

Inhalt

Editorial	43
Epilepsiechirurgie extratemporaler Epilepsien <i>A. M. Siegel</i>	44 – 51
Hemispherectomy <i>R. T. Daniel and J.-G. Villemure</i>	52 – 59
Selektive Amygdala-Hippokampektomie : Die Zürcher Resultate 1975 – 1999 <i>H.-G. Wieser und S. Müller</i>	60 – 68
Vagusnerv-Stimulation <i>T. Grunwald und G. Krämer</i>	69 – 74
Tiefe Hirnstimulation (DBS) gegen Epilepsie <i>E. Taub</i>	75 – 81
Liga-Mitteilungen	82 – 84
Kongresskalender	85 – 86

Redaktionskommission

Thomas Dorn | Zürich
Jean-Marc Fritschy | Zürich
Henric Jokeit | Zürich
Günter Krämer | Zürich
Margitta Seeck | Genf
Adrian M. Siegel | Zürich
Gabriele Wohlrab | Zürich

Beirat

Fabio Baronti | Tschugg
Paul-André Despland | Lausanne
Giovanni B. Foletti | Lavigny
Christian W. Hess | Bern
Kazimierz 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

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) 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: becker@epi.ch.

Hinweise zur Manuskripterstellung

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

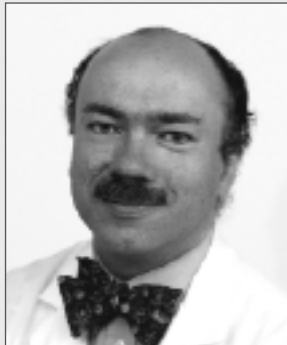
- **Sprache:** Neben deutsch auch englisch und französisch möglich
- **Schreibweise (deutsch):** Als Schreibweise gilt die deutsche Form mit „z“ und „k“ (also z.B. Karzinom), lateinische Fachtermini behalten aber ihre Schreibweise (also z. B. Arteria carotis).
- **Form:** Der gesamte Text, einschliesslich 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 auszusprechen.
- 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. Adrian M. Siegel

Die Epilepsiechirurgie wurde in den letzten Jahrzehnten eine zunehmend angewandte Therapieoption bei pharmakoresistenten Epilepsien. Beschränkte sich die operative Epilepsiebehandlung im ausgehenden 20. Jahrhundert auf die Resektion epileptogener Tumore oder Verletzungsfolgen, werden heute in weltweit führenden Epilepsiezentren auch Patienten ohne erfassbare strukturelle Läsionen operiert. Dieses Patientengut stellt aber auch heute noch eine Herausforderung an die in der prächirurgischen Diagnostik tätigen Epileptologen und an die operierenden Neurochirurgen dar. Mit dieser Ausgabe der Zeitschrift „Epileptologie“ werden mehrere Aspekte der Epilepsiechirurgie beleuchtet und die Resultate der häufigsten Operationstechniken besprochen.

Im ersten Artikel befasst sich der Verfasser aus dem Universitätsspital Zürich mit der extratemporalen Epilepsiechirurgie, welche die heute herausforderndste Form der operativen Behandlung darstellt. Es werden zuerst die allgemeinen Kriterien für eine operative Epilepsiebehandlung und nachfolgend die verschiedenen prächirurgischen Diagnostika diskutiert. Im weiteren wird anhand von Operationsergebnissen aufgezeigt, dass mit den modernen prächirurgischen Abklärungsmöglichkeiten und den verfeinerten Operationsmethoden die Epilepsiechirurgie nicht nur eine Therapieoption für Temporallappenepilepsie darstellt, sondern auch ihre Berechtigung bei der Behandlung von extratemporalen Epilepsien hat.

Der zweite Artikel von Daniel und Villemure bespricht die heutigen Operationsindikationen und Resultate der Hemisphärektomie, ein Eingriff, der bei sehr schweren Epilepsieformen mit hemisphärischem oder multilobärem Anfallsursprung einhergeht. Mit Professor Villemure konnte der weltweit versierteste Operateur für diese Operationstechnik für diesen Artikel gewonnen werden.

