux cellules pyramidales, qui transmettent l'information dans d'autres régions du cortex, qu'aux interneurons, dont le rôle est de contrôler localement l'activité neuronale (voir encart 2). A leur grande surprise, ils ont observé dans certaines cellules pyramidales que les deux types de transmetteurs étaient impliqués dans

la genèse des décharges spontanées. Même la GABA, qui est en principe un transmetteur inhibiteur, était capable d'activer les cellules pyramidales dans le subiculum « épileptique ». Ce résultat surprenant signifie que les neurones du subiculum ont largement perdu leur frein naturel, ce qui explique peut-être la genèse des décharges spontanées. Il y a plusieurs explications possibles à ce phénomène (voir encart 3), mais la plus plausible est que des altérations moléculaires affectent la fonction naturelle de la GABA dans le tissu épileptique.

Une autre observation importante récoltée dans la deuxième partie de cette étude est que les neurones excités par la GABA sont actifs exactement durant les phases de décharges spontanées caractérisées par les enregistrements extracellulaires. Ceci signifie que la cause primaire des décharges spontanées est l'inversion de la fonction de la GABA de transmetteur inhibiteur à transmetteur excitateur.

L'équipe du Dr. Miles [3] est la première à démontrer que des altérations fonctionnelles importantes peuvent avoir lieu dans du tissu considéré jusqu'ici comme « sain ». En effet, d'un point de vue morphologique, rien ne distingue le subiculum d'un patient épileptique par rapport à celui d'un contrôle. De plus, ce résultat indique que les changements fonctionnels liés à l'épilepsie peuvent impliquer des processus moléculaires affectant la neurotransmission synaptique sélectivement dans certaines régions du cerveau.

Ce travail s'inscrit dans une lignée de tentatives d'effectuer des enregistrements électrophysiologiques dans du tissu prélevé sur des patients épileptiques. Il jette un regard nouveau sur des mécanismes complexes, et surtout, il fournit des pistes intéressantes à analyser dans l'avenir. La première question sera de déterminer pour quelle(s) raison(s) la GABA perd son rôle de transmetteur inhibiteur dans le focus épileptique. S'agit-il d'une réduction du nombre de pompes d'extrusion du chlore (voir encart 3) ou d'une diminution de leur fonction? La seconde question sera d'établir comment apparaissent ces activités de type 'pace-maker' dans le subiculum? Est-ce une conséquence de la perte neuronale dans l'hippocampe, ou, au contraire, la perte neuronale est-elle causée par la répétition des crises dues à une autre cause? Finalement, dans l'optique d'une amélioration de la pharmacothérapie, il sera intéressant d'étudier s'il est possible de rétablir le fonctionnement normal de ces pompes d'extrusion du chlore, et par-là de réduire l'excitabilité des neurones dans le focus.

## Encart 1

### La neurotransmission synaptique glutamatergique et GABAergique

L'immense majorité des synapses dans le système nerveux central utilise comme neurotransmetteur soit l'acide glutamique (ou glutamate), soit l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA). Ces substances sont libérées lors de la transmission synaptique et activent des récepteurs dont le rôle est de changer le niveau d'activité de la cellule postsynaptique. Typiquement, le glutamate va activer des récepteurs 'excitateurs', c'est-à-dire qui augmentent l'activité électrique de la cellule postsynaptique, alors que la GABA va activer des récepteurs inhibiteurs et donc réduire l'activité de la cellule postsynaptique. L'action du glutamate est due à un influx de cations (sodium et calcium) qui augmente le potentiel de la membrane cellulaire (dépolérisation) et génère des potentiels d'action, alors que la GABA conduit à un influx d'anions chlore ( $\text{Cl}^-$ ), provoquant une baisse du potentiel de membrane (hyperpolarisation) de la cellule postsynaptique (Figure 3). En outre, cet influx d'anions conduit à une baisse notable de la résistance membranaire qui empêche sa dépolérisation par d'éventuels influx cationiques simultanés dans des synapses voisines.

L'action conjuguée du glutamate et de la GABA devient évidente si l'on considère les réseaux neuronaux qui forment l'essentiel du cerveau. Le glutamate permet la transmission de signaux d'une cellule à l'autre au sein du réseau, alors que la GABA veille à contrôler le niveau d'activité dans une marge raisonnable. Par analogie, dans une voiture, le glutamate correspondrait à l'accélérateur et la GABA au frein. Il faut ajouter toutefois qu'une autre fonction de la GABA est de permettre une synchronisation de l'activité des cellules formant un circuit donné dans le cortex cérébral et l'hippocampe. Ceci est dû à l'organisation des connexions synaptiques au sein du réseau. Il existe des cellules GABAergiques spécialisées (interneurones, voir encart 2) qui contrôlent plusieurs centaines de neurones glutamatergiques simultanément. Dans les conditions expérimentales, une augmentation pathologique de l'activité de ces cellules GABAergiques peut conduire à une hypersynchronisation des cellules glutamatergiques et déclencher une crise épileptique.

D'une manière générale, les substances pharmacologiques qui potentialisent l'effet de la GABA, telles que les barbituriques ou les benzodiazépines, ont un effet anti-épileptique en augmentant « la force de freinage », alors que les substances qui réduisent l'effet de la GABA induisent des convulsions. Ces dernières n'ont pas d'application clinique mais sont utilisées expérimentalement. Il existe également des substances qui permettent de bloquer l'action des récepteurs au glutamate et à la GABA à fin de déterminer lequel de ces transmetteurs est impliqué dans la genèse d'un signal électrophysiologique.

En résumé, le rôle de la neurotransmission GABAergique est de synchroniser l'activité neuronale dans le CNS et de veiller à éviter tout « débordement ». Une altération du système GABAergique a été mise en évidence dans l'étude présentée ici, qui produit une activation spontanée rythmique des cellules pyramidales du subiculum correspondant aux pointes-ondes intercritiques.

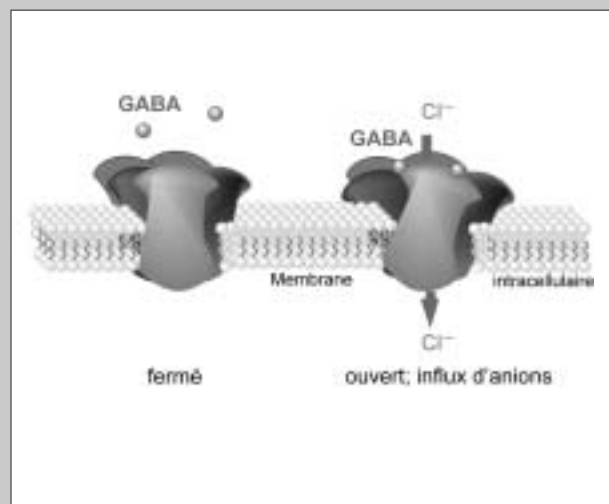


Figure 3

Représentation schématique d'un récepteur à la GABA. Ce récepteur est un complexe de cinq protéines localisé dans la membrane cellulaire qui forme un canal transmembranaire. Normalement, ce canal est fermé. La liaison des molécules de GABA sur le récepteur produit un changement de conformation qui ouvre le canal et permet l'influx immédiat d'anions chlore. L'ouverture du récepteur est rapide ( $< 1$  milliseconde) et brève (10-20 millisecondes). Ce temps est toutefois suffisant pour produire un influx d'anions chlore, dont l'effet est de réduire l'excitabilité de la cellule concernée. La membrane cellulaire, qui est formée par une double couche de lipides, est imperméable aux anions et aux cations. Chaque neurotransmetteur active un type différent de récepteur, ce qui explique la sélectivité de l'action de chacune de ces substances.

## Encart 2

### Interneurones et cellules pyramidales

Dans le cortex cérébral et l'hippocampe, on trouve deux types principaux de cellules nerveuses, les cellules pyramidales et les interneurones (Fig. 4). Les cellules pyramidales doivent leur nom à la forme pointue de leur corps cellulaire. Elles représentent environ 90% du nombre total de neurones dans le cortex cérébral et l'hippocampe. Elles possèdent une longue dendrite apicale, orientée verticalement en direction de la surface du cerveau, plusieurs dendrites basales et un axone qui se projette à de grandes distances dans d'autres régions du cerveau (Fig. 4A). Les cellules pyramidales reçoivent des milliers de contacts synaptiques et utilisent le glutamate comme neurotransmetteur. Elles forment l'unité de base pour le traitement et l'envoi d'information au sein du cortex cérébral.

Les interneurones portent ce nom, car leur axone reste à proximité du corps cellulaire. Ce sont des neurones responsables du contrôle « local » de l'activité des cellules pyramidales. Les interneurones sont très variés dans leur forme et leur fonction (Fig. 4C). Ils utilisent toutefois la GABA comme neurotransmetteur et représentent donc les cellules inhibitrices du cortex cérébral. Les interneurones sont relativement peu nombreux (environ 10% du nombre total de neurones) mais chacun d'entre eux est « responsable » du contrôle de plusieurs centaines de cellules pyramidales par le biais de connexions synaptiques très diversifiées et particulièrement efficaces.

La distinction entre ces deux types fondamentaux de cellules nerveuses a été faite il y a près de 100 ans par le fameux neurobiologiste espagnol Santiago Ramón y Cajal, sur la base de critères morphologiques (Fig. 4B), mais ce n'est que depuis peu que l'on découvre le rôle fondamental des interneurones dans le contrôle et la synchronisation de l'activité des cellules pyramidales.

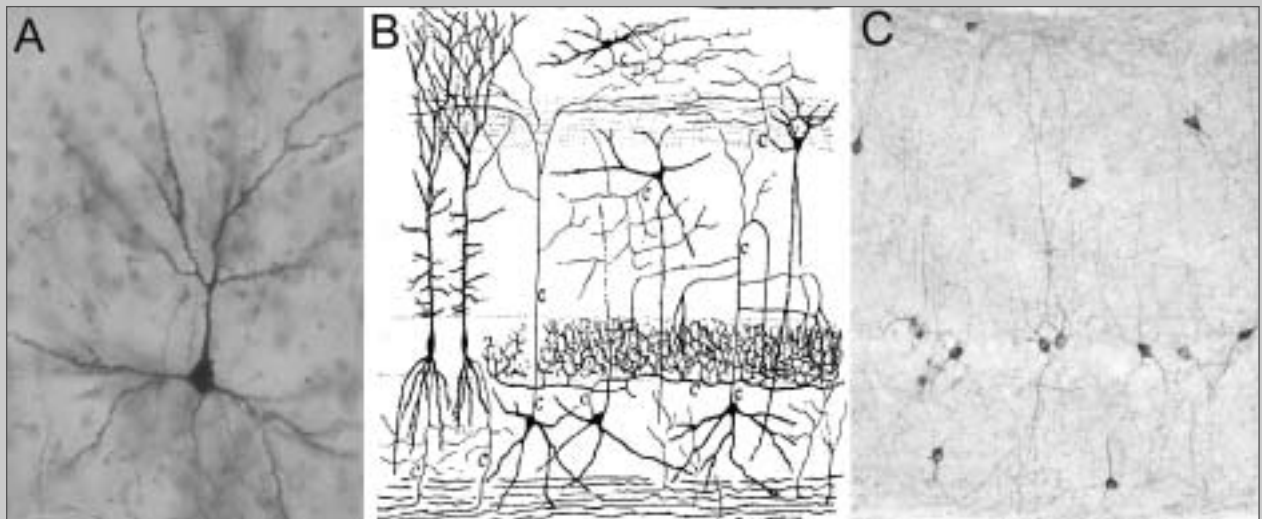


Figure 4

Distinction morphologique des cellules pyramidales et des interneurones. Ces types cellulaires peuvent être mis en évidence dans des préparations histologiques particulières et visualisés par microscopie optique. A) Photographie d'une cellule pyramidale dans le cortex cérébral de rat, marquée par la méthode de Golgi. Seule une cellule parmi les centaines dans cette coupe est visible, mais son corps cellulaire et ses dendrites sont entièrement marqués. B) Reproduction d'un dessin de Santiago Ramón y Cajal (adapté de<sup>[6]</sup>), montrant la morphologie et l'arrangement des cellules pyramidales et de différents types d'interneurones dans la région CA1 de l'hippocampe. Cajal a produit ces dessins sur la base de l'examen de coupes telles que montrées en A). Ce dessin comprend deux cellules pyramidales sur la gauche et différents types d'interneurones à droite. Outre leur corps cellulaire et dendrites, il a également dessiné l'axone des interneurones (c), qui se distribue dans différentes parties de l'hippocampe. C) Interneurones dans une coupe d'hippocampe de rat, marqués par une méthode histochimique mettant en évidence leur arbre dendritique et leur corps cellulaire. La région montrée correspond au dessin de Cajal.

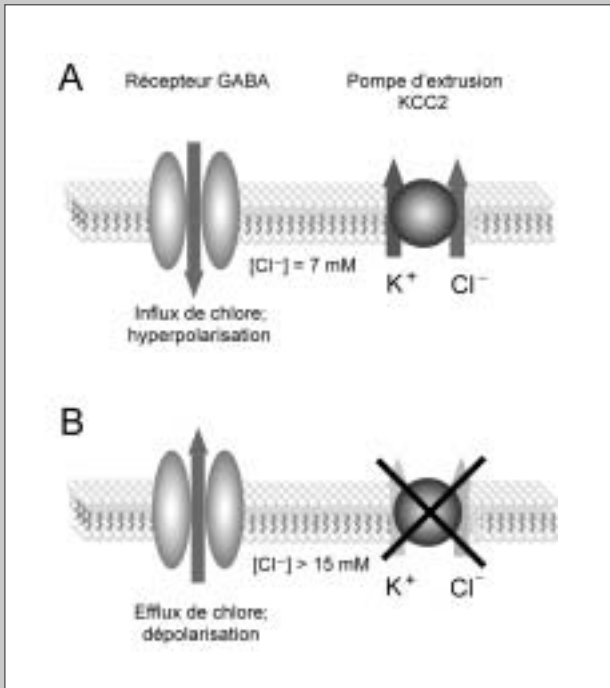
### Références

<sup>1</sup> Margerison JH, Corsellis JA. *Epilepsy and the temporal lobes: A clinical, electroencephalographic and neuropathological study of the brain in epilepsy, with particular reference to the temporal lobes.* Brain 1966; 89: 499-530

<sup>2</sup> Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. *A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy.* N Engl J Med 2001; 345: 311-318

<sup>3</sup> Cohen I, Navarro V, Clemenceau S, et al. *On the origin of interictal activity in human temporal lobe epilepsy in vitro.* Science 2002; 298: 1418-1421





**Figure 5**  
Rôle des pompes d'extrusion de chlore (KCC2) dans le maintien d'une faible concentration intracellulaire de chlore et donc de la fonction inhibitrice du récepteur GABA. A) Dans les conditions normales, les anions chlore pénétrant dans la cellule par le récepteur GABA sont immédiatement expulsés par la pompe KCC2 (qui transporte également des cations de potassium). Le maintien d'une faible concentration de chlore intracellulaire (7 mM) permet un influx lors de chaque ouverture du récepteur GABA. B) Dans les conditions pathologiques, la pompe KCC2 est affectée et devient moins efficace. La concentration de chlore intracellulaire augmente (>15 mM), ce qui conduit à un efflux de ces anions lorsque le récepteur GABA est activé. Dans ces conditions, la cellule perd des charges négatives et devient dépolariée, ce qui augmente son excitabilité. Il n'est pas connu pourquoi la fonction de KCC2 est altérée dans l'épilepsie méssiale du lobe temporal.

### La GABA: un neurotransmetteur «inhibiteur»?

Tel qu'expliqué dans l'encart 1, la stimulation des récepteurs à la GABA conduit à un influx de charges négatives (portées par les anions chlore) dans les cellules postsynaptiques, ce qui réduit leur niveau d'excitabilité électrique. Les anions chlore ne sont pas accumulés dans la cellule, mais sont activement expulsés par des pompes membranaires. La principale de ces pompes est nommée « KCC2 » car elle transporte simultanément des cations potassium (K<sup>+</sup>) et des anions chlore (Cl<sup>-</sup>) (Fig. 5A). Ainsi, la concentration de chlore est maintenue plus basse dans le cytoplasme des neurones que dans le milieu extracellulaire (typiquement 7 mM à l'intérieur et 120 mM à l'extérieur). Si ces pompes viennent à manquer ou ne fonctionnent pas correctement, le niveau de chlore intracellulaire reste élevé. Dans ces conditions, dès que la concentration de chlore intracellulaire dépasse 12-15 mM, l'activation des récepteurs à la GABA conduit à un efflux d'anions chlore de l'intérieur vers l'extérieur, et donc à une perte de charges négative (Fig. 5B). On observe alors une dépolariation de la cellule, et donc une augmentation de son niveau d'excitabilité.

Ce phénomène a longtemps été considéré comme étant une possibilité théorique ne se produisant pas in vivo. Un nombre croissant de travaux démontrent que cette vue était erronée et mettent en évidence une action « excitatrice » de la GABA. C'est notamment le cas durant le développement du cerveau, car les pompes d'extrusion des anions chlore apparaissent tardivement dans la plupart des neurones<sup>[5]</sup>. C'est également le cas dans certaines situations pathologiques, suite à une ischémie cérébrale, par exemple. Finalement, dans le cas qui nous concerne, la GABA devient excitatrice pour certaines cellules pyramidales dans la région du focus épileptique. Il sera particulièrement intéressant de déterminer pour quelle raison la concentration intracellulaire d'ion chlores est anormalement élevée dans ces cellules. Il est par exemple possible d'envisager que la fonction de KCC2 (ou le nombre de ces pompes) soiet altérée suite à la répétition chronique des crises épileptiques.

<sup>4</sup> Löscher W. *Current status and future directions in the pharmacotherapy of epilepsy. Trends Pharmacol Sci* 2002; 23: 113-118

<sup>5</sup> Ben-Ari Y. *Excitatory actions of GABA during development: The nature of the nurture. Nature Rev Neurosci* 2002; 3: 728-739

<sup>6</sup> Swanson N, Swanson LW. *New ideas on the structure of the nervous system in man and vertebrates. Translation of the original book of Santiago Ramón y Cajal. Cambridge, Massachusetts: The MIT Press, 1990*

*bridge, Massachusetts: The MIT Press, 1990*

Correspondance à:

Prof. Dr. Jean-Marc Fritschy

Institut für Pharmakologie und Toxikologie

Universität Zürich

Winterthurerstrasse 190

CH 8057 Zürich

Tel. 0041 1 635 59 26

Fax 0041 1 635 68 74

fritschy@pharma.unizh.ch

### Zusammenfassung

Im vergangenen Jahrzehnt ergaben sich durch die Fortschritte in der Neurogenetik neue Erkenntnisse für die Epileptologie. Von der Entdeckung Epilepsien verursachender Genveränderungen erhofft man sich ein verbessertes Verständnis der Pathophysiologie und langfristig auch eine Verbesserung der Therapie von Epilepsien. Inzwischen wurden bei 5 idiopathischen Epilepsien mit monogenem Erbgang die verantwortlichen Gene identifiziert. Bei den meisten handelt es sich um solche für Untereinheiten von spannungs- oder ligandenabhängigen Ionenkanälen. Das auch bei anderen genetisch bedingten paroxysmalen Symptomatiken etablierte Konzept der Ionenkanalkrankheit ist aber nicht auf alle diese Epilepsien anwendbar. Denn kürzlich wurde bei der autosomal-dominanten partiellen Epilepsie mit auditiven Auren (ADPEAF) eine Mutation in einem Gen beschrieben, dessen Genprodukt man bis anhin in der Pathogenese von Gliomen als bedeutsam ansah und das keine Ionenkanalkfunktion zu haben scheint. Ferner fanden sich bei diesen genetisch bedingten Epilepsien wie bei anderen Erbkrankheiten auch die Phänomene Pleiotropie und Heterogenie. Bei manchen dieser Epilepsien treten auch nicht-epileptische paroxysmale Symptome auf. So stellen diese Erkenntnisse die in den Diagnoseschemata der ILAE vorgesehene Dichotomie idiopathisch versus symptomatisch in Frage. Auch die dort vorgesehene Unterscheidung generalisiert versus fokal hat molekulargenetisch keine Entsprechung. Bei den meisten idiopathischen Epilepsien nimmt man aber eine oligogene Vererbung an. Bis anhin wurde jedoch noch kein einziges verantwortliches Gen identifiziert; die Ergebnisse zweier so genannter genome scans sind bezüglich der dabei ermittelten Genloci widersprüchlich. Es ist zu erwarten, dass auch hier bald Epilepsiegene identifiziert werden. Möglicherweise erlauben auch diejenigen chromosomalen Aberrationen, die besonders häufig mit Epilepsien assoziiert sind, das Aufspüren von Epilepsiegenen.

### Summary: Epilepsy genes

During the last decade progress in neurogenetics has enabled new insights into the genetics of the epilepsies. It can be expected that identification of epilepsy causing genes will offer a better understanding of the pathophysiology of the epilepsies and will finally improve their treatment. So far in five idiopathic epilepsies with monogenic inheritance the responsible genes are known. In most cases the genes code subunits of

*Thomas Dorn, Schweizerisches  
Epilepsie-Zentrum, Zürich*

voltage or transmitter dependent ion channels. But the channelopathy concept which explains a lot of other diseases with paroxysmal symptoms is not applicable to all of these epilepsies. Recently autosomal dominant epilepsy with auditory features (ADEAF) was found to be due to mutations in a gene coding a protein which does probably not possess properties of an ion channel and is assumed to be involved in pathogenesis of glioma. In these monogenic epilepsies the relationship between genotype and phenotype is characterised by heterogeneity and pleiotropy as in many other genetic disorders. In some of these epilepsies non-epileptic paroxysmal symptoms can additionally occur. Thus, these syndromes challenge the dichotomy idiopathic versus symptomatic of the diagnostic scheme of the ILAE. Furthermore they show that the terms focal and generalised have no correspondence on the molecular genetic level. In most idiopathic epilepsies, however, an oligogenic mode of inheritance is assumed. No responsible genes have been identified so far; two genome scans yielded conflicting results concerning the suspected gene loci. It is expected that also in these epilepsies responsible genes will soon be identified. Some authors emphasize that also certain chromosomal aberrations with epileptic seizures dominating the phenotype allow hunting for epilepsy genes.

**Epileptologie 2003; 20: 8 - 13**

### Einleitung

Im vergangenen Jahrzehnt hat die Neurogenetik bedeutende Fortschritte erzielt, die auch für die Epileptologie von Bedeutung sind. Dabei wurden inzwischen mehrere Gene bzw. Genprodukte entdeckt, die bei der Epileptogenese eine Rolle spielen und die man deshalb als Epilepsiegene bezeichnen kann.

Man geht heute davon aus, dass etwa 40% aller Epilepsien genetisch bedingt sind. Dabei handelt es sich überwiegend um sogenannte idiopathische Epilepsien, bei denen ausser epileptischen Anfällen keine weiteren neurologischen oder von anderen Organsystemen her stammenden Symptome auftreten und die häufig einen syndromalen Charakter aufweisen, d.h. es gibt ein bestimmtes Manifestationsalter und das Nebeneinander von verschiedenen Anfallstypen (z.B. Grand mal, Absencen und myoklonischen Anfällen bei den idiopathisch generalisierten Epilepsien). Die Mehrzahl ist oligogen determiniert, d.h. mehrere Gene sind am Zustandekommen des Phänotyps beteiligt. Unauffällige Familienanamnesen sind deshalb trotz des genetischen Hintergrundes häufig<sup>[1,2]</sup>. Bei diesen häufigeren idiopa-

thischen Epilepsien liegt das Erkrankungsrisiko für Kinder bei einem betroffenen Elternteil nur bei 6% [3]. Man kann also bei den meisten idiopathischen Epilepsien nicht von einer Erbkrankheit sprechen. Dies trifft nur auf die ca. 2% von ihnen zu, bei denen man einen monogenen (Mendelschen) Erbgang findet. Solche Mendelschen Erbgänge, aber auch chromosomale Aberrationen und mitochondriale Vererbungsmuster findet man ansonsten bei den insgesamt viel selteneren genetisch bedingten symptomatischen Epilepsien, bei denen epileptische Anfälle nur eines von vielen anderen neurologischen, psychiatrischen oder auch von anderen Organsystemen herrührenden Symptomen darstellen. Geistige Behinderung ist dabei häufig anzutreffen. Ein geläufiges Beispiel für diese Kategorie ist die tuberöse Sklerose.

Im Folgenden wollen wir uns aber zunächst den idiopathischen Epilepsien zuwenden, da die sie determinierenden Gene bzw. Genprodukte direkt an der Pathophysiologie teilhaben, also Epilepsiegene im reinen Wortsinn sind, und nicht wie bei den genetisch bedingten symptomatischen Epilepsien nur indirekt über die Steuerung von Prozessen wie Nervenzellproliferation, -Migration, Neurodegeneration etc. epileptogen wirken. Dennoch können wir möglicherweise auch anhand symptomatischer Epilepsien, wie sie bei bestimmten kleineren, d.h. nur relativ wenige Gene involvierenden chromosomalen Aberrationen auftreten können, Epilepsiegene entdecken, worauf im Anschluss einzugehen sein wird. Abschliessend werden die Konsequenzen der bisherigen Erkenntnisse über Epilepsiegene für die Klassifikation der Epilepsien und für pathogenetische Konzepte wie das Ionenkanal-Krankheiten-Konzept aufgezeigt.

### Monogene idiopathische Epilepsien

Monogene Vererbung findet sich nur bei einem kleinen Teil idiopathischer Epilepsien. Es handelt sich also um seltene Syndrome. In den letzten Jahren wurden die verantwortlichen Mutationen von fünf verschiedenen idiopathischen Epilepsien identifiziert (Tabelle 1). Dabei handelte es sich zunächst um Mutationen in Genen von Liganden- bzw. spannungsabhängigen Ionenkanal-Untereinheiten, d.h. also Genprodukten, die mit Ausnahme des nikotinergeren Acetylcholinrezeptors auch als Angriffspunkt verschiedener Antiepileptika bekannt sind: GABA<sub>A</sub>-Rezeptor - z.B. Benzodiazepine, Na<sup>+</sup>-Kanal - z.B. Carbamazepin [4], K<sub>v</sub>-Kanal - Retigabin [5].

### Tabelle 1

#### Monogene idiopathische Epilepsien mit bekanntem Gendefekt\*

- Autosomal-dominante nächtliche Frontallappenepilepsie (ADNFLE)
  - CHRNA4, 20q13.3 (Typ1)
  - CHRN2, 1p21 (Typ3)
- Benigne Neugeborenenkrämpfe (BFNC)
  - KCNQ2, 20q13.3 (Typ 1) (auch BFNC/Myokymie-Syndrom)
  - KCNQ3, 8q24 (Typ 2)
- Generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus (GEFS+)
  - SCN1B, 19q13.1 (Typ 1)
  - SCN1A, 2q24 (Typ 2) (siehe auch severe myoclonic epilepsy in infancy)
  - GABRG2, 5q31.1-q33.1 (Typ 3)
- Autosomal dominante Form der juvenilen myoklonischen Epilepsie
  - GABRA1, 5q31.1-q33.1
- Autosomal-dominante fokale Epilepsie mit auditorischen Auren (ADPEAF) (= ? Autosomal-dominante laterale Temporallappenepilepsie, ADLTE)
  - LGI1, 10q24

\*Quellen siehe Text, ADNFLE = autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy, BFNC = benign familial neonatal convulsions, GEFS+ = generalised epilepsy with febrile seizures plus, ADPEAF = autosomal dominant partial epilepsy with auditory features, ADLTE = autosomal dominant lateral temporal lobe epilepsy, CHRNA4/CHRN2 = Gene für die Untereinheiten Alpha-4 und Beta-2 des nikotinergeren Acetyl-Cholin-Rezeptors, KCNQ2/KCNQ3 = Gene für Untereinheiten von spannungsabhängigen Kaliumkanälen, SCN1B/SCN1A = Gene für Untereinheiten von spannungsabhängigen Natriumkanälen, GABRA1 = Gene für die Gamma-2- und die Alpha-1-Untereinheit des GABA-Rezeptor-Chlorid-Kanal-Komplexes, LGI1 = leucine-rich-glioma-inactivated gene1

Die bisher aufgeklärten Syndrome lassen sich z.T. nicht eindeutig als fokale oder generalisierte Epilepsien klassifizieren. So werden bei den benignen Neugeborenenkrämpfen und auch bei der generalised epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+) sowohl generalisierte als auch fokale Anfälle beschrieben [6,7], so dass die Unterscheidung fokale versus generalisierte Epilepsie der ILAE-Klassifikation von 1989 [8] und des Diagnostischen Schemas für Menschen mit epileptischen Anfällen und Epilepsie [9] auf molekulargenetischer Ebene nicht notwendig eine Entsprechung hat.

## Tabelle 2

### Phänotyp der GEFS+ \*

- Fieberanfälle (FS) bis über das 6. Lebensjahr hinaus (FS+)
- Ansonsten grosse phänotypische Variabilität
  - nur FS (+)
  - FS+ und Absencen
  - FS+ und myoklonische Anfälle
  - FS+ und atonische Anfälle
  - FS+ myoklonisch-astatische Anfälle, mentale Retardierung
  - FS+ und fokale Anfälle
- meistens verschwinden Anfälle nach dem 11. Lebensjahr

\* Quelle siehe Text, GEFS+ = generalised epilepsy with febrile seizures plus

Weiterhin konnte bei den monogenen Syndromen Heterogenie gezeigt werden. So kann der Phänotyp GEFS+ (Tabelle 2) sowohl durch Mutationen von Genen für verschiedene Na<sup>+</sup>-Kanal-Untereinheiten auf den Chromosomen 19 und 2<sup>[10,11]</sup> als auch durch solche von dem Gen für die  $\gamma_2$ -Untereinheit des GABA-Rezeptors auf Chromosom 5 bedingt sein<sup>[12]</sup>. Oft erstreckt sich diese Heterogenie aber nicht auf funktionell so unterschiedlich bedeutsame Gene, sondern nur auf solche von auf verschiedenen Chromosomen verteilten Untereinheiten eines bestimmten Rezeptor- und/oder Ionen-Kanal-Komplexes wie z.B. bei der autosomal-dominanten nächtlichen Frontallappenepilepsie, ADNFLE<sup>[13]</sup>. Aber auch Pleiotropie kommt bei diesen Krankheiten vor: So finden sich sowohl bei der GEFS+, der severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI, Dravet Syndrom) und der myoklonisch-astatischen Epilepsie Mutationen in denselben Genen für bestimmte Natriumkanaluntereinheiten, wobei noch unklar ist, ob für diese erhebliche phänotypische Variabilität allelische Varianten oder andere modifizierende Gene verantwortlich zeichnen<sup>[14]</sup>. Es macht somit Sinn, dass man in Familien mit den bis anhin molekulargenetisch partiell aufgeklärten Phänotypen, bei denen man in den bisher bekannten Genen keine Mutationen findet, gezielt die auf verschiedenen Chromosomen verteilten Gene anderer Untereinheiten des vermutlich involvierten Ionen-Kanal-(Rezeptor)-Komplexes untersucht<sup>[15]</sup>. Unlängst wurde nun so bei einer autosomal-dominanten Form der mehrheitlich ja oligogen vererbten juvenilen myoklonischen Epilepsie (s.u.) ebenfalls eine Mutation in einem Gen für eine GABA-Rezeptor-Untereinheit gefunden. Es handelt sich dabei um das Gen für die  $\alpha_1$ -Untereinheit, das aus dem selben Gen-Cluster auf Chromosom 5q stammt wie das für die oben erwähnte  $\gamma_2$ -Untereinheit<sup>[16]</sup>. Aufgrund dieser Erkenntnisse lag es nahe, diese idiopathischen Epilepsien in das Konzept der Ionenkanal-Krankheiten ein-

zubeziehen<sup>[17]</sup>. Allerdings sind mit diesem Konzept nicht alle Entitäten innerhalb der Kategorie idiopathischer, monogen vererbter Epilepsien abgedeckt. Kürzlich wurde nämlich als Ursache der autosomal-dominanten fokalen Epilepsie mit auditorischen Auren (ADPEAF, Synonym: Autosomal-dominante laterale Temporallappenepilepsie, ADLTE) eine Mutation im LGI (=leucine rich glioma inactivated)-1-Gen nachgewiesen<sup>[18]</sup>. Hierbei handelt es sich um ein Gen, dessen homozygotes Fehlen in Gliom-Zellen nachgewiesen wurde, wobei das Genprodukt bisher nur in Neuronen nachgewiesen wurde und offenbar keine Ionenkanal-Eigenschaften besitzt. Der Phänotyp ist in Tabelle 3 beschrieben<sup>[19,20]</sup>.

## Tabelle 3

### Phänotyp ADPEAF\*

- Alter bei Beginn: 8-19 J.
- Anfallssemiologie:
  - Fokal ohne Bewusstseinsstörung: häufig, aber nicht obligat akustische Sensationen, aber auch visuelle oder viszerale Sensationen, psychische, emotionale, sensorisch-aphasische, selten motorische Symptome
  - fokal mit Bewusstseinsstörung ?
  - sekundär generalisiert: bei allen Patienten
- Anfallshäufigkeit: viel seltener als bei ADNFLE
- Tagesverteilung der Anfälle: tagsüber und nachts

\* Quellen siehe Text, ADPEAF = autosomal dominant partial epilepsy with auditory features

Die Aufklärung der Genetik dieser idiopathischen Epilepsien und das Ionenkanal-Krankheiten-Konzept führten auch zu Erkenntnissen, die die Abgrenzung der idiopathischen Epilepsien von den symptomatischen erschweren. Vier Beispiele sollen dies belegen. Die oben erwähnte Pleiotropie bei Mutationen der auf Chromosom 2 kodierten Untereinheit des Natriumkanals beinhaltet ja sowohl die GEFS+ als auch die SMEI<sup>[21]</sup>. Bei letzterer kommt es ja nicht nur zu Fieberanfällen im 1. Lebensjahr, es entwickelt sich in der Folge neben einer Epilepsie mit fokalen und generalisierten Anfällen auch eine mentale Retardierung, d.h. die Epilepsie stellt hier nur ein Symptom unter anderen, ebenfalls von einer ZNS-Schädigung herrührenden Symptomen dar und müsste so als symptomatisch klassifiziert werden. Auch die oben erwähnten benignen Neugeborenenkrämpfe – eine Kaliumkanal-Krankheit - können fakultativ mit Myokymien einhergehen, so dass die epileptischen Anfälle hier nur zu einem Symptom einer über das ZNS hinausgehenden Störung des Schaltverhaltens erregbarer Zellmembranen werden<sup>[22]</sup>. Auch bei den mit Mutationen im Gen für den Calciumkanal CACNL1A4 auf Chromosom 19p13 einhergehenden Syndromen

familiäre hemiplegische Migräne, episodische Ataxie Typ 2 (EA2) und spinocerebelläre Ataxie Typ 6 (SCA 6) [17] sind Fälle mit epileptischen Anfällen als zusätzliche paroxysmale klinische Manifestation bekannt [23, 24]. Schliesslich können auch bei der episodischen Ataxie Typ 1 (EA1), einer „Kaliumkanalkrankheit“ (Mutationen im KCNA1-Gen auf Chromosom 12) fokale epileptische Anfälle als Teilsymptom auftreten [25].

## Oligogene idiopathische Epilepsien

Bei einem Grossteil der idiopathischen Epilepsien, insbesondere den häufigeren generalisierten Formen mit Kombinationen aus Absencen, generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und myoklonischen Anfällen sowie den sogenannten benignen Partialepilepsien des Kindesalters (Rolando-Epilepsien) findet sich oft keine positive Familienanamnese bzw. keine, die mit einem einfachen monogenen Erbgang vereinbar ist. Allerdings wurden ja bis anhin seltene autosomal-dominante Varianten dieser Syndrome beschrieben, wie oben dargestellt [16]. Die Autoren dieser Studie fanden keinerlei Mutationen im GABRA1-Gen in sporadischen Fällen von juveniler myoklonischer Epilepsie. Es konnte bisher somit noch kein einziges Gen identifiziert werden, dessen Mutationen oder Polymorphismen in Zusammenhang mit einem der oligogen vererbten Epilepsiesyndrome stehen, wenngleich in zahlreichen linkage-Studien Assoziationen zu bestimmten Genloci nachgewiesen werden konnten, wie z.B. die für die in der Adoleszenz beginnenden idiopathisch-generalisierten Epilepsien zu Chromosom 8 [26]. Insbesondere konnte bis anhin kein Beleg dafür gefunden werden, dass wir es bei diesen Syndromen mit Ionenkanalkrankheiten zu tun haben. In den vergangenen Jahren wurden zwei Studien publiziert, in denen mit Hilfe einer aufwendigen molekulargenetischen und mathematischen Methodik („genome scan“) das gesamte Genom in 91 bzw. 130 Familien auf Suszeptibilitätsloci für idiopathisch generalisierte Epilepsien hin untersucht wurde: Die New Yorker Gruppe postuliert einen Hauptsuszeptibilitätslocus auf Chromosom 18, wobei der Phänotyp durch Gene auf den Chromosomen 6, 8 und 5 modifiziert zu werden scheint [27]. Die Berliner Gruppe weist dagegen Beziehungen zu den Loci 3q26, 14q23, 2q36 nach [28] (siehe hierzu auch Tabelle 5).

## Chromosomale Aberrationen

Es gibt *chromosomale Aberrationen*, bei denen jeweils nur ein kleiner Teil eines Chromosoms betroffen ist – sogenannte contiguous gene disorders –, d.h. die Deletionen, Duplikationen oder auch Triplikationen beinhalten ein Ensemble von mehreren, wahrscheinlich meistens aber doch zahlreichen benachbarten Genen. Einige Genetiker vertreten die Hypothese, dass diese

Syndrome die „Jagd“ auf Epilepsiegene erlauben, da die Epilepsie bei einigen davon vielleicht doch direkt auf Veränderungen bzw. dem Fehlen einzelner Gene beruht [29]. Andere Autoren betrachten diese Sichtweise als zu vereinfachend, verweisen darauf, dass die Folgen einer chromosomalen Aberration im Proteom sehr komplex sind und diese allenfalls über eine Hirnentwicklungsstörung akzidentell zu einer Epilepsie führen (Schinzel A, persönliche Mitteilung). Es fällt aber auf, dass bestimmte dieser chromosomalen Störungen häufiger als andere mit einer dann auch charakteristischen Epilepsie einhergehen. Dies ist beispielsweise beim Ringchromosom 20 der Fall, bei dem besonders häufig non-convulsive States auftreten [30]. In der oben zitierten Arbeit aus Australien [29] werden dieses und noch 8 andere Syndrome unter epileptologischen Gesichtspunkten dargestellt. Ihre Zytogenetik sowie allfällige Eigennamen fasst Tabelle 4 zusammen. Eine eindeutige Beziehung zwischen einem vielversprechenden Kandidatengen (z.B. einem für eine GABA-Rezeptor-Untereinheit) im betroffenen Chromosomenabschnitt und einem bestimmten epileptologischen Phänotyp konnte bis anhin aber nicht dargestellt werden. Eine eigene Metaanalyse der umfangreichen Literatur zum inv dup(15) –Syndrom legt aber einen solchen für das GABA-Rezeptor-Untereinheiten-Gen-Cluster auf Chromosom 15q nahe [31]. Bei den meisten dieser chromosomalen Aberrationen dürfte der Weg vom Genotyp zum epileptologischen Phänotyp tatsächlich aber sehr komplex sein wie bei dem von uns unlängst beschriebenen Geschwisterpaar mit Trisomie 19q, bei dem der Junge an einer fokalen Epilepsie leidet und das Mädchen eine generalisierte Epilepsie mit Absencen und Fotosensibilität hat [32].

**Tabelle 4**

CGD	Syndromname
4p-	Wolf-Hirschhorn
del 17p13.3	Miller-Dieker
del 15q11-q13	Angelman
inv dup 15	
terminale Deletion 1q	
terminale Deletion 1p	
Ringchromosom 14	
Ringchromosom 20	

**Chromosomale Aberrationen mit charakteristischem epileptologischem Phänotyp\***

\* Quelle siehe Text, CGD = contiguous gene disorder

## Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Bei den idiopathischen Epilepsien, aber auch bei einem Teil der Epilepsien im Rahmen von chromosomalen Aberrationen ist anzunehmen, dass die Genprodukte der involvierten Gene unmittelbar an der Epileptogenese partizipieren und nicht über den Umweg einer Hirnschädigung oder Hirnentwicklungsstörung nur mittelbar epileptogen wirken. Somit eröffnet die Identifikation der Funktion eines gestörten Genproduktes ein vertieftes Verständnis der Pathophysiologie der Epilepsien und damit natürlich auch die Möglichkeit zur Entwicklung wirksamerer Therapien. Tabelle 5 fasst die bisher identifizierten Genloci bei den hier relevanten Kategorien von Epilepsien zusammen. Es zeigt sich, dass die verursachenden Gene, die bei den monogenen idiopathischen Epilepsien und paroxysmalen Erkrankungen identifiziert wurden, nicht identisch sein dürften mit denjenigen, die bei oligogenen idiopathischen Epilepsien bzw. bei Epilepsien im Rahmen chromosomaler Aberrationen involviert zu sein scheinen. Neben Ionenkanälen sind noch andere Substrate anzunehmen, so dass das auch für andere paroxysmale Erkrankungen sinnvolle Konzept der Ionenkanal-Krankheit nicht alle genetisch bedingten Epilepsien erklärt. Schliesslich stellen die neuen Erkenntnisse in der Epilepsiegenetik die in den Epilepsieklassifikationen verwendeten Dichotomien fokal versus generalisiert und idiopathisch versus symptomatisch in Frage.

## Referenzen

- <sup>1</sup> Steinlein O. *Genetik und Epilepsie. Z Epileptol* 2001;14: 99 -100
- <sup>2</sup> Neubauer BA, Sander TZ. *Idiopathische Epilepsien mit komplexem Vererbungsmuster. Z Epileptol* 2001; 14: 109 - 114
- <sup>3</sup> Sander T. *Epilepsien. In: Riess O (eds): Neurogenetik. Heidelberg: Springer, 1998: 119 – 134*
- <sup>4</sup> Waterhouse E, Delorenzo RJ. *In: Shorvon S, Dreifuss F, Fish D et al. (eds.): The Treatment of Epilepsy. London: Blackwell Science, 1996: 123 – 137*
- <sup>5</sup> Rundfeldt C, Netzer R. *The novel anticonvulsant retigabine activates M-currents in Chinese hamster ovary-cells transfected with human KCNQ2/3 subunits. Neurosci Lett* 2000; 282: 73 – 76
- <sup>6</sup> Lee WL, Biervert C, Hallmann K et al. *A KCNQ2 splice site mutation causing benign neonatal convulsions in a Scottish family. Neuropediatrics* 2000; 31: 9 – 12
- <sup>7</sup> Singh R, Scheffer IE, Crossland K, Berkovic SF. *Generalized epilepsy with febrile seizures plus: a common childhood-onset genetic epilepsy syndrome. Ann Neurol* 1999; 45: 75 – 81
- <sup>8</sup> *Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy: Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia* 1989; 30: 389 – 399

**Tabelle 5**

monogene Idiopath. Epilep.	paroxysmale Erkrankungen	Genome Scan IGE (Sander)	Genome Scan IGE (Durner)	CGD (Singh)
1p21	12p13	2q36	5	terminale Deletion 1q
2q24	19p13	3q26	6	terminale Deletion 1p
5q31.1-q33.1	20q13.3	14q23	8	4p <sup>-</sup>
8q24			18	Ringchromosom 14
10q24				del 15q11-q13
19q13.1				inv dup 15
20q13.3				del 17p13.3
20q13.3				Ringchromosom 20

Genloci von Epilepsiegenen\*

\* Quellen siehe Text, IGE = idiopathisch generalisierte Epilepsie, CGD = contiguous gene disorder

- <sup>9</sup> Engel J, Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE Task force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001; 42: 796 – 803 (deutsche Übersetzung in *Z Epileptol* 2001; 14: 59 – 68)
- <sup>10</sup> Wallace RH, Wang DW, Singh R et al. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na<sup>+</sup>-channel beta 1 subunit gene SCN1B. *Nat Genet* 1998;19: 366 – 370
- <sup>11</sup> Escayg A, MacDonald BT, Meisler MH et al. Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+. *Nat Genet* 2000; 24: 343 – 345
- <sup>12</sup> Wallace RH, Marini C, Petrou S et al. Mutant GABA(A) receptor gamma 2 subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures. *Nat Genet* 2001; 28: 49 – 52
- <sup>13</sup> Bertrand D, Picard F, Le Hellard S et al. How mutations in the nAChRs can cause ADNFLE epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43S5: 112 – 122
- <sup>14</sup> Scheffer IE, Wallace R, Mulley JC, Berkovic SF. Clinical and molecular genetics of myoclonic-astatic epilepsy and severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome). *Brain Dev* 2001; 23: 732 – 735
- <sup>15</sup> Gérard F, Pereira S, Robaglia-Schlupp et al. Clinical and genetic analysis of a new multigenerational pedigree with GEFS+ (generalized epilepsy with febrile seizures plus). *Epilepsia* 2002; 43: 581 – 586
- <sup>16</sup> Cossette P, Liu L, Brisebois K et al. Mutation of GABRA1 in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet* 2002; 31: 184 – 189
- <sup>17</sup> Kullmann DM. The neuronal channelopathies. *Brain* 2002; 125: 1177-1195
- <sup>18</sup> Kalachikov S, Evgraov O, Ross B et al. Mutations in LGI1 cause autosomal dominant partial epilepsy with auditory features. *Nat Genet* 2002; 30: 335 – 341
- <sup>19</sup> Ottman R, Risch N, Hauser WA et al. Localization of a gene for partial epilepsy to chromosome 10q. *Nat Genet* 1995; 10: 56 – 60
- <sup>20</sup> Gu W, Brodtkorb E, Steinlein OK. LG1 is mutated in familial temporal lobe epilepsy characterized by aphasic seizures. *Ann Neurol* 2002; 52: 364 – 367
- <sup>21</sup> Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B et al. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 1327-1332
- <sup>22</sup> Dedek K, Kunath B, Kananura C et al. Myokymia and neonatal epilepsy caused by a mutation in the voltage sensor of the KCNQ2 K<sup>+</sup> channel. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 12272 – 12277
- <sup>23</sup> Jouvenceau A, Eunson LH, Spauschus A et al. Human epilepsy associated with dysfunction of the brain p/Q-type calcium channel. *Lancet* 2001; 358: 801 – 807
- <sup>24</sup> Holtman M, Opp J, Tokarzowski M, Korn-Merker E. Human epilepsy, episodic ataxia type 2, and migraine. *Lancet* 2002; 359: 170 – 171
- <sup>25</sup> Zuberi SM, Eunson LH, Spauschus A et al. A novel mutation in the human voltage-gated potassium channel gene (Kv1.1) associates with episodic ataxia type 1 and sometimes with partial epilepsy. *Brain* 1999; 122: 817-825
- <sup>26</sup> Durner M, Zhou G, Fu D et al. Evidence for linkage of adolescent-onset idiopathic generalized epilepsies to chromosome 8 and genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 1411 – 1419
- <sup>27</sup> Durner M, Keddache MA, Tomasini L et al. Genome scan of idiopathic generalized epilepsy: evidence for major susceptibility gene and modifying genes influencing the seizure type. *Ann Neurol* 2001; 49: 328 – 335
- <sup>28</sup> Sander T, Schulz H, Saar K et al. Genome search for susceptibility loci of common idiopathic generalised epilepsies. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 1465 – 1472
- <sup>29</sup> Singh R, McKinlay Gardner RJ, Crossland KM et al. Chromosomal abnormalities and epilepsy: a review for clinicians and gene hunters. *Epilepsia* 2002; 43: 127 – 140
- <sup>30</sup> Inoue Y, Fujiwara T, Matsuda K et al. Ringchromosome 20 and nonconvulsive status epilepticus: a new epileptic syndrome. *Brain* 1997; 20: 939 – 953
- <sup>31</sup> Dorn T, Krämer G, Sälke-Kellermann R. Inversion duplication 15 syndrome and epilepsy: the role of GABA-receptor subunit genes. *Epilepsie* 2002; 43S8: 132 – 133
- <sup>32</sup> Dorn T, Riegel M, Schinzel A et al. Epilepsy and trisomy 19q – different seizure patterns in a brother and a sister. *Epilepsy Research* 2001; 47: 119 – 126

Korrespondenzadresse:

Dr. Thomas Dorn

Schweizerisches Epilepsie-Zentrum

Bleulerstrasse 60

CH 8008 Zürich

Tel. 0041 1 387 63 18

Fax 0041 1 387 63 97

thomas.dorn@swissepi.ch

*Margitta Seeck, Clinique de Neurologie,  
HUG, Genève*

### Résumé

Environ quinze à vingt-cinq pour cents des patients épileptiques ne répondent pas au traitement médicamenteux. Pour ces patients, un traitement chirurgical peut être une option intéressante, pour autant que le foyer épileptique puisse être localisé précisément. L'enregistrement Vidéo-EEG prolongé est l'examen de base pour déterminer si le patient répond aux exigences d'un traitement chirurgical de l'épilepsie. Conjointement, l'imagerie cérébrale du patient est l'examen de référence permettant, dans la plupart des cas, de révéler la relation de cause à effet entre une lésion cérébrale et l'épilepsie. Ces dernières années, l'évaluation préchirurgicale a particulièrement bénéficié du développement des techniques de neuroimagerie. Non seulement l'imagerie par résonance magnétique (IRM) mais aussi d'autres techniques sont disponibles pour mesurer les différents aspects de la lésion et/ou le dysfonctionnement cortical à côté du foyer épileptique propre. Les progrès dans ce domaine ont augmenté les chances de succès postopératoires et par là-même le pronostic des épilepsies focales.