Im dritten Artikel von Wieser und Müller wird die in der Zürcher Schule eine lange Tradition aufweisende Operationstechnik der selektiven Amygdala-Hippo-

kampektomie vorgestellt. Die Technik der ausschliesslichen Resektion der medialen Temporallappenstrukturen (Hippokampus, Parahippokampus und Amygdala) als Behandlung der häufigen Temporallappenepilepsie wurde 1957 vom Brasilianer Paulo Niemeyer mit sehr guten Ergebnissen eingeführt. Nach seinen mehr als 30 anfänglich operierten Patienten mit Amygdala-Hippokampekтомien, geriet diese Operationstechnik beinahe in Vergessenheit. In den späten 1970er Jahren fand dann jedoch eine in Zürich durch den Neurochirurgen Gazi M. Yasargil und den Epileptologen Christoph Bernoulli modifizierte Form dieser Operation weitere Verbreitung. Seit der ersten Amygdala-Hippokampekтомie in Zürich am 16.1.1975 wurden bis heute mehr als 400 Patienten in der Neurochirurgischen Klinik des Universitätsspitals Zürich mit dieser Operationstechnik behandelt. In ihrer Arbeit stellen Wieser und Müller die Ergebnisse dieser weltweit grössten Serie vor.

In einer nächsten Arbeit befassen sich die Autoren Grunwald und Krämer mit der seit einigen Jahren populären Vagusnerv-Stimulation, die bei pharmakoresistenten Epilepsien ohne gut zu resezierenden Anfallsursprung eingesetzt wird. Waren die Hoffnungen in diese palliative Operationstechnik initial sehr gross, so sind die Resultate unabhängiger grosser Studien eher ernüchternd.

Im letzten Bericht bringt uns der Autor eine neue Form der Epilepsiechirurgie näher. Taub diskutiert die Resultate von tiefer Hirnstimulation, einer neuen Operationsart, welche sich die den Anfällen zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen zu Nutze macht. So werden gezielt inhibitorisch wirkende Strukturen stimuliert - im Gegensatz zu der früher häufig bei palliativen Eingriffen (Kallosotomie, Thalamusläsion, etc.) durchgeführten Unterbrechung von für die Anfallsausbreitung wichtigen Fasersystemen oder Zerstörung von anfallsgenerierenden Strukturen.

Mit dieser Ausgabe befasst sich also „Epileptologie“ mit einer seltenen, aber doch sehr wichtigen Behandlungsmethode von Epilepsien. Sie soll zeigen, dass die heutige Epilepsiechirurgie nicht alle Epilepsieformen heilen kann, doch bei den meisten pharmakoresistenten Epilepsien ihre Berechtigung hat, und in den Händen eines erfahrenen Neurochirurgen auch sehr gute Resultate erzielen kann.

Dr. med. Adrian M. Siegel

Adrian M. Siegel, Neurologische Klinik,
Universitätsspital Zürich

Zusammenfassung

Epilepsie gehört zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen. Obwohl bei den meisten Patienten die Erkrankung mit Medikamenten zufriedenstellend eingestellt werden kann, bleiben zirca 30-40% der Patienten mit fokaler Epilepsie therapierefraktär. Bei diesen Patienten stellt die Epilepsiechirurgie eine wichtige Behandlungsoption dar. Bei der operativen Epilepsiebehandlung der häufigsten fokalen Epilepsieform, der Temporallappenepilepsie, zeigen sich sehr gute Resultate bezüglich postoperativer Anfallsfreiheit. Extratemporale Epilepsien sind hingegen sowohl in der prächirurgischen Diagnostik als auch in der operativen Behandlung meist anspruchsvoller, und die Resultate waren lange Zeit weniger gut. Neue diagnostische Entwicklungen und verfeinerte operative Techniken führten in den letzten Jahren zu besseren Operationsergebnissen. In diesem Artikel werden sowohl die diagnostischen Schritte als auch die Operationsergebnisse besprochen.

Summary: Epilepsy surgery of extratemporal epilepsies

Epilepsy is one of the most common neurologic diseases. Although in the vast majority of patients the epilepsy can be controlled by antiepileptic drugs, seizures remain medically refractory in about 30 to 40% of patients with focal epilepsy. In the latter patients, epilepsy surgery is an important therapeutic option.