### Summary: The role of neuroimaging in the treatment of epilepsy

Fifteen to twenty-five percent of epileptic patients do not respond to medical treatment. In this group, surgical therapy could be an interesting option, provided that the epileptic focus can be precisely localized. Continuous video-EEG recording is still the basic exam in order to determine if a patient qualifies for epilepsy surgery. However, imaging of the patient brain is the other hallmark exam given the fact that in most cases, there is a causal relationship between the cerebral lesion and epilepsy. In the last decades, evaluation with respect to possible surgical treatment has greatly benefited from the technical development in neuroimaging. Not only magnetic resonance imaging (MRI), but also other techniques are available that measure different aspects of the lesion and/or cortical dysfunction outside the epileptic focus proper. Progress in this domain has greatly improved the patients' postoperative outcome, i.e. the overall prognosis of focal epilepsies.

**Epileptologie 2003; 20: 14 - 18**

### Introduction

Depuis longtemps déjà une association entre les anomalies cérébrales structurales et les crises épileptiques a été suspectée. Une relation de cause à effet entre les lésions cérébrales et les crises a été observée pour la première fois à la fin du 19<sup>ème</sup> siècle, quand la résection d'une tumeur cérébrale et une cicatrice post-traumatique ont permis le contrôle des crises. Nous allons discuter de l'application des techniques de neuroimagerie modernes au diagnostic et au traitement de l'épilepsie. Dans de nombreux cas de patients épileptiques, les images structurales de CT Scan ou d'IRM ne montrent pas d'anomalies. Pour cette raison, d'importants progrès ont été faits durant les dernières décennies dans le domaine de l'imagerie fonctionnelle, comprenant la tomographie par émission de positron (PET), la soustraction de SPECT ictal/interictal (single photon emission computed tomography), et la spectroscopie RM, et plus récemment, l'IRM fonctionnelle triggée par l'EEG.

Le rôle de la neuroimagerie est essentiel dans le diagnostic et la prise en charge de l'épilepsie. En cas de crises inaugurales, la neuroimagerie aide à déterminer leur origine primaire ou secondaire. Cette distinction est très importante pour la sélection du traitement anti-épileptique. En effet, la majorité des médicaments anti-épileptiques est efficace en cas de crises focales, mais seulement quelques-uns d'entre eux, tels que le Valproate, la Lamotrigine et le Topiramate sont efficaces dans le traitement à la fois des crises focales et des crises généralisées primaires.

Une des premières étapes dans l'évaluation des crises inaugurales est de déterminer l'éventuelle présence d'une lésion cérébrale. Les causes fréquentes de crises aiguës sont l'AVC dans la population âgée, le traumatisme crânien et les tumeurs cérébrales chez les jeunes adultes. Dans l'enfance, ces causes sont principalement l'hypoxie périnatale et les défauts du développement cortical. Les affections infectieuses telles que la cysticerose sont également une importante cause d'épilepsie dans certaines parties du monde.

### IRM

L'IRM a une sensibilité inégalée dans la détection de lésions structurales, et sa supériorité au CT Scan a été reconnue peu après son développement. Les CT Scan de première génération ne détectaient que 3% de lésions opérables<sup>[1]</sup>. L'IRM, en revanche, met en évidence jusqu'à 80% des lésions temporales opérables de patients





sont moins coûteux, et il n'y a pas besoin du cyclotron pour produire le traceur utilisé dans le PET. La demi-vie des radiotraceurs utilisés dans le SPECT est plus longue que celle des radiotraceurs du PET. Par conséquent il est possible d'anticiper la survenue de la crise et d'injecter le radiotraceur pendant celle-ci (SPECT ictal). Le principe localisateur du SPECT ictal est basé sur le phénomène de l'augmentation de la perfusion sanguine dans les régions intéressées par l'activité épileptique.

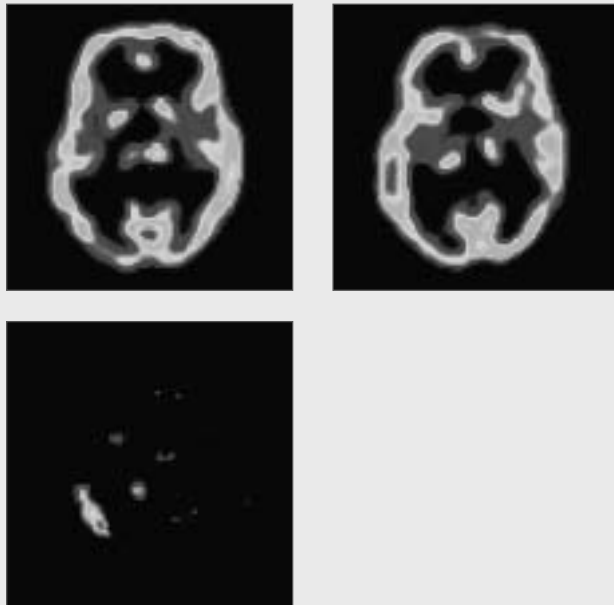


Figure 3: Images SPECT du même patient qu'en figure 1 et 2. Gauche: injection lors de la phase interictale. Au milieu: injection lors de la phase ictale, qui révèlent un rehaussement du débit sanguin (en rouge) au niveau temporo-pariétal G, concordant avec le site de la lésion. Droite: analyse soustractive des deux images qui montre le maximum de changement entre le 1<sup>er</sup> et le 2<sup>ème</sup> SPECT, un peu plus postérieure que l'image ictale.

Lorsque le radiotraceur est injecté rapidement après le début de la crise, il est distribué et capté par le tissu cérébral proportionnellement à sa perfusion sanguine. Etant donné que la distribution et la captation des radiotraceurs SPECT est généralement terminée dans un laps de temps d'une minute, ce procédé permet d'obtenir un "instantané" de la perfusion cérébrale altérée par l'activité épileptique [7]. La comparaison entre le SPECT ictal et interictal, par l'analyse digitalisée, permet d'identifier le foyer jusqu'à 80-90% des cas [8]. A l'opposé, les examens PET, sauf dans de rares exceptions, sont interictaux.

## MRS

L'imagerie de spectroscopie RM est basée sur le principe selon lequel, lors de l'application d'un champ magnétique à un composé chimique, la fréquence de résonance des noyaux est déplacée à une fréquence propre

à ce composé. Ceci permet une mesure non-invasive des composés chimiques du cerveau vivant.

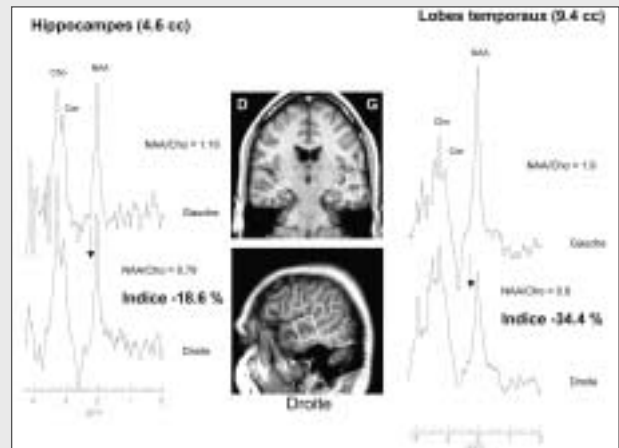


Figure 4: MR-Spectroscopie d'un patient souffrant d'une épilepsie temporale D. Les quotients des différents métabolites sont calculés et retrouvés nettement plus bas au niveau de l'hippocampe D et du cortex temporal latéral D (en bas). Au milieu: les rectangles indiquent les endroits qui ont été mesurés.

Plusieurs études ont démontré que certains métabolites, comme le N-acétylaspartame (NAA) ou Choline, sont altérés dans le foyer épileptique [9,10]. Cette méthode s'est démontrée utile surtout dans les épilepsies non-lésionnelles [11].

## IRMf

L'IRM peut être utilisée pour mettre en évidence l'activité physiologique qui est provoquée dans différentes régions corticales par des tâches spécifiques effectuées par le sujet. Il identifie précisément les aires sensori-motrices et du langage en mesurant les changements du débit sanguin cérébral pendant l'exécution des tâches motrices, verbales ou sensorielles. L'IRM fonctionnelle (IRMf) est basée sur le principe de l'augmentation du débit sanguin et du taux d'oxyhémoglobine dans le cortex activé par la tâche, résultant en une baisse relative de la désoxyhémoglobine. Le changement du signal magnétique de la désoxyhémoglobine au niveau du cortex activé par la tâche peut être détecté par les séquences IRM pondérées en T2.

Cette technique est connue comme « effet BOLD » (blood oxygen level-dependent). Récemment, une autre technique de visualisation du foyer épileptique a été développée : l'IRM triggée par l'EEG. Grâce à une installation particulière, l'EEG peut être mesuré dans la machine d'IRM et des images sont acquises au moment une anomalie épileptogène est découverte à l'EEG. Une telle série d'images peut être comparée avec une autre série d'images liée à un EEG sans anomalies épileptogènes. Cette technique s'est démontrée utile chez des patients ayant un foyer très actif [12,13].

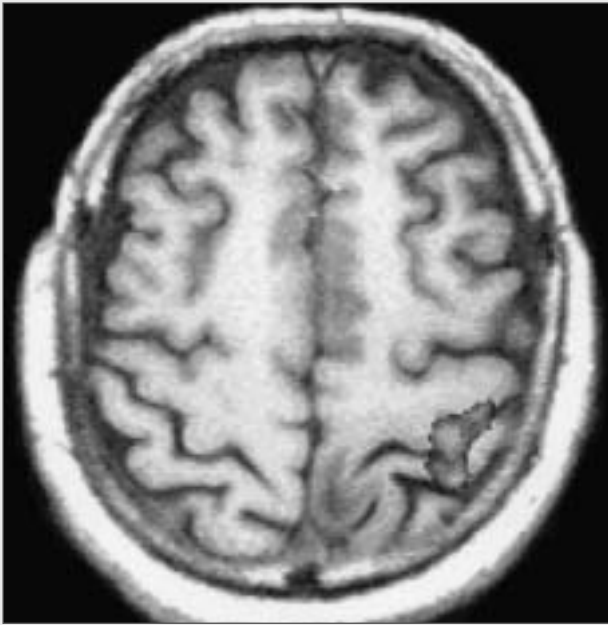


Figure 5: IRM fonctionnelle durant mouvement de la main D. Le changement du signal magnétique de la désoxyhémoglobine est calculé et visualisé (en rouge) sur le cortex moteur de l'hémisphère G.

## EEG

La localisation précise des sources électriques (= foyer épileptique) a été introduite récemment dans la batterie des examens diagnostiques<sup>[14,15]</sup>. Il est à noter que les régions épileptogènes peuvent être plus étendues ou même éloignées de la lésion. De ce fait, il est important de connaître aussi la zone épileptogène et de la différencier de la lésion et de la zone symptomatique, c'est-à-dire la zone dont la stimulation crée les symptômes observés par le patient ou par son entourage.

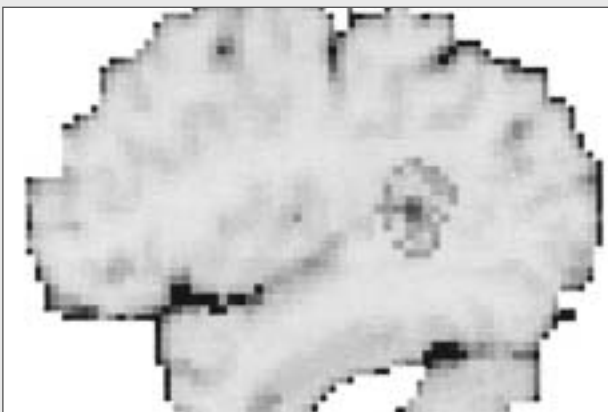


Figure 6: Localisation de la source électrique des pointes retrouvées dans l'EEG du scalp du même patient qu'en figures 1-3. On note une région distincte temporo-pariétale G, concordant avec l'EEG invasif, effectué plus tard chez ce patient.

Les progrès récents de l'analyse des images par ordinateur ont rendu possible la fusion des anomalies structurelles et fonctionnelles obtenues, avec les images anatomiques du cerveau du patient. Ceci permet de créer une carte cérébrale essentielle pour le planning chirurgical, afin de maximiser la résection du foyer anormal et de diminuer les complications de celle-ci. De cette façon, le clinicien peut évaluer la concordance des différentes images des foyers et d'apprécier leur proximité par rapport au cortex éloquent et moteur.

Le diagnostic de l'épilepsie, et en conséquence son traitement, a beaucoup profité du développement de la neuroimagerie. Certes, d'autres techniques nouvelles viendront s'y rajouter et nous permettront de comprendre et traiter les différentes épilepsies d'une manière encore plus ciblée.

Je remercie les Dr L. Spinelli et Dresse O. Prilipko, Neurologie, Prof. D. Slosman, Dr F. Lazeyras et Dresse J. Delavelle, Radiologie, pour leur participation à ce manuscrit.

## Références

<sup>1</sup> Jabbari B, Huott AD, DiChiro G et al. Surgically correctable lesions detected by CT in 143 patients with chronic epilepsy. *Surg Neurol* 1978; 10: 319-322

<sup>2</sup> Berkovic SF, McIntosh AM, Kalnins RM, et al. Preoperative MRI predicts outcome of temporal lobectomy: an actuarial analysis. *Neurology* 1995; 45: 1358-1363

<sup>3</sup> Mosewich RK, So EL, O'Brien TJ, et al. Factors predictive of the outcome of frontal epilepsy surgery. *Epilepsia* 2000; 41: 843-849

<sup>4</sup> ILAE Neuroimaging Commission. ILAE Neuroimaging Commission recommendations for neuroimaging of patients with epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38, S10: 1-2

<sup>5</sup> Manno EM, Sperling MR, Ding X, et al. Predictors of outcome after anterior temporal lobectomy: positron emission tomography. *Neurology* 1994; 44: 2331-2336

<sup>6</sup> Da Silva EA, Chugani DC, Muzik O, Chugani HT. Identification of frontal lobe epileptic foci in children using positron emission tomography. *Epilepsia* 1997; 38: 1198-1208

<sup>7</sup> Bonte FJ, Devous MD sr, Stokely EM, Homan RW. Single-photon tomographic determination of regional blood flow in epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1983; 4: 544-546

<sup>8</sup> O'Brien TJ, So EL, Mullan BP, et al. Subtraction ictal SPECT co-registered to MRI improves clinical usefulness of SPECT in localizing the surgical seizure focus. *Neurology* 1998; 50: 445-454

<sup>9</sup> Hugg JW, Laxer KD, Matson GB, et al. Neuron loss localizes human temporal lobe epilepsy by in vivo proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Ann Neurol* 1993; 34: 788-794

<sup>10</sup> Stanley JA, Cendes F, Dubeau F, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy imaging in patients with extra-temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39: 267-273

<sup>11</sup> Woermann FG, McLean MA, Bartlett PA, et al. Short echo time single-voxel 1H magnetic resonance spectroscopy in magnetic resonance imaging-negative temporal lobe epilepsy: different biochemical profile compared with hippocampal sclerosis. *Ann Neurol* 1999; 45: 369-376

<sup>12</sup> Seeck M, Lazeyras F, Michel CM, et al. Non-invasive epileptic focus localization using EEG-triggered functional MRI and electromagnetic tomography. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1998; 106: 508-512

<sup>13</sup> Lazeyras F, Blanke O, Perrig S, et al. EEG-triggered functional MRI in patients with pharmaco-resistant epilepsy. *J Magnetic Resonance Imaging* 2000; 12: 177-185

<sup>14</sup> Michel CM, Grave de Peralta R, Lantz G, et al. Spatio-temporal EEG analysis and distributed source estimation in presurgical epilepsy evaluation. *J Clin Neurophysiol* 1999; 16 : 239-266

<sup>15</sup> Blanke O, Lantz G, Seeck M, et al. Temporal and spatial determination of EEG-seizure onset in the frequency domain. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 763-772

Correspondance à:

Dr M. Seeck, PD

Unité d'évaluation préchirurgicale de l'épilepsie

Clinique de Neurologie

Hôpital Universitaire de Genève

24, rue Micheli-du-Crest

1211 Genève 14

Tel. 0041 22 372 8476

Fax 0041 22 372 8475

[margitta.seeck@hcuge.ch](mailto:margitta.seeck@hcuge.ch)

*Hennric Jokeit und Thomas Grunwald,  
Schweizerisches Epilepsie-Zentrum, Zürich*

**„Angst um das Gedächtnis: Wie wenn man mit Kreide auf Glas zu schreiben versucht und das Glas nimmt es nur spurenweise an, wahr es unleserlich.“** *Max Frisch: Montauk (1974)*

**„Das Leben ist nicht das, was man gelebt hat, sondern das, woran man sich erinnert.“**  
*Gabriel Garcia Márquez: Leben, um davon zu erzählen (2002)*

## Zusammenfassung

Viele Epilepsiepatienten klagen über Gedächtnisstörungen, die ihre Lebensqualität beeinträchtigen. Diese Arbeit gibt einen Überblick zur Diagnostik spezifischer Gedächtnisbeeinträchtigungen und ihrer Abgrenzung zu anderen kognitiven Störungen. Der Einfluss struktureller Schädigungen mesialer Temporallappenstrukturen auf das Gedächtnis wird dargestellt. Zudem werden die möglichen negativen Auswirkungen epileptischer hirnelektrischer Aktivität sowie von Antiepileptika diskutiert. Die Effekte epilepsiechirurgischer Eingriffe auf das Gedächtnis werden vor dem Hintergrund bekannter Risikofaktoren erläutert. Die Vulnerabilität von Gedächtnisfunktionen bei Epilepsie durch die Primärschädigung, die epileptische hirnelektrische Aktivität und Antiepileptika ist diagnostisch eine komplexe Herausforderung, da eine Vielzahl neurologischer und psychiatrischer Störungsbilder ebenfalls durch mnestiche Beeinträchtigungen charakterisiert sind.

## Summary: Epilepsy and memory impairment

Many patients with epilepsy complain memory deficits that may impair their quality of life. The authors briefly review the concepts of memory diagnostics. Specific memory deficits have to be distinguished from other cognitive disturbances like attention deficits or slowing of mental speed. The influence of structural lesions on memory especially within the mesial temporal lobes is discussed. The authors also consider effects of antiepileptic drugs and epileptic brain activity on memory. Moreover, the risks and benefits of epilepsy surgery on memory functions are described. If memory is at risk due to an epileptogenic lesion, epileptic neuronal activity, or antiepileptic drugs, diagnostics and therapy should consider the complex issue of memory distortions.

**Epileptologie 2003; 20: 19 - 24**

## Einleitung

Die Bedeutung des Gedächtnisses für ein aktives und erfülltes Leben wird Menschen bewusst, wenn sie an sich oder bei anderen ein Versagen desselben erfahren. Insbesondere der Symptomverlauf der Demenz vom Alzheimerstyp illustriert dramatisch, was es bedeutet, wenn neue Informationen nicht mehr gespeichert werden können und Gedächtnisbesitz immer häufiger nicht mehr verfügbar ist. Schwere und schwerste Gedächtnisstörungen im Sinne von Amnesien sind bei Epilepsiepatienten selten. Werden sie beobachtet, so sind sie zumeist ein Symptom des auch die Epilepsie verursachenden Grundleidens, wie z. B. eine bitemporale Pathologie infolge einer Herpes Simplex-Enzephalitis. Nachfolgend werden Faktoren und Bedingungen dargestellt, die mit mnestiche Störungen bei Epilepsiepatienten in Verbindung zu bringen sind. Ihre Kenntnis kann helfen, die Klagen von Epilepsiepatienten über Gedächtnisstörungen diagnostisch einzuordnen und in der Therapie zu berücksichtigen.

## 1. Taxonomie der Gedächtnissysteme

Funktionell und neuroanatomisch lassen sich zwei grundlegende Gedächtnissysteme unterscheiden: 1. das deklarative Gedächtnis und 2. das nicht-deklarative Gedächtnis. Inhalte des nicht-deklarativen Gedächtnissystems sind nicht kommunizierbar und auch nicht bewusstseinsfähig<sup>[1, 2]</sup>. Es handelt sich dabei primär um konditionierte Reflexe und überlernte motorische Programme, wie z. B. beim Velofahren. Das deklarative Gedächtnis, das im Zentrum dieses Artikels stehen wird, ist grundsätzlich kommunikabel und bewusstseinsfähig. Dieses Gedächtnissystem lässt sich weiter unterteilen in das semantische Wissen (Weltwissen) und das episodische Gedächtnis, das wesentliche Teile des autobiographischen Gedächtnisses einschliesst. Das semantische Wissen oder Gedächtnis umfasst enzyklopädische Inhalte, wie das Wissen um den Namen der französischen Hauptstadt, aber auch Regeln, Sitten, Gebräuche und das Wissen um Objekt- und Zeichenbedeutungen. Semantisches Wissen ist im Gegensatz zum episodischen Gedächtnis entkontextualisiert, d.h., wir wissen in der Regel nicht, wann und wo wir gelernt haben, dass z. B. Paris die Hauptstadt Frankreichs ist. Inhalte des episodischen Gedächtnisses bilden dagegen Erinnerungen individuellen Erlebens, die örtlich und zeitlich definiert werden können, wie z.B. Erinnerungen an die Hochzeitsreise nach Paris. Semantisches Wissen ist insbesondere in den assoziativen Kortizes repräsentiert

und kann unabhängig von mesialen Temporallappenstrukturen abgerufen werden. Während die Inhalte des episodischen Gedächtnisses ebenfalls neokortikal gespeichert werden, bedürfen sie lebenslang sowohl für die Abspeicherung wie auch für den Abruf der Integrität mesiotemporaler Strukturen des limbischen Systems<sup>[3]</sup>.

Das nicht-deklarative Gedächtnis und auch das semantische Wissenssystem sind lange Zeit resistent gegen progrediente und auch viele transiente Hirnfunktionsstörungen. Als vulnerabler zeigen sich dagegen die Prozesse und Strukturen, die für das episodische Gedächtnis von Bedeutung sind.

## 2. Gedächtnisdiagnostik

Unter Gedächtnisstörungen im engeren Sinne werden Störungen des Lernens, Behaltens und des Abrufs von Informationen verstanden<sup>[4]</sup>. Beeinträchtigungen durch Störungen von Aufmerksamkeitsfunktionen und durch eine Verlangsamung mentaler Prozesse sind diagnostisch gegenüber primären Störungen des Gedächtnisses abzugrenzen. Die psychometrische Testung von Gedächtnisfunktionen umfasst in der Regel die Prüfung des anterograden Gedächtnisses durch das Lernen und den Abruf von Listen, die Aufnahme komplexer Textinformation und das inzidentelle Behalten einmalig dargebotener Informationen. Neben dem Listenlernen werden auch Aufgaben zum assoziativen Lernen verwendet. Die Testung schliesst einen verzögerten Abruf nach Behaltensintervallen von 30 bis 60 Minuten ein. Darüber hinaus werden Wiedererkennungstests eingesetzt, die unabhängig vom Vermögen, aktiv eine Information abzurufen, die erfolgreiche Aufnahme von Informationen prüfen können. Grundsätzlich wird sprachgebundenes und sprachfreies Material bei der Gedächtnistestung eingesetzt. Zu berücksichtigen ist, dass auch sprachfreies Material multimodal, d.h. auch sprachlich mitverarbeitet wird. Retrograde mnestiche Störungen sind nur durch eine aufwendige anamnesegestützte Untersuchung möglich.

Ein Problem der konventionellen Gedächtnisdiagnostik ist, dass nur relativ kurze Behaltensintervalle von bis zu einer Stunde einer Prüfung unterzogen werden. Neuere Studienergebnisse weisen jedoch darauf hin, dass Epilepsiepatienten gerade über längere Behaltensintervalle einen Gedächtnisverlust erleiden<sup>[5, 6]</sup>. Dies könnte erklären, warum die subjektiven Klagen über das Gedächtnis oft diskrepant zu den neuropsychologischen Testresultaten sind.

## Epilepsiespezifische Beeinträchtigungen des Gedächtnisses

### 1. Läsionen mesialer Temporallappenstrukturen

Die meisten fokalen Epilepsien haben ihren Anfallsursprung in den mesialen Temporallappenstrukturen. Die mesiale Temporallappenepilepsie (TLE) spricht oft nicht dauerhaft auf eine antiepileptische Medikation an. Unabhängig von der Ätiologie führen epileptische Anfälle in dieser Region zu strukturellen Umbauprozessen, die die Epileptogenizität erhöhen aber auch schrittweise Gedächtnisfunktionen beeinträchtigen können<sup>[7]</sup>. Zum wesentlichen Teil ist der Schweregrad mnesticher Defizite jedoch auf den Umfang struktureller Schädigung zurückzuführen, die mit einer mesialen TLE assoziiert ist. Sowohl die Ergebnisse der Hippocampusvolumetrie, der T2-Relaxometrie und der Spektroskopie bei Patienten mit TLE korrelieren mit den Lern- und Behaltensleistungen in Gedächtnistests<sup>[8]</sup>. Entscheidend für die Schwere der Beeinträchtigung episodischer Gedächtnisleistungen ist das Alter zum Zeitpunkt der Schädigung der mesialen Temporallappenstrukturen der sprachdominanten - zumeist linken - Hemisphäre. Eine Primärschädigung in der ersten Lebensdekade induziert eine interhemisphärische Reorganisation dieser Funktion im kontralateralen Temporallappen<sup>[9]</sup>. Eine Schädigung des Hippokampus' der sprachdominanten Hemisphäre nach der Pubertät geht zumeist mit schweren Defiziten episodischer Gedächtnisfunktionen einher. Mesiotemporale Läsionen der nicht-sprachdominanten - zumeist rechten - Hemisphäre sind mit konventionellen Gedächtnistests nur begrenzt nachweisbar und auch die Auswirkungen auf Alltagsaktivitäten sind oft weniger schwerwiegend. Betroffen sind zumeist räumlich-visuelle Gedächtnisleistungen, wie komplexe Orientierungsleistungen in virtuellen und realen Räumen.

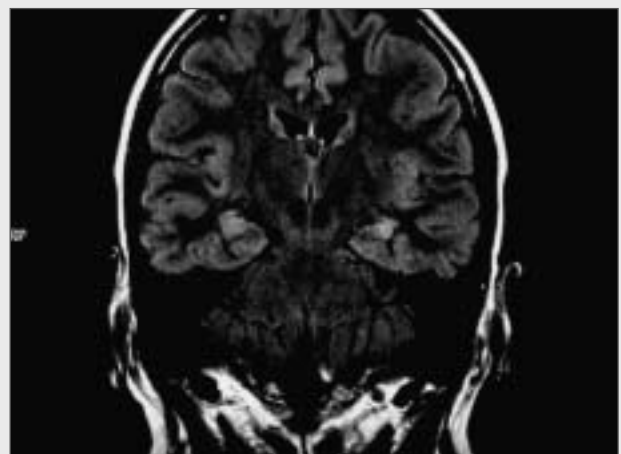


Abbildung 1. FLAIR-gewichtetes MRI einer 31-jährigen Patientin mit linksseitiger Hippocampus-Sklerose.

## 2. Epileptische hirnelektrische Aktivität

Subklinische Anfallsmuster und das Auftreten von epilepsietypischen Potentialen mit hoher Frequenz in mesialen Temporallappenstrukturen, die oft nur mit intrakraniellen Elektroden eindeutig nachweisbar sind, können Gedächtnisfunktionen transient aber wahrscheinlich auch dauerhaft beeinträchtigen. Insbesondere die Propagation von Anfallsmustern und epilepsietypischen Entladungen in den kontralateralen Temporalappen sowie unabhängige bitemporale Aktivität erhöhen das Risiko mnestischer Beeinträchtigungen. Es ist als wahrscheinlich anzusehen, dass epileptische Aktivität mesialer Temporallappenstrukturen längerfristige Prozesse der Gedächtniskonsolidierung, also die Überführung in das Langzeitgedächtnis negativ beeinflussen kann [6, 10-12]. Auch die bereits oben erwähnte Beobachtung, dass Patienten mit einer TLE erst nach einem längeren Behaltensintervall von mehreren Wochen deutliche Gedächtniseinbußen zeigen, könnte mit dem Einfluss epileptischer hirnelektrischer Aktivität auf langfristige Konsolidierungsprozesse erklärbar sein [5].

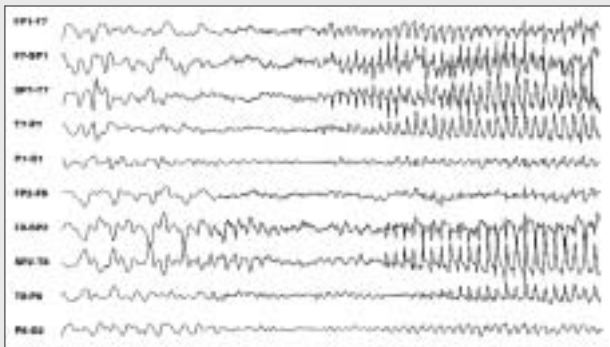


Abbildung 2. EEG eines Anfalls beginnend mesiotemporal links mit schneller Überleitung zur rechten Seite. Die Sphenoidalelektroden (Sp1, Sp2) zeigen die deutlichsten Veränderungen.

## 3. Antiepileptika

Bisher wurde den meisten Antiepileptika nur eine indirekte Beeinflussung des Gedächtnisses zugeschrieben [13, 14]. Die Verlangsamung mentaler Prozesse und die Minderung von Aufmerksamkeitsressourcen sind als eigentliche Ursachen von Patientenklagen über ihr Gedächtnis angesehen worden [13, 14]. Einige neuere Substanzen, wie Gabapentin, Lamotrigin und Levetiracetam, sind den älteren Medikamenten, wie Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital hinsichtlich der Störwirkungen auf kognitive und attentionale Funktionen überlegen [14]. Eine unmittelbare Beeinträchtigung von Gedächtnisfunktionen durch Antiepileptika wurde bisher als unwahrscheinlich angesehen. In einer aktuellen retrospektiven Studie mit 162 Patienten konnte jedoch gezeigt werden, dass Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital bei einem hohen Serumspiegel län-

gerfristige Behaltensleistungen signifikant mindern [15]. Die unmittelbare Aufnahme und Wiedergabe neuer Information scheint jedoch nicht betroffen zu sein.

Für die Behandlung kann dies bedeuten, dass bei Patienten, die unter einer schwer behandelbaren Epilepsie leiden, hohe Dosierungen von Antiepileptika auch in Monotherapie das Gedächtnis und insbesondere Behaltensleistungen beeinträchtigen können. Insbesondere dann, wenn auch durch hohe Serumspiegel keine Anfallsfreiheit erzielt wird oder die Patienten in ihrer Lebensqualität durch die mnestischen Einbußen stärker als durch die Anfälle beeinträchtigt sind, sollten medikamentöse oder auch epilepsiechirurgische Alternativen erwogen werden.

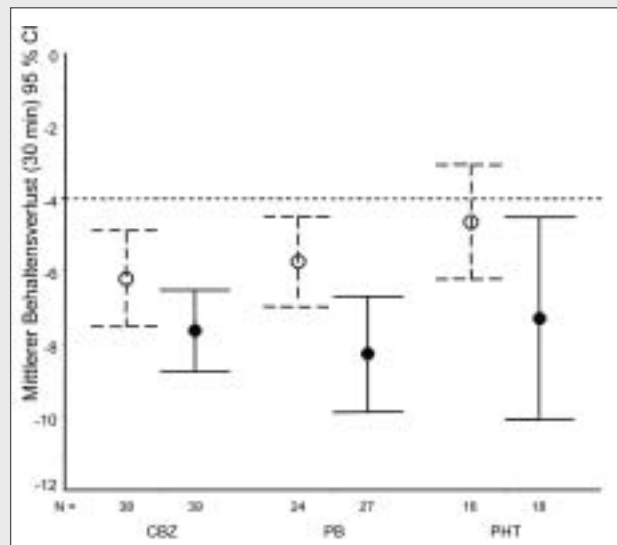


Abbildung 3. Mittlere Behaltensverluste des Inhaltes zweier Kurzgeschichten (WMS-R, LM) in Abhängigkeit der Antiepileptika (Carbamazepin CBZ, Phenobarbital PB, Phenytoin PHT) und der Serumkonzentration (weiss – geringer Serumspiegel, schwarz – hoher Serumspiegel). Unabhängig von den Antiepileptika zeigt sich eine signifikant stärkere Behaltenseinbuße bei hohen Serumspiegeln. Die gestrichelte Linie bildet die mittlere Behaltenseinbuße gesunder Erwachsener gleichen Alters und gleicher Leistung bei der unmittelbaren Wiedergabe ohne zeitliche Verzögerung ab.

## Konsequenzen für die Therapie

Im Zentrum aller Bemühungen bei der Behandlung einer Epilepsie sollte die Verbesserung der Lebensqualität der Patienten stehen. Viele Patienten sind dauerhaft anfallsfrei durch eine niedrig dosierte Therapie mit Antiepileptika der ersten Wahl. Jedoch circa ein Drittel der Epilepsiepatienten sprechen nur unzureichend auf eine medikamentöse Behandlung an. Anfallsfreiheit ist ein wichtiges Zielkriterium für die Therapie. Bei einigen Patienten kann dieses Ziel jedoch nur um den Preis kognitiver Nebenwirkungen infolge notwendiger hoher Serumspiegel und möglicherweise einer Polymedikation erreicht werden. Bei diesen Patienten sollte sorgfältig

tig geprüft werden, ob kognitive Beeinträchtigungen, die in der modernen Arbeitswelt ein erhebliches Handicap darstellen können, dem Therapieziel Anfallsfreiheit untergeordnet sind. Dies ist in jedem Falle eine Entscheidung, die die individuellen Bedürfnisse und Lebensbedingungen des Patienten berücksichtigen muss.

## 1. Epilepsiechirurgie

Auch bei der Abwägung für oder gegen einen epilepsiechirurgischen Eingriff sind mögliche Auswirkungen auf die Gedächtnisleistung zu bedenken. Allerdings gilt dies nur für geplante Resektionen mesiotemporaler Strukturen der sprachdominanten Hemisphäre. Bei extratemporalen Operationen sind keine nennenswerten Einbußen des deklarativen Gedächtnisses zu erwarten. Auch bei Resektionen des nicht sprachdominanten Hippokampus' wurden bisher keine schwerwiegenden postoperativen Gedächtnisdefizite beobachtet. Im Gegenteil: nach solchen Eingriffen scheinen gelegentlich sogar *verbesserte* non-verbale Gedächtnisleistungen möglich zu sein, da die auch den kontralateralen Hippokampus störende epileptische Aktivität nicht mehr gegeben ist <sup>[16]</sup>. Eine Entfernung des sprachdominanten (in der Regel linken) Hippokampus' birgt dagegen durchaus das Risiko einer zusätzlichen Verschlechterung oft bereits präoperativ eingeschränkter Gedächtnisleistungen <sup>[17-20]</sup>. Risikofaktoren sind ein hohes Ausgangsniveau der Gedächtnisleistungen, bilaterale Anfallsmuster, bilaterale strukturelle Beeinträchtigungen, das Fehlen einer klaren ipsilateralen Pathologie und ein höheres Lebensalter zum Zeitpunkt der Operation. Resektionen, die sich weitgehend auf temporomesiale Strukturen (Hippokampus, Amygdala, Parahippokampus) beschränken, wirken sich primär auf Behaltensleistungen aus. Der Umfang temporolateraler Resektionen korreliert dagegen stärker mit Einbußen im Lernen.

Einiges spricht dafür, dass die Leistungsfähigkeit des postoperativen Gedächtnisses nach Entfernung des sprachdominanten (linken) Hippokampus' davon abhängt, wie „unversehrt“ der Hippokampus der Gegenseite ist und wie gut er nach der Operation „einspringen“ kann <sup>[21, 9]</sup>.

Die Entscheidung für oder gegen eine Resektion des Hippokampus' der sprachdominanten Hemisphäre erfordert besondere Sorgfalt, die bereits bei der Bestimmung der Seite der Sprachdominanz beginnt. Unverzichtbar ist der sichere Nachweis des Anfallsbeginns in den sprachdominanten mesiotemporalen Strukturen. Darüber hinaus ist aber auch die funktionelle Unversehrtheit des kontralateralen Hippokampus' von grosser Bedeutung, da sie den epileptologischen und neuropsychologischen Outcome wesentlich mitbestimmt. Die Quantifizierung der Chancen und Risiken einer Hippokampektomie auf der sprachdominanten (in der Regel linken) Seite erfordert daher zwingend die qualifi-

zierte Anwendung neuropsychologischer, elektrophysiologischer und bildgebender Verfahren. In besonderen Fällen kann dabei auch der Einsatz invasiver Ableitetechniken indiziert sein. Ist eine solche Sorgfalt gewährleistet, so ermöglicht sie eine wirklich „aufgeklärte“ Entscheidung für oder gegen eine operative Therapie.

Im Einzelfall wird das Risiko postoperativer Gedächtnisdefizite immer auch gegen das Risiko einer progredienten Verschlechterung des Gedächtnisses im Falle einer weiter bestehenden pharmakoresistenten TLE abgewogen werden müssen. Es muss jedoch betont werden, dass die auch heute noch anzutreffende Auffassung, jede Hippokampektomie „beraube“ den Patienten seines Gedächtnisses ein nicht aufrecht zu erhaltendes Vorurteil darstellt.

## 2. Konservative Behandlung

Bei der ambulanten Behandlung von Epilepsiepatienten sollten Klagen über Gedächtnisprobleme ernst genommen werden. Patienten zumindest tun dies, wie bereits die Häufigkeit entsprechender Anfragen in internationalen Internet „newsgroups“ zeigt. Nicht adäquat thematisierte subjektive Gedächtnisstörungen können somit einen wichtigen Grund für eine mangelnde *compliance* darstellen – und dies unabhängig davon, ob den subjektiven Beschwerden objektive Befunde entsprechen. Nicht selten stellen sich Konzentrations- oder Wortfindungsstörungen subjektiv als Gedächtnisproblem dar, das – zum Teil berechtigt, zum Teil un gerechtfertigterweise – der antiepileptischen Medikation angelastet wird. Empfehlenswert ist hier zunächst eine adäquate neuropsychologische Diagnostik, die nachweist, worin das subjektiv empfundene kognitive Defizit tatsächlich besteht. Etwaige medikamentöse Einflüsse sollten sodann denjenigen kognitiven Beeinträchtigungen gegenübergestellt werden, die mit dem jeweiligen Epilepsie-Syndrom, bzw. mit der speziellen Lokalisation des primären epileptogenen Areals per se einhergehen können.

In jedem Fall sollten Gedächtnisprobleme, die nachvollziehbar und subjektiv die Lebensqualität beeinträchtigend, mit der Eindsosierung eines Antiepileptikums einhergehen, dazu führen, das therapeutische Regime zu überdenken: Die Lebensqualität beeinträchtigende kognitive Defizite können durchaus einen Grund dafür darstellen, eine medikamentöse Umstellung trotz befriedigender Anfallskontrolle zu erwägen.

Leiden Patienten unter schweren mnestischen Störungen so sollte unbedingt eine neuropsychologische Untersuchung erfolgen, um den Status zu erfassen sowie einen Therapiebedarf zu erheben. Patienten mit erheblichen Gedächtnisstörungen haben Probleme am Arbeitsplatz, im Alltag aber auch häufig innerhalb der Familie. Reaktiv kann sich eine depressive Symptomatik ausbilden, die durch einen zunehmend passiven Lebensstil mit Vermeidung sozialer Aktivitäten charakteri-



siert ist. Hauptursache dafür ist das Fehlen des gemeinsamen Erinnerns von Episoden, die den Gegenstand von Kommunikation bilden. Darüber hinaus werden Bedürfnisse nach Aktivität nicht reproduziert, weil die Erinnerung an Aktivitäten nur fragmentarisch und manchmal gar nicht erhalten ist. Für diese Patienten und ihre Angehörigen ist eine Beratung und möglicherweise eine neuropsychologische Rehabilitation bzw. ein Training notwendig. Die neuere Literatur zeigt, dass insbesondere die Vermittlung kompensatorischer Techniken wie Gedächtnistagebuch, Ordnungsprinzipien und auch zeitgemäße Hilfsmittel wie Organizer die Lebensqualität von Patienten mit schweren mnestischen Defiziten verbessern helfen <sup>[22]</sup>. Konkrete Hilfe kann auch durch Memory-Kliniken und spezialisierte neurologische Rehabilitationskliniken gegeben werden.

Bei Epilepsiepatienten bestehen häufig komorbid auch Depressionen, die selbst wiederum das Gedächtnis beeinträchtigen. Derartige depressive Störungen sollten nicht übersehen und auch vor dem Hintergrund der Gedächtnisbeeinträchtigungen adäquat antidepressiv behandelt werden. Insbesondere die Gabe selektiver Serotonin Reuptake-Inhibitoren (SSRI) hat sich hier in den letzten Jahren bewährt.

Derzeit wird die Möglichkeit einer pharmakologischen Stützung und Verbesserung von Gedächtnisfunktionen durch Azetylcholinesteraseinhibitoren und Ampakine untersucht und in der internationalen Literatur diskutiert. Möglicherweise werden in Zukunft neuroprotektive Substanzen und sogenannte „cognitive enhancers“ einen Teil der Auswirkungen der Epilepsie auf Gedächtnis und Kognition mindern können. Eine Pilotstudie zum Einsatz von Methylphenidat zeigt, dass Patienten in objektiven Tests und in der wahrgenommenen Lebensqualität von einer stimulanten Therapie profitieren können <sup>[21]</sup>. Die Ängste einer Verschlechterung der Anfallsituation durch eine stimulante Therapie scheinen wenig begründet zu sein.

## Schlussfolgerungen

Patienten mit Epilepsie haben ein erhöhtes Risiko mnestischer Beeinträchtigungen. Insbesondere vor dem Hintergrund degenerativer Veränderungen im Alter sollten die akuten Beeinträchtigungen, aber auch der Schutz von Gedächtnisressourcen als ein Aspekt in einem umfassenden Therapiekonzept mitgedacht werden. Wenn mnestische Beeinträchtigungen beklagt werden, sollte auch eine neuropsychologische Untersuchung vorgenommen werden, um objektivierbare Prüfparameter für die Gestaltung des Therapieregimes zu erhalten. Mnestische Defizite können die *compliance* der Patienten verschlechtern und Ursache für psychoreaktive Fehlentwicklungen sein. Das besonders vulnerable episodisch-autobiographische Gedächtnis ist das Gedächtnis, das die individuelle Lebensgeschichte fortschreibt, lebenssinnstiftend ist und die Persönlichkeit prägt und verändert <sup>[24]</sup>.