Epilepsy surgery in temporal lobe epilepsy has proven to achieve good seizure outcome. In extratemporal lobe epilepsy, however, both presurgical evaluation and surgical techniques are more challenging and, hereby, the results have been less favourable. In the last years, improved presurgical evaluations and sophisticated surgical techniques yielded to better seizure outcome. In this review, we discuss the diagnostic procedures and seizure outcome in extratemporal lobe surgery.

Epileptologie 2003; 20: 44 – 51

Einleitung

Die Epilepsie ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. Bei einer Prävalenz von 0,5 - 1,0% rechnet man in der Schweiz mit etwa 35'000-70'000 Patienten mit Epilepsie. Bei einer Inzidenz von 0,5 % kommen zudem jährlich etwa 3500 Neuerkrankungen hinzu. Etwa 40% der Epilepsiepatienten leiden an generalisierten und 60% an fokalen (partiellen) Anfällen^[1,2]. Etwa 55%

der fokalen Epilepsien, bei denen die Anfälle von einer umschriebenen Hirnregion ausgehen, sind Temporal-lappenepilepsien. Frontal-, Parietal- oder Okzipitallappenepilepsien machen etwa 45% der fokalen Epilepsien aus. Bei den meisten Epilepsiepatienten kann mit anti-epileptischen Medikamenten eine Anfallsfreiheit oder zumindest eine zufriedenstellende Anfallskontrolle erreicht werden. Etwa 30-40% der fokalen Epilepsien gelten jedoch als medikamentös therapierefraktär^[3,4,5,6]. Trotz der vielen neuen Antiepileptika, welche in den letzten Jahren auf den Markt kamen, hat sich der Anteil pharmakoresistenter Epilepsien nicht wesentlich vermindert.

Bei Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie stellt die Epilepsiechirurgie eine wichtige Behandlungsoption dar. Eine solche chirurgische Therapie wird auch heute noch viel zu häufig und fälschlicherweise als „Therapie der letzten Wahl“ angesehen. Dass die Epilepsiechirurgie den alltäglichen Behandlungsplan des Neurologen veränderte, zeigt sich am besten am Beispiel der sogenannten mesialen Temporallappenepilepsie, der häufigsten Form fokaler Epilepsien. Bei diesem Epilepsietyp entstehen die Anfälle in der Amygdala und im Hippokampus-Komplex, den tiefen, medial gelegenen Strukturen des Temporallappens. Die mesiale Temporallappenepilepsie galt lange Zeit als nicht heilbar. Die heute jedoch bei diesen Patienten möglichen epilepsiechirurgischen Eingriffe, die vordere 2/3 Temporallappenresektion oder die vom Brasilianer Paulo Niemeyer in den 1950er Jahren entwickelte schonendere Amygdala-Hippokampektomie (gezielte Entfernung der beiden Anfall verursachenden medialen Strukturen des Temporallappens), führen bei bis zu 80% der Patienten zu einer postoperativen Anfallsfreiheit^[7,8,9,10]. Diese seit nunmehr mehreren Dekaden etablierten guten Operationsergebnisse machen es verständlich, warum Patienten mit therapieresistenter mesialer Temporallappenepilepsie nicht mehr wie früher während Jahren erfolglos medikamentös behandelt, sondern so früh wie möglich operiert werden sollten. Die heutigen modernen bildgebenden Untersuchungstechniken (Magnetresonanztomografie, Magnetresonanz-Spektroskopie, SPECT [Single Photon Emission Tomography] und PET [Positron Emission Tomography]) erlauben auch häufig ein frühzeitiges Diagnostizieren einer mesialen Temporallappenepilepsie, so dass der Zeitverlust zwischen dem erstem Anfall und korrekter Diagnose gering gehalten werden kann. Dank dieser verbesserten Diagnostik gelingt es immer häufiger, Patienten mit mesialer Temporallappenepilepsie direkt einem epilepsiechirurgischen Eingriff zuzuführen, ohne dass vorgängig zur Diagnosestellung noch komplizierte invasive Abklärungen

gen (z.B. mittels intrakranieller Elektroden) durchgeführt werden müssen, wie dies früher der Fall war.