## Referenzen

- <sup>1</sup> Squire LR, Zola-Morgan S. *The medial temporal lobe memory system. Science* 1991; 253:1380-1386
- <sup>2</sup> Tulving E, Markowitsch HJ. *Episodic and declarative memory: role of the hippocampus. Hippocampus* 1998; 8: 198-204
- <sup>3</sup> Nadel L, Samsonovich A, Ryan L, Moscovitch M. *Multiple trace theory of human memory: computational, neuroimaging, and neuropsychological results. Hippocampus* 2000;10: 352-368
- <sup>4</sup> Lezak M. *Neuropsychological assessment. New York: Oxford University Press, 1995*
- <sup>5</sup> Blake RV, Wroe SJ, Breen EK, McCarthy RA. *Accelerated forgetting in patients with epilepsy: evidence for an impairment in memory consolidation. Brain* 2000;123: 472-483
- <sup>6</sup> Jokeit H, Daamen M, Zang H et al. *Seizures accelerate forgetting in patients with left-sided temporal lobe epilepsy. Neurology* 2001; 57: 125-126
- <sup>7</sup> Kotloski R, Lynch M, Lauersdorf S, Sutula T. *Repeated brief seizures induce progressive hippocampal neuron loss and memory deficits. Prog Brain Res* 2002; 135: 95-110
- <sup>8</sup> Sawrie SM, Martin RC, Knowlton R et al. *Relationships among hippocampal volumetry, proton magnetic resonance spectroscopy, and verbal memory in temporal lobe epilepsy. Epilepsia* 2001; 42: 1403-1407
- <sup>9</sup> Jokeit H, Ebner A, Holthausen H et al. *Reorganization of memory functions after human temporal lobe damage. Neuroreport* 1996; 7: 1627-1630
- <sup>10</sup> Hogg P, Smith SJ, Scahill RI et al. *Epilepsy presenting as AD: neuroimaging, electroclinical features, and response to treatment. Neurology* 2002; 58: 298-301
- <sup>11</sup> Regard M, Cook ND, Wieser HG, Landis T. *The dynamics of cerebral dominance during unilateral limbic seizures. Brain* 1994; 117: 91-104
- <sup>12</sup> Schulz R, Luders HO, Noachtar S et al. *Amnesia of the epileptic aura. Neurology* 1995; 45: 231-235
- <sup>13</sup> Thompson PJ. *Antiepileptic drugs and memory. Epilepsia* 1992; 33S6: S37-S40
- <sup>14</sup> Aldenkamp AP. *Cognitive side-effects of newer antiepileptic drugs relative to the established AEDs. In Stefan H, Krämer G, Mamoli B (eds): Challenge Epilepsy - New Antiepileptic Drugs. Berlin: Blackwell Science, 1998*

<sup>15</sup> Jokeit H. *Epilepsy and memory: The influence of antiepileptic drugs. Epilepsia 2002; 43S8: S16.*

<sup>16</sup> Gleissner U, Helmstaedter C, Elger CE. *Right hippocampal contribution to visual memory: a presurgical and postsurgical study in patients with temporal lobe epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998;65: 665-669*

<sup>17</sup> Jokeit H, Ebner A, Holthausen H et al. *Individual prediction of change in delayed recall of prose passages after left-sided anterior temporal lobectomy. Neurology 1997; 49: 481-487*

<sup>18</sup> Helmstaedter C, Elger CE. *Cognitive consequences of two-thirds anterior temporal lobectomy on verbal memory in 144 patients: a three-month follow-up study. Epilepsia 1996; 37: 171-180*

<sup>19</sup> Hermann BP, Wyler AR, Bush AJ, Tabatabai FR. *Differential effects of left and right anterior temporal lobectomy on verbal learning and memory performance. Epilepsia 1992; 33: 289-297*

<sup>20</sup> Gleissner U, Helmstaedter C, Schramm J, Elger CE. *Memory outcome after selective amygdalohippocampectomy: a study in 140 patients with temporal lobe epilepsy. Epilepsia 2002; 43: 87-95*

<sup>21</sup> Grunwald T, Lehnertz K, Pezer N et al. *Prediction of postoperative seizure control by hippocampal event-related potentials. Epilepsia 1999; 40: 3, 303-306*

<sup>22</sup> Goldenberg G, Pössel J, Ziegler W. (eds): *Neuropsychologie im Alltag. Stuttgart: Thieme, 2002*

<sup>23</sup> Moore JL, McAuley JW, Long L, Bornstein R. *An evaluation of the effects of methylphenidate on outcomes in adult epilepsy patients. Epilepsy & Behavior 2002; 3: 92-95*

<sup>24</sup> Viskontas IV, McAndrews MP, Moscovitch M. *Remote episodic memory deficits in patients with unilateral temporal lobe epilepsy and excisions. J Neurosci 2000; 20: 5853-5857*

*Korrespondenzadresse:*  
PD Dr. rer. nat. Hennric Jokeit  
PD Dr. Dr. med. Thomas Grunwald  
Schweizerisches Epilepsie-Zentrum  
Bleulerstrasse 60  
CH 8008 Zürich  
Tel. 0041 1 387 63 46  
Fax 0041 1 387 63 97  
h.jokeit@swissepi.ch

*Gabriele Wohlrab,  
Universitäts-Kinderspital, Zürich*

### Zusammenfassung

Die Zulassung neuer Antiepileptika hat die Konzepte der medikamentösen Epilepsiebehandlung im Kindes- und Jugendalter erheblich beeinflusst. Sie lassen eine vermehrte Variabilität vor allem bei schwer therapierbaren Epilepsieformen zu. In früheren Jahren noch häufig verwendete „alte“ Medikamente wie Phenobarbital und Phenytoin haben dagegen, vor allem in der Behandlung der kindlichen fokalen Epilepsien, an Stellenwert verloren. Als Standardmedikamente vieler kindlicher Epilepsien konnten sich Carbamazepin, Ethosuximid und Valproat behaupten. Von den neuen Antiepileptika hat sich bislang nur Vigabatrin als Mittel der ersten Wahl zur Therapie des West-Syndroms durchgesetzt. Allerdings liegt noch nicht für alle neuen Medikamente die Zulassung in Monotherapie für die Behandlung aller Altersgruppen vor. Ein Wandel zeigt sich vor allem in den Kombinationstherapien, bei denen die Standardmedikamente mit Medikamenten der neuen Generation kombiniert z.T. einen additiven Effekt zeigen. In Kombinationstherapie haben die neuen Antiepileptika auch bei therapieschwierigen Epilepsien Verbesserungen erbracht, Anfallsfreiheit ist jedoch nach wie vor die Ausnahme. Für die Behandlung in Monotherapie liegen noch wenige Erfahrungsberichte mit grösseren Patientengruppen vor. In Zukunft werden sicher diesbezüglich neue Therapiekonzepte entstehen.

### Summary: Antiepileptic therapy in childhood and adolescence: stability and variability

The availability of new antiepileptic drugs has prompted considerable changes in epilepsy management. This article summarizes the rank of so-called old and new antiepileptic drugs. It shows the stability in basic treatment of childhood epilepsy as well as the variability in therapy options and some new concepts concerning difficult to treat epileptic syndromes.

*Epileptologie 2003; 20: 25 - 30*

### Einleitung

Das Spektrum der medikamentösen Epilepsiebehandlung im Kindes- und Jugendalter wurde durch die Zulassung einer Reihe neuer Antiepileptika beträchtlich erweitert (Abb. 1). Bei einigen Epilepsieformen haben sich dadurch die Behandlungsstrategien erheblich verändert, bei anderen wiederum haben die langjährig ver-

wendeten Medikamente ihren Stellenwert behauptet. Einzelne der „alten“ Medikamente haben ihre Bedeutung als Mittel der ersten und zweiten Wahl eingebüsst. Im Folgenden werden aktuelle Therapiekonzepte besprochen, bei denen

- die „alten“ Medikamente ihren Stellenwert haben bzw. als Mittel der ersten Wahl eingesetzt werden,
- die Medikamente der mittleren Generation als Standardtherapie gelten,
- die neuen Medikamente sich als Alternative für die der mittleren Generation anbieten,
- die neuen Medikamente zum Mittel der ersten Wahl geworden sind.

### Pharmakotherapie

Basis der Epilepsiebehandlung bei Kindern und Jugendlichen ist die medikamentöse Therapie. Die Wahl des Medikamentes richtet sich nach dem Anfallstyp, dem Epilepsiesyndrom, dem Nebenwirkungsprofil und dem Lebensalter des Kindes. Wissenszuwachs in der klinischen Pharmakologie, ein besseres Verständnis zugrundeliegender Wirkmechanismen, eine genauere Anfallsdiagnostik und Syndromzuordnung erleichtern die Auswahl des geeigneten Medikamentes.

Die medikamentöse Behandlung wird in der Regel als Monotherapie konzipiert. Retardpräparate mit zweimaliger Gabe pro Tag werden bevorzugt. Bei ca. 20-30% der Kinder kann weder mit einer initialen noch mit einer alternativen Monotherapie Anfallsfreiheit erzielt werden, so dass eine Kombinationsbehandlung erforderlich wird. Dabei sollten Antiepileptika mit unterschiedlichen Wirkungsmechanismen miteinander kombiniert und Substanzen gewählt werden, deren Nebenwirkungen sich nicht gegenseitig verstärken. Einige Kombinationen haben sich klinisch besonders bewährt.

Behandlungsziel ist nicht nur die Anfallskontrolle ohne oder mit möglichst geringen Nebenwirkungen. Auch die Prävention, gegebenenfalls Therapie der mit Epilepsien gehäuft auftretenden neurologischen und neuropsychologischen Defizite bzw. die Gewährleistung einer möglichst ungestörten kognitiven, motorischen und seelischen Entwicklung besitzt einen hohen Stellenwert im Gesamtkonzept der Behandlung anfallskranker Kinder. Sie schliesst die Integration innerhalb der Familie und im weiteren sozialen Umfeld, einschliesslich der schulischen Eingliederung entsprechend der individuellen Fähigkeiten ein. Die Information des Kindes und seiner Angehörigen über die Erkrankung und ihre Therapiemöglichkeiten ist erforderlich, um die Zusammenarbeit zu gewährleisten und die Behandlung

weitmöglichst erfolgreich zu gestalten. Dies um so mehr, wenn das Kind nicht unter einer „einfachen“ Epilepsie, sondern unter einer therapieschwierigen oder pharmakoresistenten Epilepsieform leidet und die oben erwähnten Therapieziele nur teilweise zu erreichen sind.

Bei welchen häufigeren kindlichen Epilepsieformen und -syndromen werden die heute zugelassenen Antiepileptika eingesetzt?

### Alte Medikamente (Brom, Phenobarbital, Phenytoin)

Bei Anfällen im Neugeborenenalter wird Phenobarbital als Mittel der ersten Wahl angesehen. Klinisch lassen sich damit bis zu 70% der Anfälle unterbrechen. Die Wirkung auf subklinische, d.h. nur elektroenzephalographisch im Langzeit-EEG erfassbare Anfälle wird mit 43% als weniger gut beschrieben<sup>[1]</sup>. Phenytoin wird bei gleicher Wirksamkeit als Mittel der zweiten Wahl eingesetzt. Es wird langsam intravenös unter EKG-Überwachung in Kombination mit Phenobarbital gegeben. 59% der Neugeborenenanfälle sprechen auf diese Kombination an. Gelingt auch damit keine Anfallskontrolle, wird Lorazepam verwendet<sup>[2]</sup>. Auch die orale Therapie der Neugeborenenanfälle erfolgt mit Phenobarbital in Monotherapie oder in Kombination mit Phenytoin. Auf Grund der niedrigen Eiweißbindung ist es aber schwierig, auch durch Verabreichung hoher Phenytoindosen eine therapeutische Serumkonzentration zu erreichen. Unter oraler Phenytoingabe werden deshalb nur wenige Kinder anfallsfrei (9%), bei einer Nebenwirkungsrate von 44%<sup>[3]</sup>. Bei therapieschwierigen Anfällen wurden auch, allerdings jeweils nur bei kleinen Patientengruppen, Valproat, Carbamazepin, Lamotrigin oder Topiramat eingesetzt.

Brom wird nur noch selten verwendet. Es ist aber, neben Phenobarbital und Valproat, ein Mittel der Wahl bei der **frühkindlichen Grand-Mal-Epilepsie**. Diese bereits im Säuglingsalter auftretende Epilepsieform zeigt ein klinisch buntes Bild mit häufig prolongierten, einseitig ausgeprägten Anfällen mit Seitenwechsel und postiktaler Parese. Es wird synonym auch als "alternierendes Hemi-Grand-Mal" bezeichnet.

### Medikamente der mittleren Generation (Carbamazepin, Clobazam, Ethosuximid, Mesuximid, Primidon, Sultiam, Valproat)

Aus dieser Medikamentengruppe rekrutiert sich die Standardtherapie der meisten kindlichen Epilepsieformen.

Ethosuximid und Valproat sind Mittel der Wahl bei der **Absencenepilepsie des Kindesalters** (pyknoleptischen Absencen). Ethosuximid bietet sich bei Absencen

ohne weitere Anfallstypen an, es kontrolliert sie in ca. 70%. Falls im Verlauf Grand-Mal-Anfälle auftreten, ist eine Umstellung auf Valproat bzw. eine Kombination mit Primidon oder Lamotrigin erforderlich. Valproat kontrolliert die Absencen und generalisiert tonisch-klonischen Anfälle in 70-75%. Je älter das Kind ist, desto eher sollte man sich für Valproat entscheiden, da die Häufigkeit zusätzlicher Grand-Mal-Anfälle mit dem Alter zunimmt. Bei mangelnder Wirksamkeit einer dieser beiden Substanzen ist eine Kombination beider Antiepileptika sinnvoll. Clobazam ist, vor allem bei Absencen mit myoklonischer Komponente, in Kombinationstherapie ebenfalls wirksam. Es ist allerdings mit einer Toleranzentwicklung in etwa der Hälfte der Kinder zu rechnen. Bei der **juvenilen Absencenepilepsie** mit dem höheren Risiko von begleitenden Grand-Mal-Anfällen ist Valproat das Mittel der Wahl, bei persistierenden Absencen in Kombination mit Ethosuximid oder Lamotrigin. Bei der **juvenilen myoklonischen Epilepsie (Janz-Syndrom)** steht neben der Vermeidung anfallsfördernder Faktoren die Therapie mit Valproat im Vordergrund. Primidon ist ebenfalls wirksam, wird wegen des Nebenwirkungsspektrums von den Neuropädiatern meist nicht als Mittel der ersten Wahl eingesetzt.

Bei der **Epilepsie mit myoklonisch-astatischen Anfällen (Doose-Syndrom)** gilt ebenfalls Valproat als Basismedikament. Führt dies allein nicht zur Anfallsfreiheit, so empfiehlt sich eine Kombination mit Ethosuximid oder Lamotrigin<sup>[4]</sup>. Clobazam kann in niedriger Dosierung bei Anfallshäufung eingesetzt werden. Auch der Einsatz von ACTH und der ketogenen Diät wird diskutiert. Dabei zeigte ACTH eine Erfolgsrate bzgl. Anfallsfreiheit von 64%, die ketogene Diät von 58%<sup>[5]</sup>. Primidon oder Brom wird bei einer Häufung generalisiert tonisch-klonischer Anfälle empfohlen. Bei ca. 40% der Kinder tritt im Verlauf ein Status epilepticus mit Absencen und myoklonisch-astatischen Anfällen auf. Wiederholte Anfallsstadien können die Prognose der Erkrankung negativ beeinflussen. Die Anfallsstadien sprechen meist gut auf intravenöse Gabe von Benzodiazepinen oder Valproat an.

Das **Lennox-Gastaut-Syndrom** gilt als pharmakoresistent. Bislang gibt es noch keine Mono- oder Kombinationstherapie, die zu einer anhaltenden Anfallsfreiheit führt. Als Basisbehandlung wird Valproat bei atypischen Absencen, Myoklonien und tonischen Anfällen eingesetzt. Etho- oder Mesuximid in Kombination mit Valproat können die atypischen Absencen wie auch die Sturzanfälle positiv beeinflussen. Dominieren fokale Anfälle, wird Valproat auch mit Carbamazepin oder Phenytoin kombiniert. Auch die tonischen Anfälle sprechen auf Carbamazepin an, das allerdings die atypischen Absencen verstärken kann. Clobazam zeigt initial oft eine gute Wirksamkeit, die sich aber oft innerhalb weniger Monate wieder verliert.

Bei der **benignen Epilepsie des Kindesalters mit zentrotemporalen Spikes (Rolando-Epilepsie)** stellt sich die Frage, ob überhaupt eine medikamentöse Behandlung

erforderlich ist. Bei selten auftretenden Anfällen kann auf eine Behandlung verzichtet werden. Sind die Anfallsintervalle kürzer als sechs Monate, so empfiehlt sich nach dem 3. Anfall die Einleitung einer Therapie. Im deutschsprachigen Raum und in Israel hat sich Sultiam als Mittel der ersten Wahl durchgesetzt. Dessen Wirksamkeit wurde mit einer placebokontrollierten multizentrischen Studie nachgewiesen [6]. Das Medikament ist im Allgemeinen gut verträglich, zeigt seltene, dosisabhängige Nebenwirkungen wie Tachypnoe, Hyperpnoe, Parästhesien und Kopfschmerzen.

Ebenfalls wirksam sind Carbamazepin, Clobazam als abendliche Einzeldosis [7], Gabapentin [8], Phenytoin und Valproat, aufgeführt in alphabetischer Reihenfolge. Mit Carbamazepin werden 50-65% der Kinder anfallsfrei. In Einzelfällen kann es jedoch auch zur klinischen Verschlechterung mit kognitiven Funktionseinbußen kommen oder ein atypischer Verlauf mit negativem Myoklonus, Sturzanfällen und atypischen Absencen induziert werden [9]. Auch Carbamazepin und Phenobarbital führen gelegentlich zu einer Verschlechterung des EEG bis hin zum CSWS (Epilepsie mit kontinuierlichen spikes und waves während des slow wave-Schlafes) [10].

Bei den **benignen occipitalen Epilepsien** des Kindesalters wird bei der früh beginnenden Form (**Typ Panayiotopoulos**) und niedriger Anfallsfrequenz eine abwartende Haltung, bei dramatischen Anfallsabläufen eine Therapie mit Carbamazepin, Valproat oder Phenobarbital empfohlen [11]. Bei der spät beginnenden Form (**Typ Gastaut**) gilt Carbamazepin als Mittel der Wahl.

**Beim Landau-Kleffner-Syndrom** (Aphasie-Epilepsie-Syndrom) steht die erworbene rezeptive und expressive Aphasie im Vordergrund der klinischen Problematik. Die Anfallsfrequenz der fokal klonischen, generalisiert tonisch-klonischen oder komplex fokalen Anfälle ist meist niedrig. Die Sprachstörungen haben eine schlechte Prognose: Bei mehr als 50% persistieren aphasische Störungen, weniger als die Hälfte der betroffenen Kinder können später ein unabhängiges Leben führen und voll ins Berufsleben integriert werden [12]. Die logopädische Therapie, die Integration der Kinder in Sprachheilkindergärten bzw. -schulen sowie die Beratung der Eltern stehen im Vordergrund der Behandlung. In Einzelfällen zeigen Carboanhydrasehemmer wie Sultiam und Acetazolamid eine positive Wirkung sowohl auf die Anfallshäufigkeit, den EEG-Befund und die Sprache mit partieller Verbesserung der Sprachfunktionen [13,14]. Valproat und Benzodiazepine können zwar Anfälle verhindern, beeinflussen die Aphasie aber oft nur wenig. Einzelfallbeschreibungen zeigten eine anhaltende Verbesserung der Aphasie durch eine hochdosierte intravenöse Therapie mit Methylprednisolon [15] bzw. einer intermittierenden intravenösen Gammaglobulin-Gabe [16].

Als Alternative zur medikamentösen Therapie bietet sich die ketogene Diät an [17]. Aber auch bei dieser Therapieform gibt es Erfahrungen nur mit kleinen Patientengruppen. Als neurochirurgisches Verfahren wird die multiple subpiale Transsektion angewendet.

Erfahrungsberichte mit dieser Operationsmethode, jeweils mit kleinen Patientengruppen (N=6, [18]; N=14, [19]) zeigen eine Verbesserung von Anfallsfrequenz, der Verhaltensprobleme und auch der rezeptiven und expressiven Sprache, auch wenn die Kinder keine altersentsprechenden Sprachfunktionen erreichten [18]. Es wird diskutiert, dass eine frühzeitige operative Therapie das sprachliche Erholungsvermögen verbessern könnte [19].

Auch beim **CSWS-Syndrom** (früher auch als ESES-Syndrom, Epilepsie mit kontinuierlichen spike wave-Entladungen im Schlaf) stehen, ähnlich wie beim Landau-Kleffner-Syndrom, die erheblichen Teilleistungsstörungen im Vordergrund. Sie lassen sich medikamentös kaum beeinflussen, auch wenn die Anfälle gut behandelbar sind. Am wirksamsten scheint Valproat in Mono- oder Kombinationstherapie mit Clobazam zu sein. Sultiam sowie Corticosteroide, ACTH bzw. die Steroid-Pulstherapie werden ebenfalls als Therapieoptionen angesehen.

### Symptomatische Epilepsien des Frontal-, Temporal-, Parietal- und Okzipitallappens

Ätiologie und Anfallssymptomatik sind bei den symptomatischen fokalen Epilepsien vielfältig, das Behandlungskonzept ist jedoch unabhängig von der epileptogenen Lokalisation. Als Mittel der ersten Wahl werden Carbamazepin und Valproat eingesetzt. Bei mangelnder Wirksamkeit jeweils in Monotherapie bietet sich eine Kombination aus beiden Substanzen an. Phenytoin in Monotherapie zeigt zwar einen vergleichbaren Effekt bezüglich der Anfallshäufigkeit, hat aber im Kindesalter wegen des ungünstigeren Nebenwirkungsprofils an Stellenwert verloren. Dies gilt auch für Phenobarbital und Primidon. Sultiam, das Standardtherapeutikum bei benigner fokaler Epilepsie, wird auch bei symptomatischer fokaler Epilepsie eingesetzt. Studien mit grösseren Patientenkollektiven fehlen derzeit noch. Benzodiazepine (Clobazam) haben ihren Stellenwert als „Überbrückungsmedikamente“ bei Anfallsexazerbation bzw. in einer medikamentösen Umstellungsphase.

Die medikamentöse Therapie symptomatischer fokaler Anfälle führt allerdings nur bei ca. 50% zu einer anhaltenden Anfallsfreiheit [20]. Bei therapieschwierigen fokalen Epilepsien bieten jetzt die neueren Antiepileptika eine grosse Variationsbreite in der medikamentösen Behandlung an.

## Neue Medikamente (Felbamat, Gabapentin, Lamotrigin, Levetiracetam, Tiagabin, Topiram, Vigabatrin)

Als Alternative in der Behandlung der **Absencenepilepsie** des Kindesalters bietet sich Lamotrigin an, das in 50-60% Anfallsfreiheit bringt <sup>[21]</sup>. Lamotrigin als Alternative bietet sich auch dann an, wenn Valproat zu einer Gewichtszunahme geführt hat. Dies stellt vor allem während der Pubertätsentwicklung ein nicht zu unterschätzendes Problem dar. Bei therapieschwierigen Absencen wird auch die Gabe von Topiram und Levetiracetam diskutiert <sup>[22]</sup>. Erfahrungsberichte mit grösseren Patientengruppen liegen noch nicht vor.

Bei der **juvenilen myoklonischen Epilepsie** kann Lamotrigin anstatt des Valproat eingesetzt werden. Es scheint allerdings etwas weniger wirksam zu sein <sup>[4]</sup> und kann zu einer Exazerbation von Myoklonien und generalisiert tonisch-klonischen Anfällen führen <sup>[23]</sup>. Auch Topiram wird eingesetzt mit einer Anfallsreduktion der generalisiert tonisch-klonischen Anfälle um > 50% bei 73% der Patienten <sup>[24]</sup>.

Beim **Lennox-Gastaut-Syndrom** wird, bei einer Basistherapie mit Valproat, die Kombination mit Lamotrigin, Topiram oder Levetiracetam empfohlen <sup>[22]</sup>. Felbamat ist als Zusatztherapie bei Kindern ab vier Jahren zugelassen, wenn die anderen medikamentösen Therapiemethoden unwirksam waren. Mitunter ist bei Kindern mit dieser Erkrankung auch eine Kombination von drei Medikamenten nicht zu vermeiden, was sonst in der kindlichen Epilepsiebehandlung vermieden wird. Als Alternativen stehen, wie bei allen pharmakoresistenten Epilepsien, die ketogene Diät wie auch die Vagusnervstimulation zur Verfügung, bevor eine partielle Callosotomie diskutiert wird.

## Symptomatische Epilepsien des Frontal-, Temporal-, Parietal- und Okzipitallappens

Die neuen Antiepileptika werden meist noch in Kombination mit Carbamazepin oder Valproat eingesetzt. Die Ergebnisse verschiedener Therapiestudien in Monotherapie stehen noch aus. Der Effekt der einzelnen zugelassenen Substanzen bei therapieschwierigen fokalen Epilepsien wird unterschiedlich eingeschätzt.

Als gut wirksam gelten Lamotrigin, Oxcarbazepin und Topiram. Lamotrigin zeigt als „positive“ Nebenwirkung häufig eine Aktivierung der Kinder (cave: Schlafstörungen). Zur Aufdosierung und Behandlung junger Kinder stehen 2mg Tabletten zur Verfügung. Lamictal eignet sich gut in der Kombination mit Valproat, wobei dann spezifische Dosierungsrichtlinien zu beachten sind.

Oxcarbazepin ist alternativ zum Carbamazepin einsetzbar, auch wenn diese Substanz zwar wirksam ist, wegen nicht tolerablen Nebenwirkungen aber nicht mehr eingesetzt werden kann. Oxcarbazepin zeigt eine

geringere Nebenwirkungsrate, vor allem bezüglich der idiosynkratischen/allergischen Hautausschläge.

Topiram kann in Mono- wie in Kombinationstherapie fokaler Anfälle mit und ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern ab 2 Jahren eingesetzt werden. Durch seine Zubereitung in Kapseln, die geöffnet werden können, ist es auch bei Kleinkindern gut zu handhaben. An Nebenwirkungen können kognitive Probleme wie Aufmerksamkeits-, Konzentrations- und Merkfähigkeitsstörungen auftreten <sup>[25]</sup>. Junge Kinder reagieren auf Topiram u.U. mit einer metabolischen Azidose und Hyperventilation <sup>[26]</sup>.

Levetiracetam wird, da bislang zu wenige klinische Erfahrungsberichte bei Kindern vorliegen, nicht vor dem 16. Lebensjahr empfohlen. Bei Therapie mit dieser Substanz ist deshalb eine ausführliche Aufklärung der Eltern und deren Einverständniserklärung erforderlich. In einer offenen Therapiestudie mit insgesamt 39 Kindern führte Levetiracetam bei 3 Kindern zur Anfallsfreiheit (8%) und bei 23% zu einer Anfallreduktion > 90% <sup>[27]</sup>.

In ihrer Wirksamkeit bei therapieschwierigen kindlichen fokalen Epilepsien eher skeptisch beurteilt werden Gabapentin und Tiagabin. Mit Tiagabin gibt es bei Kindern <12 Jahren allerdings noch wenig Erfahrungen. Gabapentin gilt als gut verträglich und führt nicht zu einer wesentlichen kognitiven Beeinträchtigung. Es liegen bislang nur wenige Studien über die Wirksamkeit bei Kindern mit therapieresistenten fokalen Epilepsien vor <sup>[28]</sup>, wobei sich der initiale Therapieeffekt innerhalb weniger Monate wieder verlor.

Vigabatrin wird seit dem Nachweis von Gesichtsfeldeinschränkungen im Erwachsenen- und Kindesalter nur noch bei fokalen und sekundär generalisierten Anfällen eingesetzt, die sich gegenüber anderer Medikation als resistent erwiesen haben. Bei Kindern und Jugendlichen ist, sobald sie ausreichend kooperieren können, neben einer ophthalmologischen Basisuntersuchung auch eine regelmässige Gesichtsfeldkontrolle vor Beginn und während der Behandlung empfehlenswert.

Bei allen neuen Antiepileptika ist über Langzeitnebenwirkungen einschliesslich der Teratogenität noch wenig bekannt.

Zeichnet sich jedoch eine Pharmakoresistenz ab, gefährden die Anfälle selbst oder die medikamentösen Nebenwirkungen die kognitive Entwicklung und soziale Integration der Kinder, so ist eine rasche epilepsiechirurgische Evaluation bereits innerhalb von 2 Jahren nach Diagnosestellung ratsam.

## Neue Medikamente/Medikamente der mittleren Generation

Das **West-Syndrom (BNS-Epilepsie)** gehört zu den therapieschwierigsten Epilepsiesyndromen. Weltweit haben sich unterschiedliche Therapiestrategien entwickelt. In Japan gilt Vitamin B<sub>6</sub>, in den USA das ACTH als Standardtherapie. Für viele europäische Kinderneu-

rologen ist Vigabatrin das Mittel der ersten Wahl. Offene und placebokontrollierte Studien sowie Vergleichsuntersuchungen mit ACTH/Hydrocortison zeigen im Mittel eine Anfallsfreiheit innerhalb der ersten beiden Behandlungswochen von 55% bei einer Rückfallquote von durchschnittlich 9%. Bei Kindern mit West-Syndrom aufgrund einer tuberösen Sklerose gilt Vigabatrin unumstritten als Mittel der Wahl mit einer Erfolgsrate von 95%<sup>[29]</sup>. Gesichtsfeldeinschränkungen wurden auch bei Kindern unter Vigabatrin-Therapie beobachtet<sup>[30]</sup>. Von 91 retrospektiv untersuchten Kindern, die bei der Goldmann-Perimetrie kooperieren konnten, wiesen 18.7% klinisch asymptomatische Gesichtsfeldeinschränkungen von <70° auf. Ein kausaler Zusammenhang mit der verabreichten Gesamtdosis wurde postuliert. Es wird deshalb diskutiert, Vigabatrin bereits nach einer Behandlungsdauer von 6 Monaten abzusetzen<sup>[31]</sup> oder auf Valproat umzustellen, wenn das Absetzen der antiepileptischen Medikation noch als zu risikoreich eingeschätzt wird.

Als Therapiestandard gilt nach wie vor die seit den 60-er Jahren gebräuchliche ACTH-Behandlung. Etwa 65% der Kinder werden dadurch anfallsfrei. Als Nachteil sind jedoch die hohe Rückfallquote (30-50%), das aufwändigere Therapieregime mit erforderlicher intramuskulärer Applikation sowie mögliche gravierende Nebenwirkungen zu nennen. Für Kinder, bei denen aufgrund einer internistischen oder schweren neurologischen Grunderkrankung eine ACTH-Therapie zu risikoreich erscheint bzw. wenn diese Therapie von den Eltern abgelehnt wird, bieten sich medikamentöse Alternativen. Hierzu zählt das Valproat, das allerdings erst in hohen Dosen wirksam zu sein scheint. Benzodiazepine führen bei ca. einem Drittel der Patienten zur Anfallsfreiheit. In einem hohen Prozentsatz kommt es jedoch zu einem Wirkungsverlust. Über die Effizienz von Pyridoxin wird bei einzelnen Patienten berichtet. Es wird oft auch als Initialtherapie eingesetzt. Die Ergebnisse derzeit laufender Multi-Center-Studien stehen noch aus. Dies gilt auch für die Therapie mit Sultiam<sup>[32]</sup> und Topiram<sup>[33]</sup>. Für die vereinzelt anstatt ACTH angewandte pulsatile Steroidtherapie liegen noch keine Behandlungsprotokolle vor. Lamotrigin, Felbamat, Zonisamid und TRH-Behandlung, sowie hochdosierte Immunglobulin-Therapie blieben den Fällen vorbehalten, bei denen weder Vigabatrin noch ACTH erfolgreich waren bzw. nicht eingesetzt werden konnten<sup>[34]</sup>.

Bei pharmakoresistentem West-Syndrom aufgrund umschriebener corticaler Dysplasien ist eine zügige Abklärung epilepsiechirurgischer Behandlungsmöglichkeiten sinnvoll, um die durch die Epilepsie gefährdeten Entwicklungschancen zu wahren. Sind diese Voraussetzungen nicht gegeben, ist ein Behandlungsversuch mittels ketogener Diät zu diskutieren<sup>[35]</sup>. Eine Formulanahrung für Säuglinge und Kleinkinder ist im Handel.

Bei jedem einzelnen an einem West-Syndrom erkrankten Kind müssen Nutzen und Risiko der zur Verfügung stehenden Therapien sorgfältig gegeneinander

abgewogen werden. Häufig liegen dieser Epilepsieform schwere neurologische Krankheitsbilder zugrunde. Eine zusätzliche Unterstützung durch Physiotherapie oder/und heilpädagogische Früherziehung hilft, das bestehende Entwicklungspotential der Kinder zu fördern.

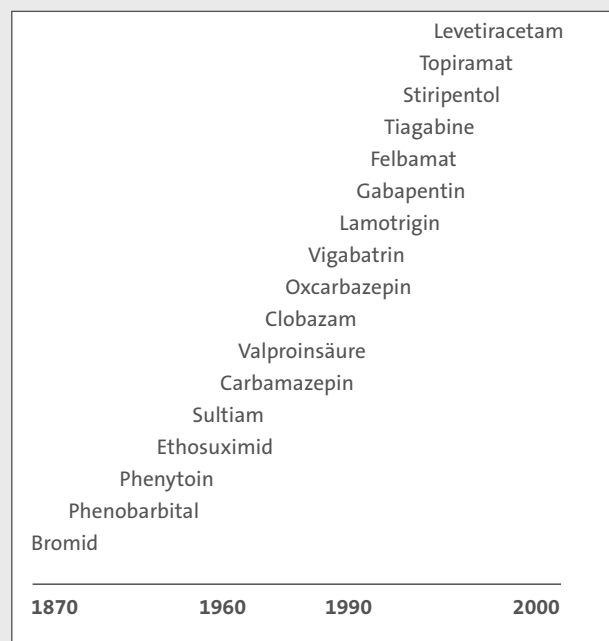


Abbildung 1

## Referenzen

1. Boylan GB, Panerai RB, Rennie JM et al. Cerebral blood flow velocity during neonatal seizures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 80: F105-F110
2. Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. 4. ed. Philadelphia, London, Toronto: Saunders, 2001
3. Sicca F, Contaldo A, Rey E et al. Phenytoin administration in the newborn and infant. *Brain Dev* 2000; 22: 35-40
4. Wallace SJ. Myoclonus and epilepsy in childhood: a review of treatment with valproate, ethosuximide, lamotrigine and zonisamide. *Epilepsy Res* 1998; 29:147-154
5. Oguni H, Tanaka T, Hayashi K et al. Treatment and long-term prognosis of myoclonic-astatic epilepsy of early childhood. *Neuropediatrics* 2002; 33:122-132
6. Rating D, Wolf C, Bast T for the Sulthiame Study Group. Sulthiame as monotherapy in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: A 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 2000; 41:1284-1288
7. Camfield P, Camfield C. *Epileptic syndromes in childhood: clinical features, outcomes, and treatment*. *Epilepsia* 2002; 43S3: 27-32

- <sup>8.</sup> Bourgeois BF. Drug treatment of benign focal epilepsies of childhood. *Epilepsia* 2000; 41:1057-1058
- <sup>9.</sup> Genton P. When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. *Brain Dev* 2000; 22:75-80
- <sup>10.</sup> Corda D, Gelisse P, Genton P et al. Incidence of aggravation in benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia* 2001; 42: 754-759
- <sup>11.</sup> Panayiotopoulos CP. Benign childhood epileptic syndromes with occipital spikes: New classification proposed by the International League against Epilepsy. *J Child Neurol* 2000; 15: 548-552
- <sup>12.</sup> Genton P, Dravet C. Lennox-Gastaut syndrome and other childhood epileptic encephalopathies. In: Engel Jr J, Pedley TA (eds): *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincott Raven Publishers, 1997: 2355-2366
- <sup>13.</sup> Wakai S, Ito N, Ueda N et al. Landau-Kleffner syndrome and sulthiame. *Neuropediatrics* 1999; 28: 135-136
- <sup>14.</sup> Pisani F, Seri, Pelliccia A. Landau-Kleffner syndrome and atypical benign partial epilepsy of childhood: the effectiveness of acetazolamide. *Neuropediatrics* 1999; 30:164
- <sup>15.</sup> Tsuru T, Mori M, Mizuguchi M et al. Effects of high-dose intravenous corticosteroid therapy in Landau-Kleffner syndrome. *Pediatr Neurol* 2000; 22:145-147
- <sup>16.</sup> Mikati MA, Fayed M, Choueri R. IVIG in Landau-Kleffner syndrome. *Pediatr Neurol* 1998; 19: 399-400
- <sup>17.</sup> Bergqvist AGC, Chee CM, Lutchka LM et al. Treatment of acquired epileptic aphasia with ketogenic diet. *J Child Neurol* 1999; 14: 696-701
- <sup>18.</sup> Irwin K, Birch V, Lees J et al. Multiple subpial transection in Landau-Kleffner-Syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 248-252
- <sup>19.</sup> Grote CL, Van Slyke P, Hoepfner JA. Language outcome following multiple subpial transection for Landau-Kleffner syndrome. *Brain* 1999; 122: 561-566
- <sup>20.</sup> Buchhalter JR. Complex partial seizures in children. *Curr Treat Options Neurol* 1999; 1: 339-352
- <sup>21.</sup> Panayiotopoulos CP. Treatment of typical absence seizures and related epileptic syndromes. *Paediatr Drugs* 2001; 3: 379-403
- <sup>22.</sup> French JA. The role of new antiepileptic drugs. *Am J Manag Care* 2001; 7S7: S209-214
- <sup>23.</sup> Biraben A, Allain H, Scarabin JM et al. Exacerbation of juvenile myoclonic epilepsy with lamotrigine. *Neurology* 2000; 55: 1757-1758
- <sup>24.</sup> Wheless JW. Use of Topiramate in childhood generalized seizure disorders. *J Child Neurol* 2000; 15S1: S7-S13
- <sup>25.</sup> Elterman RD, Glauser TA, Wyllie E et al. A double-blind, randomized trial for topiramate as adjunctive therapy for partial onset seizures in children. *Neurology* 1999; 52: 1338-1344
- <sup>26.</sup> Philippi H, Boor R, Reitter B. Topiramate and metabolic acidosis in infants and toddlers. *Epilepsia* 2002; 43: 744-747
- <sup>27.</sup> Wheless JW. Levetiracetam in refractory pediatric epilepsy. *J Child Neurol* 2002; 17: 413-415
- <sup>28.</sup> Korn-Merker E, Borusiak P, Boenigk HE. Gabapentin in childhood epilepsy: a prospective evaluation of efficacy and safety. *Epilepsy Res* 2000; 38: 27-32
- <sup>29.</sup> Hancock E, Osborne JP. Vigabatrin in the treatment of infantile spasms in tuberous sclerosis: literature review. *J Child Neurol* 1999; 14: 71-74
- <sup>30.</sup> Vanhatalo S, Nousiainen I, Eriksson K et al. Visual field constriction in 91 Finnish children treated with vigabatrin. *Epilepsia* 2002; 43: 748-756
- <sup>31.</sup> Nabbout R, Melki I, Gerbaka B et al. Infantile spasms in Down syndrome: good response to a short course of vigabatrin. *Epilepsia* 2001; 42: 1580-1583
- <sup>32.</sup> Debus O, Kohring J, Fiedler B et al. Add-on treatment with pyridoxine and sulthiame in 12 infants with West syndrome: an open clinical study. *Seizure* 2002; 11: 381
- <sup>33.</sup> Ormrod D, McClellan K. Topiramate: a review of its use in childhood epilepsy. *Paediatr Drugs* 2001; 3: 293-319
- <sup>34.</sup> Mikati MA, Lepejian GA, Holmes GL. Medical treatment of patients with infantile spasms. *Clin Neuropharmacol* 2002; 25: 61-70
- <sup>35.</sup> Kossoff EH, Pyzik PL, McGrogan JR et al. Efficacy of ketogenic diet for infantile spasms. *Pediatrics* 2002; 109: 780-783

Korrespondenzadresse:  
 Dr. med. Gabriele Wohlrab  
 Universitäts-Kinderspital Zürich  
 Neurophysiologische Abteilung  
 Steinwiesstr. 75  
 CH 8032 Zürich  
 Tel. 0041 1 266 77 01  
 Fax 0041 1 266 75 61  
 gabriele.wohrlab@kispi.unizh.ch



Adrian M. Siegel, Neurologische Klinik,  
Universitätsspital Zürich

### Zusammenfassung

Dank den modernen bildgebenden Verfahren und insbesondere dank der zur Lokalisation eines epileptogenen Herdes verwendeten intrakraniellen (invasiven) Elektroden, können heutzutage immer mehr Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie einem epilepsiechirurgischen Eingriff zugeführt werden. Waren die früheren Resultate eher ernüchternd, so finden sich heute sehr gute Resultate mit Anfallsfreiheit bei 60% bis 70% der Patienten. Das Syndrom der mesialen Temporallappenepilepsie ist am besten epilepsiechirurgisch angebar, doch zeigten kürzliche Studien, dass auch extratemporale Epilepsien immer häufiger mit guten Resultaten operiert werden können.

### Summary: Operative treatment of epilepsies

Thanks to today's modern imaging examination techniques, and especially thanks to the common use of intracranial electrodes for the localization of seizure foci, more and more patients with partial epilepsy can be treated microsurgically. The results of such neurosurgical therapies are very good, particularly with mesial temporal lobe epilepsy. In recent years, good results (60% to 70% seizure freedom) have also been achieved in extratemporal epilepsy surgery, so that such procedures can now be recommended for carefully selected patients.

*Epileptologie 2003; 20: 31 - 38*

In der Behandlung von pharmakoresistenten Epilepsien stellt die Epilepsiechirurgie heutzutage eine etablierte Therapieoption dar. Bevor jedoch ein Patient einem epilepsiechirurgischen Eingriff zugeführt werden kann, gilt es abzuklären, ob er hierfür qualifiziert. Dabei gelten nach wie vor die von Walker 1974 aufgestellten Kriterien <sup>[1]</sup>:

- 1 Es sollte eine fortschreitende neurologische Erkrankung (z.B. Multiple Sklerose, maligner Tumor, zerebrale Vaskulitis) ausgeschlossen werden. Somit dürfen Resektionen von malignen Hirntumoren, obwohl sie sich gelegentlich mit epileptischen Anfällen manifestieren können, nicht als epilepsiechirurgische Eingriffe (so genannte Epilepsiechirurgie **sensu strictu**) verstanden werden, sondern müssen als Tumorchirurgie bezeichnet werden.
- 2 Die Pharmakoresistenz muss nachgewiesen werden. Dabei ist es wichtig, dass die Antiepileptika bis zu ei-

ner „subjektiven Intoxikationsgrenze“ hochdosiert wurden. Zudem muss die Behandlung neben mindestens zwei Monotherapien auch verschiedene Kombinationstherapien beinhaltet haben.

- 3 Die Erkrankungsdauer soll mindestens 1 bis 2 Jahre gedauert haben, wobei Ausnahmen hierbei aber möglich sind (z.B. gutartiger Tumor als Ursache der Epilepsie).
- 4 Die Anfälle müssen eine signifikante Beeinträchtigung im Alltag des Patienten darstellen. So sollte z.B. die Indikation für einen epilepsiechirurgischen Eingriff bei einer Epilepsie, welche nur mit sensiblen Anfällen einhergeht, sehr zurückhaltend gestellt werden.
- 5 Der Patient sollte für die erforderlichen prächirurgischen Abklärungen (siehe auch den Artikel von Frau PD Dr. Seeck) motiviert sein. Daneben muss er sich bewusst sein, dass er meistens auch nach einer Operation Antiepileptika einnehmen muss.
- 6 Ein Intelligenzquotient von weniger als 70 weist auf eine diffuse Hirnschädigung hin. Bei diesen Patienten sind die Erfolgsquoten deshalb geringer, weshalb die Indikation zu einem epilepsiechirurgischen Eingriff sehr vorsichtig gestellt werden muss.
- 7 Psychiatrische Erkrankungen gelten als Kontraindikation für eine Epilepsiechirurgie.

Falls ein Patient nach den erfolgten prächirurgischen Abklärungen immer noch als Epilepsiechirurgiekandidat betrachtet wird und die obgenannten Kriterien nach Walker erfüllt sind, gilt es, den optimalsten neurochirurgischen Eingriff zu bestimmen. Dies erfolgt üblicherweise in einer interdisziplinären Besprechung mit Epileptologen, Neuropsychologen, Psychiatern und Neurochirurgen.

Epilepsiechirurgische Eingriffe werden generell aufgrund der Operationsindikation, den zugrunde liegenden pathologischen oder radiologischen Befunden, der Operationsmethode und des Resektionsausmasses in folgende Kategorien unterteilt:

- die Operationen können aufgrund ihrer Indikation als kausal oder palliativ eingeteilt werden. Kausale Operationen (z.B. vordere 2/3-Temporallappenresektion; Resektion eines Kavernomes) beabsichtigen die Entfernung des epileptogenen Herdes, so dass ein anfallsfreies Operationsergebnis erzielt werden kann. Palliative Eingriffe (z.B. Kallosotomie) hingegen bezwecken nicht die Entfernung des anfallgenerierenden Substrates, sondern die Unterbrechung von für die Anfallsausbreitung wichtigen Fasersystemen, oder die Entfernung von sekundären epileptogenen Schrittmachern. Bei diesen Eingriffen ist das Operati-

onsergebnis der Indikation entsprechend nicht so gut wie bei kausalen Operationen.

- die Indikation kann aufgrund von pathologischen oder radiologischen Befunden auch in läsionelle und nicht-läsionelle Operationen unterteilt werden. Während bei den läsionellen Eingriffen eine radiologisch nachweisbare Struktur (z.B. Tumore, Kavernome) entfernt wird (so genannte Läsionektomie), werden bei den nicht-läsionellen Operationen Patienten mit normalem MRI behandelt. Diese zweite Patientengruppe ist häufig schwierig zu therapieren und die Operationsergebnisse sind nicht so gut wie bei Läsionektomien.
- Weiter können epilepsiechirurgische Eingriffe in resektive und nicht-resektive (diskonnektive) Operationen unterteilt werden. Bei resektiven Operationen wird Hirngewebe entfernt (z.B. bei Läsionektomien oder bei der Amygdala-Hippokampektomie). Nicht-resektive (diskonnektive) Operationen beinhalten Kallosotomien und multiple subpiale Transektion. Die Implantation eines Vagusnerv-Stimulators stellt ebenfalls einen nicht-resektiven Eingriff dar.
- Abschliessend werden Operationen nach dem Ausmass der Resektion und nach der Operationsmethodik unterteilt: Zum einen gibt es die Operationen, bei denen die Resektion streng auf das epileptogene Areal beschränkt ist (z.B. individuell angepasste frontale Kortektomie). Zum anderen gibt es die ausgedehnteren, standardisierten Resektionen wie z.B. die vordere 2/3-Temporallappenresektion, deren Ausmass unabhängig vom epileptogenen Herd ist. Selbstverständlich versucht man heutzutage die Resektion so klein wie möglich zu halten, doch bedeutet dies auch, dass einige Patienten einer Reoperation bedürfen.

Die häufigsten epilepsiechirurgischen Eingriffe werden im Folgenden besprochen.