Während die Behandlung der mesialen Temporallappenepilepsie also durch die Epilepsiechirurgie wesentlich vereinfacht wurde, stellen die therapierefraktären extratemporalen Epilepsien, bei denen der Anfallsursprung ausserhalb des Temporallappens liegt, weiterhin eine grosse Herausforderung an den Epileptologen und Neurochirurgen dar. Bis vor etwa zehn Jahren waren die Ergebnisse von grossen epilepsiechirurgischen Zentren bei diesem Patientengut eher ernüchternd, und es zeigte sich nicht selten eine postoperative Anfallsfreiheit bei nur 40-50% der Patienten. Doch auch bei den extratemporalen Epilepsien erleichterte die Weiterentwicklung der bildgebenden Verfahren eine genaue Anfallslokalisation. Zudem führten verbesserte neurochirurgische Techniken zunehmend zu sehr guten Operationsergebnissen, so dass ein epilepsiechirurgischer Eingriff bei therapierefraktären, extratemporalen Epilepsien als eine Therapieoption berücksichtigt werden muss.

Im Folgenden geben wir eine Übersicht über die bei extratemporalen Epilepsien häufig anspruchsvolle prächirurgische Epilepsiediagnostik, die verschiedenen Operationsarten und deren Resultate.

Wann qualifiziert ein Patient für einen epilepsiechirurgischen Eingriff?

Bevor die Indikation zu einem epilepsiechirurgischen Eingriff gestellt werden kann, muss geprüft werden, ob die Verdachtsdiagnose „extratemporale Epilepsie“ stimmt. Dies klingt zwar banal, doch da mit der Diagnose bereits wichtige Weichen für die allfällige weitere Diagnostik gestellt werden, kommt ihr eine bedeutende Rolle zu. Wie generell in der Medizin ist auch in der Epileptologie die Anamnese eines der wichtigsten Diagnosemittel, da eine genaue Beobachtung der Anfälle häufig nicht nur eine Abgrenzung epileptischer versus nicht-epileptischer Anfälle erlaubt, sondern eine sorgfältige Anamnese meistens auch gute Hinweise auf den Anfallsursprung gibt. Die typischen Anfallscharakteristika der extratemporalen Epilepsien sind in **Tabelle 1** zusammengefasst.

Wurde aufgrund der Anamnese die Verdachtsdiagnose extratemporale Epilepsie gestellt, und denkt man wegen pharmakoresistenter Anfälle an eine operative Epilepsiebehandlung, gilt es als Nächstes, einige allgemeine Kriterien, die ein Epilepsiechirurgie-Kandidat erfüllen muss, zu berücksichtigen. Es müssen folgende Kriterien erfüllt sein:

1 Eine progrediente neurologische Erkrankung (z.B. maligner Hirntumor, zerebrale Vaskulitis, MS, etc.) muss ausgeschlossen werden. Obwohl maligne Tumore auch mit epileptischen Anfällen einher gehen können, sind diesbezügliche Operationen nicht als eigentliche

Epilepsiechirurgie (sogenannte Epilepsiechirurgie sensu strictu) anzusehen, da es sich dabei primär nicht um einen chirurgischen Eingriff wegen der Epilepsie, sondern wegen des malignen Tumors handelt.