### Temporallappenresektion

Die Entfernung des Temporallappens ist die häufigste und erfolgreichste Operation zur Epilepsiebehandlung. Über die Jahrzehnte haben sich zwei Operationsmethoden entwickelt: Zum einen die standardisierte vordere 2/3-Temporallappenresektion und zum anderen die individuell angepasste temporale Kortektomie. Die häufigste Methode ist die standardisierte vordere 2/3-Temporallappenresektion, welche aber schwierig zu definieren ist, da die angewandte Technik von Zentrum zu Zentrum unterschiedlich ist. Einige Neurochirurgen bevorzugen die en bloc-Resektion des Temporallappens nach Falconer, bei der in Abhängigkeit von der Operationsseite (kleinere Resektion auf der sprachdominanten Seite) der Temporallappen bis 4.5-6.5 cm hinter dem Temporalpol entfernt wird. Dabei können die Amygdala und der Hippokampus partiell oder sogar vollständig mitreseziert werden<sup>[2,3]</sup> (Abbildung 1). In anderen Zentren hingegen wird die Temporallappenresektion individuell aufgrund intraoperativer elektrokortiko-

grafischer Befunde angepasst<sup>[4,5]</sup>. Die Operationsergebnisse bei Temporallappenresektionen zeigen postoperativ eine Anfallsfreiheit bei bis zu 80% der Patienten<sup>[6,7,8]</sup>. Bei bis zu 30% der Patienten mit neokortikaler temporärer Läsion kann das Operationsergebnis durch das gleichzeitige Vorliegen einer Hippokampussklerose beeinträchtigt sein („dual pathology“)<sup>[9,10]</sup>.

Schwere Komplikationen bei der standardisierten vorderen 2/3-Temporallappenresektion sind selten. Die häufigsten Komplikationen umfassen Quadrantenanopsie (bei >50% der Patienten), hemianopische Gesichtsfelddefizite (bei 2% bis 4%), transiente bzw. permanente Hemiparese (bei 4% bzw. 12%), Infektionen (Meningitis, Abszess) und epidurale Hämatome (je <0.5%), transiente Paresen des Okkulomotorius oder Trochlearis (je <0.1%), transiente (meist während 4 bis 7 Tagen) Anomie (bei > 20%), permanente Dysphasie (bei 1% bis 3%), globale Gedächtnisdefizite (bei 1%), transiente Psychosen oder Depressionen (bei 2% bis 20%)<sup>[11,12]</sup>. Die Mortalität der standardisierten vorderen 2/3-Temporallappenresektion ist geringer als 1%<sup>[11,12]</sup>.

### Selektive Amygdala-Hippokampektomie

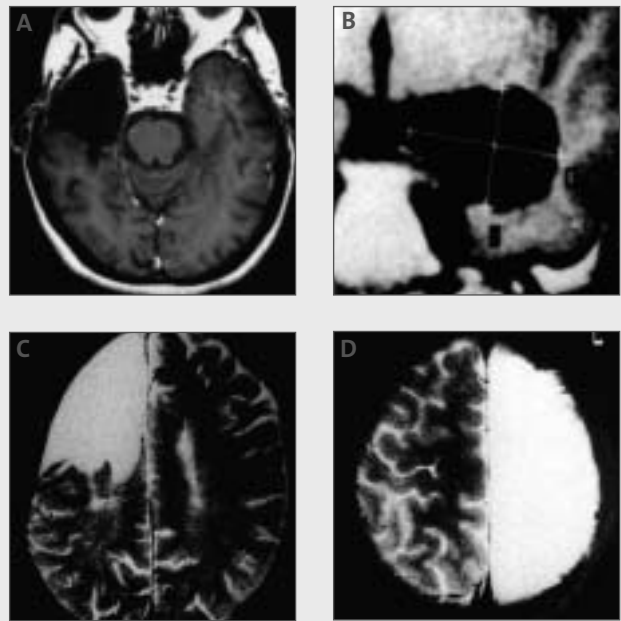
Bei der mesialen Temporallappenepilepsie, der häufigsten Form fokaler Epilepsien, zeigten elektrophysiologische Studien mit Tiefenelektroden, dass sich die ikhtualen Entladungen vor allem im Hippokampus, aber auch im Parahippokampus und in der Amygdala finden. Dies impliziert natürlich, dass die Entfernung dieser Strukturen zu einer postoperativen Anfallsfreiheit führen sollte. Die ersten selektiven Resektionen dieser mesialen Strukturen gehen auf den Brasilianer Paolo Niemeyer, der 1958 über einen trans-kortikalen Zugang zu den mesialen Strukturen berichtete, zurück<sup>[13]</sup>. Obwohl Niemeyers Resultate viel versprechend waren, wurde diese elegante Operationsmethode beinahe vergessen. Im Jahre 1975 entwickelte dann Gazi Yasargil in Zürich die selektive Amygdala-Hippokampektomie mittels eines trans-Sylvischen Zuganges. Die prächirurgische Epilepsiediagnostik wurde anfänglich vom damaligen Epileptologen Christoph Bernoulli, und später von dessen Schüler Heinz-Gregor Wieser durchgeführt<sup>[14]</sup> (Abbildung 1). Bei diesem Eingriff wird nach initialer Entfernung der Amygdala der vordere Anteil des Hippokampus und ein Teil des Parahippokampus entfernt<sup>[15]</sup>. Zudem werden bei diesem Eingriff die wichtigsten Afferenzenstrukturen wie das entorhinale Areal, der Fasciculus uncinatus und die vordere Kommissur unterbrochen<sup>[15]</sup>. In einer retrospektiven Studie mit 369 Patienten mit selektiver Amygdala-Hippokampektomie und mit einer postoperativen Nachbeobachtungszeit von mindestens 12 Monaten (Durchschnitt: 85.2 Monate) waren 67% anfallsfrei oder hatten nur noch Auren; 11% hatten nicht mehr als 1 bis 2 Anfälle pro Jahr, 15% zeigten eine Reduktion der Anfallshäufigkeit von mindestens 90%, und 8% hatten keine wesentliche Verbesse-

nung<sup>[16]</sup>. Ähnliche Resultate fanden sich in anderen Studien, bei denen verschiedene Techniken der Amygdala-Hippokampektomie untersucht wurden. Prädiktoren für ein gutes Operationsergebnis war der Nachweis einer strukturellen Läsion (insbesondere auch eine schwere Hippokampussklerose), anamnestisch Fieberkrämpfe, und eine ausgedehnte Resektion des Hippokampus und vor allem des Parahippokampus. Daneben gingen eine kurze Anfallsdauer, das Fehlen von kontralateralen epileptogenen Herden, und bei kontralateraler Propagation eine späte Überleitungszeit auf die Gegenseite mit einem guten Operationsergebnis einher<sup>[17,15,18]</sup>.

## Extratemporale Resektionen

Im Gegensatz zu der häufig durchgeführten standardisierten vorderen 2/3-Temporallappenresektion (siehe oben) wird heutzutage eine totale Entfernung des Frontal-, Parietal-, oder Okzipitallappens kaum durchgeführt (Abbildung 1). Die gegenwärtigen extratemporalen epilepsiechirurgischen Eingriffe beinhalten vorwiegend partielle Kortektomien, welche sich auf den epileptogenen Herd beschränken<sup>[19]</sup>.

In einer chirurgischen Serie von 75 Patienten mit Frontallappenepilepsie waren postoperativ 64% anfallsfrei, 12% hatten nur noch selten Anfälle (maximal 1 bis 2 Anfälle / Jahr), 16% zeigten eine nennenswerte Verbesserung der Anfallssituation, und 12% hatten keine wesentliche Reduktion der Anfallshäufigkeit<sup>[20]</sup>. Die 26 Patienten, die einen Tumor hatten (nur 2 mit malignem Tumor), hatten das beste Operationsergebnis (81% anfallsfrei). Im Gegensatz dazu zeigten nur 50% der Patienten ohne Läsion einen anfallsfreien postoperativen Verlauf. Ähnliche Resultate wurden von anderen Zentren berichtet. Bei 39 Patienten mit Parietallappenepilepsie waren 52% postoperativ anfallsfrei und 30% der Patienten hatten eine Reduktion der Anfallsfrequenz von mehr als 90%<sup>[21]</sup>. An Komplikationen operativer Therapien von Parietallappenepilepsien sind aufzuführen: transiente sensomotorische Defizite, ein leichtes aphasisches Syndrom (bei 20% der Patienten), permanent sensomotorische Defizite (bei 12%), und Verschlechterung vorbestehender sensibler Defizite (bei 15%)<sup>[22,23]</sup>. Seltene Komplikationen nach Parietallappenchirurgie sind transiente untere Gesichtsfelddefizite, Rechts-Links-Desorientierung und ein partielles Gerstmann-Syndrom<sup>[22,23]</sup>. Bei 30 Patienten mit chirurgisch behandelter Okzipitallappenepilepsie zeigten 71% postoperativ keine Anfälle mehr und bei 18% fand sich eine Reduktion der Anfallsfrequenz von mehr als 90%<sup>[21]</sup>. Gesichtsfelddefekte waren die häufigste Komplikation nach Okzipitallappenchirurgie<sup>[24]</sup>. Homonyme Hemianopsie fand sich bei 76% der Patienten, wobei über zwei Drittel dieser Patienten bereits präoperativ einen partiellen Gesichtsfeldausfall hatten<sup>[24]</sup>.



**Abbildung 1. Verschiedene epilepsiechirurgische Eingriffe:** (A) Temporallappenresektion, (B) selektive Amygdala-Hippokampektomie, (C) Frontallappenresektion, (D) anatomische Hemispärektomie.

Im Vergleich zu Patienten ohne nachweisbare strukturelle Läsion, zeigten Patienten mit morphologischen Abnormalitäten eine grössere Wahrscheinlichkeit, postoperativ anfallsfrei zu werden, insbesondere wenn die Läsionektomie gleichzeitig die Resektion des umgebenden Gewebes umfasste<sup>[25,26]</sup>. Epilepsiechirurgische Eingriffe bei Patienten mit normalem MRI, also bei so genannten nicht-läsionellen Epilepsien, können aber ebenfalls zu guten Operationsergebnissen führen. So konnten wir in einer eigenen Studie zeigen, dass 20 von 25 Patienten mit nicht-läsioneller neokortikaler, vorwiegend extratemporaler Epilepsie entweder anfallsfrei wurden oder nur noch selten Anfälle hatten<sup>[27]</sup>.

## Kallosotomie

Die Balkendurchtrennung (Kallosotomie) ist wahrscheinlich das beste Beispiel eines palliativen epilepsiechirurgischen Eingriffes. Die Kallosotomie beabsichtigt, die Fasersysteme zu unterbrechen, welche für die Anfallsausbreitung oder die interhemisphärische Synchronisation notwendig sind<sup>[28]</sup>. Van Wagenen machte in den 30-er Jahren die Beobachtung, dass sich bei Epilepsiepatienten mit einem Schlaganfall im Bereich des Balkens die Epilepsie verbessert. Daraufhin durchtrennten er und Herren 1939 bei den ersten Patienten gezielt das Corpus callosum<sup>[29]</sup>. In den frühen 60-er Jahren berichtete dann Bogen über eine kleine Serie von Patienten und fand ansprechende Resultate<sup>[30,31]</sup>. Luessenhop fand ebenfalls gute Resultate bei drei von vier Kindern<sup>[32,33]</sup>. Im Jahre 1971 wählte dann Wilson die Kallosotomie als

Alternativbehandlung zur Hemisphärektomie bei einem neun Jahre alten Knaben mit infantiler Hemiplegie. Später veröffentlichte Wilson seine positiven Resultate bei 20 Patienten, was zu einer weiteren Verbreitung dieser Operationstechnik führte [34,35]. Die Balkendurchtrennung kann entweder auf eine Hälfte (vordere oder hintere), oder die vorderen zwei Drittel begrenzt werden; in schweren Fällen wurde aber auch der ganze Balken durchtrennt. Diese totale Kallosotomie wird heutzutage aber selten durchgeführt (entweder in einem Schritt oder in zwei Schritten), um Komplikationen wie Mutismus, Apraxie oder Frontallappendysfunktion zu vermeiden [36,37]. Bei den frühen Kallosotomien wurden neben dem Balken auch andere Strukturen durchtrennt: so wurden die für die interhemisphärische Anfallsausbreitung wichtigen Strukturen wie die vordere Kommissur, der Fornix und die hintere Hippokampuskommissur durchtrennt [36,37]. Die Indikation dieses palliativen Eingriffes umfasst die infantile Hemiplegie, das Lennox-Gastaut Syndrom, die Rasmussen-Enzephalitis und multifokal bilaterale Epilepsien [38,39,36,37,40]. Bezüglich den Anfallsformen, profitieren vor allem Status epilepticus und "drop attacks" von der Balkendurchtrennung. Unsere eigene Studie an 104 Patienten, die am Dartmouth-Hitchcock Medical Center, New Hampshire, USA, eine Kallosotomie hatten, zeigte, dass 66% der Patienten mit einem präoperativen Status epilepticus und 52% der Patienten mit "drop attacks" nach der Operation keine solchen Anfallstypen mehr hatten [36,37]. An Komplikationen bei der Kallosotomie finden sich ein akutes Diskonnektionssyndrom, welches meist einige Tage bis Wochen dauert (bei 90% der Patienten), ein sensibles Diskonnektionssyndrom (bei >90%), das bekannte aber insgesamt seltene Bild des „split brain“ (bei 30% vorübergehend und bei 3% permanent), eine Parese oder Apraxie des linken Armes oder Beines (bei ca. 15%) Schreibstörungen und/oder Mutismus (bei 6% bis 15%), und kognitive Defizite (bei ca. 10%) [11].

## Hemisphärektomie und multilobäre Resektionen

Eine weitere therapeutische Option bei Patienten mit schwerster pharmakoresistenter Epilepsie sind die ausgedehnte, multilobäre Resektion oder die Hemisphärektomie. Bei der Letzteren wird die Hemisphäre entweder anatomisch entfernt oder sie wird durch Diskonnektion funktionell ausgeschaltet. Bei der anatomischen Hemisphärektomie wird eine komplette hemisphärische Kortektomie mit oder ohne Entfernung der Basalganglien mit Schonung des Hypothalamus und des Diencephalons durchgeführt [41,42,43] (Abbildung 1). Die anatomische Hemisphärektomie wird sowohl als Operation in einer Sitzung als auch als mehrsitziger Eingriff durchgeführt [44]. Nachdem aber die superfizielle zerebrale Hämosiderose als schwere Spätfolge der anatomischen Hemisphärektomie erkannt wurde, entwickelte man andere Techniken (Tabelle 1) [45,46,47,48,44,49,43,50].

Tabelle 1. Verschiedene Techniken der Hemisphärektomie (modifiziert von Ref. 43)

anatomische Hemisphärektomie [41]
modifizierte Hemisphärektomie [45]
funktionelle Hemisphärektomie [44]
Hemidekortikation [47]
Hemikortikektomie [50]
Hemisphärotomie [46]
Peri-insuläre Hemisphärotomie [49]

Gegenwärtig werden porenzephalische Zysten und Hemimegalenzephalien, ausgedehnte kortikale Dysplasien, Rasmussen-Enzephalitis und die Sturge Weber-Erkrankung als Indikationen für multilobäre Resektionen und Hemisphärektomien betrachtet. Zudem wird die Hemisphärektomie fast ausschliesslich nur bei Patienten mit bereits vorbestehenden neurologischen Defiziten wie Hemiplegie durchgeführt. Bei diesem Patientengut kann eine Anfallsfreiheit bei bis zu 90% bis 95% der Patienten erreicht werden [43,51,50]. In einer Studie mit 68 Patienten mit Hemisphärektomien waren 80% der Patienten postoperativ anfallsfrei (davon brauchten mehr als die Hälfte keine Antiepileptika mehr) und 14% zeigten eine signifikante Reduktion der Anfallshäufigkeit von mehr als 90%. Trotz dieser exzellenten Resultate sollte die Indikation zu dieser erheblichen resektiven Operationsmethode vorsichtig gestellt werden, und selbstverständlich muss präoperativ eine sorgfältige Abklärung durchgeführt werden, um das Risiko postoperativer Defizite zu verringern (z.B. Zunahme einer Hemiplegie).

## Multiple subpiaie Transektion

Die multiple subpiaie Transektion (MST) ist eine relativ neue palliative Operationstechnik, welche zur Behandlung von pharmakoresistenten Epilepsien mit Anfallsursprung in funktionell hochwertigem Kortex eingeführt wurde [52,53]. Die Technik der MST erfordert ein spezielles Messer, welches die für die Anfallsausbreitung verantwortlichen tangentialen intrakortikalen Fasern unterbricht, während die vertikalen Afferenzen und Efferenzen, die für wichtige kortikale Funktionen verantwortlich sind, nicht geschädigt werden [52]. MST kann man auch mit einer kortikalen Resektion kombinieren. In einer Studie mit 100 Patienten mit MST waren 48% postoperativ anfallsfrei, 13% hatten nur 1-2 Anfälle pro Jahr, 20% zeigten eine nennenswerte Verbesserung ihrer Anfallshäufigkeit und bei 19% zeitigte der Eingriff keinen Erfolg. Andere Studien zeigten ähnliche Resultate [54,53,55]. Bei 16 Patienten mit Landau-Kleffner-Syndrom, die eine kombinierte MST und resektive Operation hatten, wurden 75% anfallsfrei und 44% hatten postoperativ eine altersentsprechende Sprachentwicklung [53]. Prädiktoren für ein gutes Operationsergebnis war die Diagnose eines Landau-Kleffner-Syndromes

und die Kombination einer MST mit einer gleichzeitigen partiellen kortikalen Resektion<sup>[56,57]</sup>. In einer Serie von 97 Patienten fanden sich in 4% Komplikationen wie Basalganglienblutung bei einem Patienten, ein hämorrhagischer Infarkt mit Dysphasia bei einem anderen Patienten, Infarkt in der Präzentralregion bei einem dritten Patienten und Fusslähmung bei einem weiteren Patienten. Transiente Komplikationen traten bei 7% der Patienten auf und beinhalteten leichte kontralaterale Schwäche bei 5 Patienten, kortikale Gefühlstörung bei einem Patienten und Dyslexie bei einem weiteren Patienten<sup>[58]</sup>.

### Vagusnerv-Stimulator (VNS)

Das Rational der Stimulation des Vagusnerves zur palliativen Epilepsiebehandlung liegt in Tierexperimenten, wo nachgewiesen werden konnte, dass eine Stimulation des Vagusnerves epileptische Entladungen positiv beeinflussen kann. Elektrische Impulse werden in einem Stimulator, ähnlich einem Herzschrittmacher, generiert. Dieser Stimulator wird unter die Haut im Bereich der Klavikula implantiert und die Reiz abgebende Elektrode wird direkt an den Vagusnerv gelegt<sup>[59]</sup>. Der VNS ist vor allem bei Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie indiziert, die nicht einem resektiven Eingriff unterzogen werden können. Eine grosse multizentrische Studie zeigte auf, dass 37-43% der Patienten eine Reduktion der Anfallshäufigkeit von mehr als 50% hatten<sup>[60,61,59]</sup>. VNS scheint zudem bei Patienten mit vorgängiger Kallosotomie effektiv zu sein. Komplikationen von implantierten VNS beinhalten Störungen der Stimme, vermehrtes Husten, Parästhesien, Dyspnoe, Dyspepsie und Laryngismus<sup>[62,63]</sup>.

### Gamma Knife-Radiochirurgie

Stereotaktische Radiochirurgie wurde während der letzten 40 Jahre zur Behandlung von vaskulären Malformationen eingesetzt. In den letzten Jahren wurde die Radiochirurgie dann auch bei der Behandlung von pharmakoresistenten Epilepsien, insbesondere beim Syndrom der mesialen Temporallappenepilepsie (MTLE), verwendet. Beim MTLE wird eine fokussierte Bestrahlungsdosis auf die mesialen Strukturen gerichtet. In einer kürzlichen Studie wurden 25 Patienten mittels Radiochirurgie statt resektiver Amygdala-Hippokampektomie behandelt<sup>[64]</sup>. Von den 16 Patienten mit ausreichender postoperativer Nachbeobachtungsdauer wurden 13 (81%) anfallsfrei. Während das Gamma Knife in der Zukunft eine gewisse Rolle bei der Behandlung von MTLE spielen mag, ist sein Einsatz in der extratemporalen Epilepsie sehr unklar. Heutzutage hat das Gamma Knife wahrscheinlich seine Hauptberechtigung bei der Behandlung von hypothalamischen Hamartomen, bei denen die postoperativen Resultate mit 80% Anfallsfrei-

heit sehr vielversprechend sind<sup>[64]</sup>. Während der Vorteil der Gamma Knife-Behandlung - keine Kraniotomie - offensichtlich ist, liegt ein Problem dieser radiochirurgischen Therapie darin, dass sich die Reduktion der Anfallshäufigkeit erst nach mehreren Monaten (bis zu einem Jahr) einstellt. Dies macht es natürlich dem behandelnden Arzt schwierig, eine Behandlung anzubieten, bei welcher der Patient keinen sofortigen Effekt sieht.

### Schlussfolgerung

Die heutigen modernen Untersuchungstechniken erlauben es immer häufiger, das anfallsgenerierende Substrat zu definieren (Bildgebung, invasives EEG mittels intrakranieller Elektroden). Bei diesen Patienten kann bei fehlendem Ansprechen auf die antiepileptische Medikation eine Operation in Erwägung gezogen werden. Was früher nur in Ausnahmefällen gemacht wurde, zählt heute zur Routine an jedem führenden auf Epilepsie spezialisierten Zentrum. Die guten Operationsergebnisse mit einer durchschnittlichen Anfallsfreiheit bis zu 60% bis 70% der Patienten (bei gewissen Operationsarten bis zu 90%) zeigen auf, dass die Epilepsiechirurgie eine valable Therapieoption bei pharmakoresistenten Epilepsien ist.

### Referenzen

- <sup>1</sup> Walker AE. *Surgery for epilepsy*. In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*, vol 15. Amsterdam: North-Holland Publ Co, 1974: 739-757
- <sup>2</sup> Crandall PH. *Cortical resections*. In: Engel J Jr (ed.): *Surgical Treatment of the Epilepsies*. New York: Raven Press, 1987: 377-404
- <sup>3</sup> Falconer MA. *Anterior temporal lobectomy for epilepsy*. In: Logue V (ed): *Operative Surgery, Neurosurgery*, vol. 14, London: Butterworths, 1971: 142-149
- <sup>4</sup> Tsai ML, Chatrian GE, Pauri F et al. *Electrocorticography in patients with medically intractable temporal-lobe seizures. 1. Quantification of epileptiform discharges prior to resective surgery*. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1993; 87: 10-24
- <sup>5</sup> Tsai ML, Chatrian GE, Holubkov AL et al. *Electrocorticography in patients with medically intractable temporal-lobe seizures. 2. Quantification of epileptiform discharges following successive stages of resective surgery*. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1993; 87: 25-37
- <sup>6</sup> Engel J Jr. *Outcome with respect to epileptic seizures*. In Engel J Jr (ed): *Surgical Treatment of the Epilepsies*. New York: Raven Press, 1987: 553-571

7. Jensen I. Temporal lobe surgery around the world: results, complications, and mortality. *Acta Neurol Scand* 1975; 52:354-373
8. Jensen I. Temporal lobe epilepsy: etiological factors and surgical results. *Acta Neurol Scand* 1976; 53: 103-118
9. Lévesque MF, Nakasato N, Vinters HV, Babb TL. Surgical treatment of limbic epilepsy associated with extrahippocampal lesions: the problem of dual pathology. *J Neurosurg* 1991; 75:364-370
10. Li LM, Cendes F, Andermann F et al. Surgical outcome in patients with epilepsy and dual pathology. *Brain* 1999; 122: 799-805
11. Pilcher WH, Rusynack WG. Complications of epilepsy surgery. In: Silbergeld DL, Ojeman GA (eds): *Epilepsy Surgery, Neurosurgery Clinics of North America*, Philadelphia: W.B.Saunders Company, 1993: 311-325
12. Pilcher WH, Roberts DW, Flanigin HHF et al. Complications of epilepsy surgery. In: Engel J Jr (ed.): *Surgical Treatment of the Epilepsies*, 2nd ed. New York: Raven Press, 1993: 565-581
13. Niemeyer P. The transventricular amygdalohippocampectomy in temporal Lobe Epilepsy. In: Baldwin M, Baily P (eds): *Temporal lobe epilepsy*. Charles C Thomas, Springfield, Ill, 1958: 461-482
14. Wieser HG, Yasargil MG. Selective amygdalohippocampectomy as a surgical treatment of mesiobasal limbic epilepsy. *Surg Neurol* 1982; 17: 445-457
15. Siegel AM, Wieser HG, Wichmann W, Yasargil MG. Relationship between MR-imaged total amount of tissue removed, resection scores of specific mediobasal limbic subcompartments and clinical outcome following selective amygdalohippocampectomy. *Epilepsy Res* 1990; 6: 56-65
16. Wieser HG, Ortega M. Kommentar zum "Vorschlag für eine neue Outcome-Klassifikation betreffend epileptische Anfälle nach Epilepsichirurgie" der Internationalen Liga gegen Epilepsie und Beispiel für deren Anwendung anhand der Zürcher Amygdala-Hippokampektomie-Serie. *Akt Neurol* 2001; 29:138-144
17. Siegel AM, Wieser HG. Comparative pre- and postoperative interictal scalp EEG examinations in patients with selective amygdalohippocampectomy. *J Epilepsy* 1989; 2: 65-72
18. Wieser HG, Siegel AM. Analysis of Foramen ovale electrodes recorded seizures: correlation with outcome following amygdalohippocampectomy. *Epilepsia* 1991; 32: 838-850
19. Rasmussen T. Cortical resection in the treatment of focal epilepsy. In: Purpura DP, Penry JK, Walter RD (eds.): *Neurosurgical Management of the Epilepsies*. Adv Neurol, vol. 8. New York: Raven Press, 1975: 139-154
20. Schramm J, Kral T, Blümcke I, Elger CE. Surgery of neocortical temporal and frontal epilepsy. In: Williamson PD, Siegel AM, Roberts DW, Thadani VM, Gazzaniga MS (eds) *Neocortical Epilepsy*. Advances in Neurology, vol. 84. New York: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000: 595-604
21. Olivier A, Bolding W. Surgery of parietal and occipital lobe epilepsy. In: Williamson PD, Siegel AM, Roberts DW, Thadani VM, Gazzaniga MS (eds): *Neocortical Epilepsy*. Advances in Neurology, vol. 84. New York: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000: 533-576
22. Salanova V, Andermann F, Rasmussen T et al. Parietal lobe epilepsy. Clinical manifestations and outcome in 82 patients treated surgically between 1929 and 1988. *Brain* 1995; 118:607-627
23. Salanova V, Andermann F, Rasmussen T et al. Tumoural parietal lobe epilepsy. Clinical manifestations and outcome in 34 patients treated between 1934 and 1988. *Brain* 1995; 118:1289-1304
24. Salanova V, Andermann F, Olivier A et al. Occipital lobe epilepsy: electroclinical manifestations, electrocortigraphy, cortical stimulation and outcome in 42 patients treated between 1930 and 1991. Surgery of occipital lobe epilepsy. *Brain* 1992; 115:1655-1680
25. Cascino GD, Sharbrough FW, Trenerry MR et al. Extratemporal cortical resections and lesionectomies for partial epilepsy: complications of surgical treatment. *Epilepsia* 1994; 35: 1085-1090
26. Siegel AM, Roberts DW, Harbaugh RI, Williamson PD. Pure lesionectomy versus tailored epilepsy surgery in treatment of cavernous angioma presenting with epilepsy. *Neurosurg Rev* 2000; 23:80-83
27. Siegel AM, Jobst BC, Thadani VM et al. Medically intractable, localization-related epilepsy with normal MRI: presurgical evaluation and surgical outcome in 43 patients. *Epilepsia* 2001; 42: 883-888
28. Bogen JE. Some historical aspects of callosotomy for epilepsy. In: Reeves A, Roberts DW (eds): *Epilepsy and the Corpus callosum*. New York, London: 2nd ed. Plenum Press, 1995: 107-122
29. Van Wagenen WP, Herren RY. Surgical division of commissural pathways in the corpus callosum. Relation to spread of an epileptic attack. *Arch Neurol Psychiatr* 1940; 44: 740-759

- <sup>30.</sup> Bogen JE, Vogel PJ. Cerebral commissurotomy in man: preliminary case report. *Bull Los Angeles Neurol Soc* 1962; 27:169-172
- <sup>31.</sup> Bogen JE, Fisher ED, Vogel PJ. Cerebral commissurotomy: a second case report. *JAMA* 1965; 194:1328-1329
- <sup>32.</sup> Luessenhop AJ. Interhemispheric commissurotomy: (the split brain operation) as an alternative to hemispherectomy for control of intractable seizures. *Am Surg* 1970; 36:265-268
- <sup>33.</sup> Luessenhop AJ, dela Cruz TC, Fenichel GM. Surgical disconnection of the cerebral hemispheres for intractable seizures. *JAMA* 1970; 213:1630-1636
- <sup>34.</sup> Wilson DH, Culver C, Waddington M, Gazzaniga M. Disconnection of the cerebral hemispheres: an alternative to hemispherectomy for the control of intractable seizures. *Neurology* 1975; 25:1149-1153.
- <sup>35.</sup> Wilson DH, Reeves AG, Gazzaniga MS. "Central" commissurotomy for intractable generalized epilepsy: series two. *Neurology* 1982; 32:687-697.
- <sup>36.</sup> Roberts DW, Siegel AM. Corpus callosotomy. In: Lüders HO, Comair Y (eds): *Epilepsy Surgery*, 2nd ed. New York: Lippincott, Williams & Wilkins, 2001
- <sup>37.</sup> Roberts DW, Siegel AM. Section of the corpus callosum for epilepsy. In: Schmidek HH (ed): *Operative Neurosurgical Techniques*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001
- <sup>38.</sup> Gates JR, Leppik IE, Yap J, Gumnit RJ. Corpus callosotomy: clinical and electroencephalographic effects. *Epilepsia* 1984; 25: 308-316
- <sup>39.</sup> Gates JR, De Paola L. Corpus callosum section. In: Shorvon S, Dreifuss F, Fish D, Thomas D (eds.): *The Treatment of Epilepsy*. Oxford: Marston Book Services Ltd, 1996: 722-738
- <sup>40.</sup> Spencer DD, Spencer SS. Corpus callosotomy in the treatment of medically intractable secondarily generalized seizures of children. *Cleve Clin J Med* 1989; 56: S69-S78
- <sup>41.</sup> Krynauw RA. Infantile hemiplegia treated by removing one cerebral hemisphere. *JNNP* 1950; 13: 243-267
- <sup>42.</sup> McKenzie KG. The present status of a patient who had the right cerebral hemisphere removed. *Proc Amer Med Ass Chicago* 1938; 111:168
- <sup>43.</sup> Villemure JG. Hemispherectomy. In: Shorvon S, Dreifuss F, Fish D, Thomas D (eds): *The Treatment of Epilepsy*. Oxford: Marston Book Services Ltd, 1996: 713-721
- <sup>44.</sup> Rasmussen T. Hemispherectomy for seizures revisited. *Can J Neurol Sci* 1983; 10: 71-78
- <sup>45.</sup> Adams CBT. Hemispherectomy - a modification. *JNNP* 1983; 46: 617-619
- <sup>46.</sup> Delalande O, Pinard JM, Basdevant C et al. Hemispherotomy: a new procedure for central disconnection. *Epilepsia* 1992; 33S3: 99-100
- <sup>47.</sup> Ignelzi RJ, Bucy PC. Cerebral hemidecortication in the treatment of infantile cerebral hemiatrophy. *J Nerv Ment Dis* 1968; 147:14-30
- <sup>48.</sup> Rasmussen T. Post-operative superficial hemosiderosis of the brain, its diagnosis, treatment and prevention. *Am Neuro Assoc* 1973; 98: 133-137
- <sup>49.</sup> Villemure JG, Mascott C. Hemispherotomy: the peri-insular approach. Technical aspects. *Epilepsia* 1993; 34S6: 48
- <sup>50.</sup> Winston KR, Welch K, Adler JR, Erba G. Cerebral hemidecortication for epilepsy. *J Neurosurg* 1992; 77:889-895
- <sup>51.</sup> Vining EPG, Freeman JM, Brandt J et al. Progressive unilateral encephalopathy of childhood (Rasmussen's syndrome): a reappraisal. *Epilepsia* 1993; 34: 639-650
- <sup>52.</sup> Morrell F, Whisler W. Multiple subpial transection for epilepsy eliminates seizures without destroying the function of the transected zone. *Epilepsia* 1982; 23:440
- <sup>53.</sup> Morrell F, Kanner AM, de Toledo-Morell L et al. Multiple subpial transection. *Adv Neurol* 1999; 81: 259-279
- <sup>54.</sup> Morrell F, Whisler W. Multiple subpial transection: technique, results and pitfalls. *Jpn J Neurosurg* 1993; 12:101-107
- <sup>55.</sup> Spencer SS, Schramm J, Wyler A et al. Multiple subpial transection for intractable partial epilepsy: An international meta-analysis. *Epilepsia* 2002; 43:141-145
- <sup>56.</sup> Smith MC, Byrne R. Multiple subpial transection in neocortical epilepsy: part I. In: Williamson PD, Siegel AM, Roberts DW, Thadani VM, Gazzaniga MS (eds) *Neocortical Epilepsy*. *Advances in Neurology*, vol. 84. New York: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000: 621-634
- <sup>57.</sup> Wyler AR. Multiple subpial transection in neocortical epilepsy: part II. In: Williamson PD, Siegel AM, Roberts DW, Thadani VM, Gazzaniga MS (eds): *Neocortical Epilepsy*. *Advances in Neurology*, vol. 84. New York: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000: 635-642

- <sup>58.</sup> *Morrell F, Whisler W. Multiple subpial transection. In: Shorvon S, Dreifuss F, Fish D, Thomas D (eds): The Treatment of Epilepsy. Oxford: Marston Book Services Ltd, 1996: 739-751*
- <sup>59.</sup> *McLachlan RS. Vagus nerve stimulation for intractable epilepsy: a review. J Clin Neurophysiol 1997; 14:358-368*
- <sup>60.</sup> *Chadwick D. Vagal-nerve stimulation for epilepsy. Lancet 2001; 357: 1726-1727*
- <sup>61.</sup> *DeGiorgio CM, Schachter SC, Handforth A et al. Prospective long-term study of vagus nerve stimulation for the treatment of refractory seizures. Epilepsia 2000; 41:1195-1200*
- <sup>62.</sup> *Ben-Menachem E, Manon-Espaillat R, Ristanovic R et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures. 1: A controlled study of effect on seizures. Epilepsia 1994; 35: 616-626*
- <sup>63.</sup> *Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial onset seizures: a randomized active-control trial. Neurology 1998; 51:48-55*
- <sup>64.</sup> *Regis J, Bartolomei F, Hayashi M et al. The role of gamma knife surgery in the treatment of severe epilepsies. Epileptic Disorders 2000; 2: 113-122*

*Korrespondenzadresse:  
Dr. med. Adrian M. Siegel  
Neurologische Klinik  
Frauenklinikstrasse 26  
8091 Zürich  
Tel. 0041 1 255 55 20  
Fax 0041 1 255 44 29  
adrian.siegel@nos.usz.ch*



### Promotionspreis der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie

Die Schweizerische Liga gegen Epilepsie (SLgE) vergibt ab sofort jährlich einen Preis in Höhe von

**CHF 2'500**

für die beste Dissertation auf dem Gebiet der Epileptologie.

Bewerbungen sind aus allen Fachbereichen und Berufsgruppen möglich und erwünscht, sowohl aus Grundlagen- als auch klinischen Fächern. Eine Altersbeschränkung erfolgt nicht.

Das Preisrichterkollegium setzt sich aus drei Vorstandsmitgliedern der SLgE zusammen, das bei Bedarf zusätzlich externe Gutachter hinzuziehen kann. Es trifft seine Entscheidung in geheimer Wahl.

Die Preisverleihung erfolgt jeweils im darauf folgenden Jahr anlässlich der Jahrestagung oder Mitgliederversammlung der SLgE, erstmals 2004.

Bewerbungen sind jeweils bis zum 31.12. an die Geschäftsstelle der SLgE (Seefeldstr. 84, Postfach 1084, 8034 Zürich) einzureichen und müssen beinhalten:

- drei Exemplare der abgeschlossenen und beim Dekanat eingereichten Dissertation,
- drei Exemplare einer Stellungnahme des Doktorvaters (dabei kann es sich auch um das entsprechende Gutachten für die Dissertation handeln).



### Neuer Geschäftsführer der SLgE

Am 1. Januar 2003 trat lic. oec. HSG lic. phil. I Kuno Spirig die Nachfolge von Dr. iur. Ernst Zweifel an und übernahm die Leitung der SLgE-Geschäftsstelle in den neuen Räumlichkeiten an der Seefeldstrasse 84 in Zürich. Durch die enge Zusammenarbeit mit Ernst Zweifel, dem neuen Geschäftsführer von epi-suisse, an derselben Adresse war die nahtlose Übergabe aller Geschäfte gewährleistet. Kuno Spirig ist mit seiner Ausbildung als Heilpädagoge und Oekonom bestens gerüstet für seine vielfältigen Aufgaben. Die interessante Kombination von inhaltlicher Arbeit und Fundraising empfindet er als motivierende Herausforderung. Sein Ziel ist es, den Bekanntheitsgrad der SLgE zu vergrössern und für die Öffentlichkeit transparent zu kommunizieren, auf welche Weise die Liga mit Forschung, Hilfe und Information aktiv zur Verbesserung der Situation Epilepsiebetreffender in der Gesellschaft beiträgt. Mitglieder, die den neuen Geschäftsführer persönlich kennenlernen wollten, hatten am Tag der offenen Tür vom 13. März eine erste Gelegenheit dazu. Kuno Spirig bewältigt ein Pensum von 70 Prozent, jeweils am Dienstag und am Freitag ist er vollamtlich für seine vier Kinder zuständig. In dieser Zeit wird das Telefon der SLgE durch Claudia Mühlebach (Sekretariat) oder Margret Becker (Redaktion) bedient.

## Vorschau Epileptologie 2 | 2003

### Editorial

#### Die Geschichte der Epilepsiechirurgie in der Schweiz

*Dr. med. Adrian M. Siegel | Zürich*

#### Selektive Amygdala-Hippokampektomie: Die Zürcher Resultate

*Dr. med. Susanne Müller und  
Prof. Dr. med. Heinz-Gregor Wieser | Zürich*

#### Chirurgische Behandlung extratemporaler Epilepsien

*Dr. med. Adrian M. Siegel | Zürich*

#### Stimulation tiefer Hirnstrukturen zur Epilepsiebehandlung

*Dr. med. Ethan Taub | Zürich*

#### Vagusnervstimulation

*PD Dr. Dr. med. Thomas Grunwald und  
Dr. med. Günter Krämer | Zürich*

#### Kallosotomie

*Dr. med. Javier Fandino | Bern*

#### Hemisphärektomie

*Prof. Dr. med. Jean-Guy Villemure | Lausanne*

### Günstige Gelegenheit

Wir möchten unsere Mitglieder daran erinnern bzw. darauf aufmerksam machen, dass sie die Gelegenheit haben, für 2004 die renommierten englischsprachigen wissenschaftlichen Zeitschriften

- **Epilepsia**
- **Epilepsy Research**
- **Epileptic Disorders**
- **Seizure**
- **Epilepsy & Behavior**

zu einem Vorzugspreis zu abonnieren. Interessenten melden sich bitte bei uns (Tel. 0041 43 488 67 79), damit wir ihnen im Herbst das entsprechende Subskriptionsformular zustellen können.

## Kongresskalender

**3.-6.4.2003 | Berlin**

### Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizer Sektionen der Internationalen Liga gegen Epilepsie

Information: CTW - Congress Organisation Thomas Wiese, Gosslerstr. 30, 12161 Berlin, Tel. 0049 / 30 / 859962-0, Fax 0049 / 30 / 85079826, e-mail: thomas.wiese@ctw-congress.de, www.ctw-congress.de

**10.4.2003 | Hotel Euler, Bahnhofplatz, Basel**

### Epilepsietreffen der Regio basiliensis

Information: Sekretariat PD Dr. D. Leppert, Kantonsspital, Abteilung EEG, 4031 Basel, Tel. 0041 / 61 / 265 25 25, e-mail: dleppert@uhbs.ch

**12.4.2003 | Zürich**

### Epilepsie-Frühjahrstagung

Information: Léonie Müller, Sekretariat der Medizinischen Direktion, Schweizerisches Epilepsie-Zentrum, Bleulerstr. 60, 8008 Zürich, Tel. 0041 / 1 / 3876302, Fax 0041 / 1 / 3876396, e-mail: leonie-mueller@swissepi.ch, www.swissepi.ch

**26.4.-3.5.2003 | Grand Cayman, British West Indies**  
**Spring Epilepsy Research Conference**

Information: Spring Epilepsy Research Conference, Research Conference Planners, PO Box 64936, Tucson, Arizona 85728-4936, USA, Fax 001 / 520 / 5297463, www.caymanconferences.com/epilepsy

2.-3.5.2003 | Erlangen

**International Conference on the Role of MEG in Epilepsy and Surgery**

Information: Prof. Dr. Hermann Stefan, Neurologische Klinik, Universität Erlangen-Nürnberg, Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen, Tel. 0049 / 9131 / 8534541, Fax 0049 / 9131 / 8536469, e-mail: hermann.stefan@neuro.imed.uni-erlangen.de

2.-4.5.2003 | Marburg

**Marburger Neurologentagung 2003: Epilepsie**

Information: Sekretariat Prof. Dr. Sommer, Neurologische Klinik der Universität, Rudolf-Bultmann-Str. 8, 35039 Marburg, Tel. 0049 / 6421 / 2866418, Fax 0049 / 6421 / 2867055, e-mail: sommern@mail.uni-marburg.de

7.-10.5.2003 | Gargnano, Italien

**15. Praxisseminar über Epilepsie**

Information: Stiftung Michael, Münzkamp 5, 22339 Hamburg, Tel. 0049 / 40 / 5388540, Fax 0049 / 40 / 5381559, e-mail: stiftungmichael@t-online.de, www.stiftung-michael.de

8.-10.5.2003 | Solothurn, Schweiz

**Frühjahrstagung der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft (SNG) zusammen mit der Schweizerischen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie (SGKN)**

Information: Hans Rudolf Stöckli (SNG), Kasernenstr. 22a, 4410 Liestal, Tel. 0041 / 61 / 9219170, Fax 0041 / 61 / 9219136, e-mail: hrstoekli@datacomm.ch

14.-18.6.2003 | Istanbul, Türkei

**13th Meeting of the European Neurological Society (ENS)**

Information: ENS 2003, c/o AKM Congress Service, Clarastr. 57, P.O.Box, CH-4005 Basel, Tel. 0041 / 61 / 6867711, Fax 0041 / 61 / 6867788, e-mail: info@akm.ch, www.ensinfo.com

19.-21.6.2003 | Strobel am Wolfgangsee, Österreich

**9. Arbeitstagung des Deutsch-Österreichisch-Schweizer Arbeitskreises (DACH-AK) Epilepsie**

Information: Univ. Prof. Dr. Christoph Baumgartner, Universitätsklinik für Neurologie, Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien, Österreich, Tel. 0043 / 1 / 40 400 34 33, Fax 0043 / 1 / 40 400 31 41, e-mail: christoph.baumgartner@univie.ac.at

27.-29.6.2003 | München

**2nd University of Munich Epilepsy Course**

Information: P. Wagenbüchler, Secretary to PD Dr. S. Noachtar, Dep. of Neurology, University of Munich, Marchioninstr. 15, D-81377 Munich, Tel. 0049 / 89 / 70952685, Fax 0049 / 89 / 70956691, e-mail: petra.wagenbuechler@nro.med.uni-muenchen.de, www.munich-epi.de

30.8.-2.9.2003 | Helsinki, Finnland

**7th Congress of the European Federation of Neurological Societies (EFNS)**

Information: EFNS 2002, c/o Kenes International – Global Congress Organisers and Association Management Services, 17 Rue du Cendrier, PO Box 1726, 1211 Geneva 1, Switzerland, Tel. 0041 / 22 / 9080488, Fax 0044 / 845 / 1275944, e-mail: efns03@kenes.com, www.kenes.com/efns2003

5.09.2003, 16.00 -18:30 | Monakow-Hörsaal

Neurologische Univ.-Klinik Zürich

**Mini-Symposium aus Anlass des 90. Geburtstages von Prof. Ruedi Hess „Die Zürcher Schule um Prof. Ruedi Hess: Rück- und Ausblick“**

Information: Sekretariat Prof. H.-G. Wieser, Neurologische Klinik der Universität Frauenklinikstr. 26, 8091 Zürich, Tel. 0041 / 1 / 255 55 31, e-mail: hgw.usz.ch

8.-12.10.2003 | Freiburg

**Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen (48.) und der Schweizerischen Gesellschaft für klinische Neurophysiologie (DGKN und SGKN)**

Information: AKM Congress Service GmbH, Hauptstr. 18, 79576 Weil am Rhein, Tel. 0049 / 7621 / 9833-0, Fax 0049 / 07621 / 78714, e-mail: akmweil@akmcongress.com, www.akm.ch

12.-16.10.2003 | Tunis, Tunesien

**25th International Epilepsy Congress**

Information: ILAE and IBE Congress-Secretariat, 253 Crumlin Road, Dublin 12, Ireland. Tel. 0035 / 3 1 455 / 7500, Fax 0035 / 3 1 455 / 46448, e-mail: info@epilepsycongress.org oder epimee-tings@eircom.net, www.epilepsycongress.org

**Meldungen von Veranstaltungen:**

**Bitte spätestens vier Monate im voraus an die Redaktion.**

## Impressum

### **Herausgeber | Administration | Schlussredaktion**

Schweizerische Liga gegen Epilepsie  
Margret Becker  
Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich  
Tel. 0041 43 488 67 79  
Fax 0041 488 67 78  
slge1@bluewin.ch

### **Konzeption | Gestaltung | Reinzeichnung**

Birgit Depping, Mediendesign  
Pulverstrasse 20b, D-31675 Bückeburg  
bd@screenblue.de, www.screenblue.de

### **Belichtung | Druck**

J.C.C. Bruns Betriebs GmbH  
D-32423 Minden, www.jccbruns.de

### **Auflage**

2.000 Exemplare

### **Versand**

Eingliederungs- und Dauerwerkstätte  
des Schweiz. Epilepsie-Zentrums  
Bleulerstrasse 72, 8008 Zürich