- 2 Die Pharmakoresistenz muss gesichert sein. Hier gilt, insbesondere darauf zu achten, dass die bisherigen Antiepileptika vorsichtig auch bis zur Grenze der „subjektiven Intoxikation“ ausdosiert wurden. Das heisst, dass die antiepileptischen Medikamente nicht nur im therapeutischen Bereich ausdosiert werden sollten, sondern dass man dem individuell verschiedenen Metabolismus Rechnung trägt und bis knapp unter den Blutspiegel geht, bei dem Nebenwirkungen einsetzen. So ist es wichtig zu wissen, dass dies bei Spiegeln weit über dem oberen üblichen therapeutischen Grenzwert liegen kann. Zudem sollten neben mindestens zwei Monotherapien auch eine Polytherapie versucht worden sein.
- 3 Es sollte mindestens eine ein- bis zweijährige Erkrankungsdauer bestehen, wobei Ausnahmen erlaubt sind (dies insbesondere bei Epilepsien, bei denen eine strukturelle Läsion zugrunde liegt, oder auch bei frühzeitig diagnostizierten mesialen Temporallappenepilepsien).
- 4 Der Patient muss durch die Anfälle eingeschränkt sein, wobei dies natürlich individuell sehr verschieden sein kann. Generell sollte aber die Operationsindikation bei häufigen Anfällen mit nur sensiblen Sensationen ohne Bewusstseinsstrübung eher zurückhaltend gestellt werden.
- 5 Der Patient muss für die prächirurgische Diagnostik und die Operation motiviert sein, und vor allem muss er sich bewusst sein, dass er auch postoperativ antiepileptische Medikamente einnehmen muss.
- 6 Ein Intelligenzquotient unter 70 ist ein starker Hinweis auf ein diffuses Hirnleiden, weshalb die Erfolgsaussichten eines epilepsiechirurgischen Eingriffes eher als gering angesehen werden. Deshalb sollte die Operationsindikation bei diesen Patienten sehr zurückhaltend gestellt werden.
- 7 Psychiatrische Erkrankungen werden ebenfalls als Kontraindikation zu einer Epilepsiechirurgie angesehen.

Besteht aufgrund obiger Kriterien keine Kontraindikation zu einer operativen Behandlung, bedarf der Patient meistens weiterführender Abklärungen. Diese werden nach ihrer Invasivität in zwei Phasen unterteilt: Phase I umfasst alle nicht-invasiven Abklärungen (EEG, CT/MRI, MR Spektroskopie, funktionelle MRI, SPECT, PET); Phase II umfasst alle invasiven Abklärungen. Im Folgenden sollen die für die prächirurgische Diagnostik wichtigen Untersuchungstechniken und ihre Wertigkeit genauer erläutert werden.

Tabelle 1

Anfallscharakteristika für Frontal-, Parietal- und Okzipitalappenepilepsie ^[13,14,15]

Frontallappenepilepsie

- häufig kurze Anfälle, in Clustern auftretend
- plötzlich einsetzend und sistierend, keine oder nur geringe postiktuale Verwirrung
- vor allem nachts vorkommend
- komplexe, bizarre manuelle Automatismen, sexuelle Automatismen
- Vokalisation („Murmeln“ bis Schreien)
- Stimmungsschwankungen
- asymmetrische posturale Haltung
- Sonderform: Anfälle der supplementär-motorischen Region mit posturaler Haltung des kontralateralen Armes („Fechterstellung“), Kopf- und Augendeviation (sowohl kontra- als auch ipsiversiv möglich), postiktuale Toddsche Parese möglich.
- fokale klonische Elemente mit oder ohne Ausbreitung (entlang dem Homunculus)
- häufig schnelle sekundäre Generalisierung, häufig Status epilepticus
- Cave! zum Teil hysterisch anmutend, wegen der ausgeprägten motorischen Elemente (z.B. sich im Bett umherwerfen)

Parietallappenepilepsie

- kontralaterale Parästhesien oder Schmerzen
- gustatorische Halluzinationen (parietales Operculum)
- selten: Autopagnosie (z.B. Alien hand), Asomatognosia, Empfindung der Eigenkörperdrehung (crises giratoires), idiomotorische Apraxie, Wärmesensationen, unangenehme sexuelle Sensationen
- unspezifische Symptome: Nausea, Vertigo, Desorientierung, Sprachprobleme bei Anfallsgenese im dominanten Parietallappen
- „psychoparetische“ Anfälle mit déjà vu oder Angst, Bewusstseinstrübung
- typische Zeichen der extraparietalen Anfallsausbreitung:
 - Arrestreaktion, manuelle oder orale Automatismen, asymmetrische tonische posturale Haltung

Okzipitalappenepilepsie

- elementare visuelle Halluzinationen (z.B. Mikro-/Makropsie; oft lateralisiert), iktuale Amaurose (bilateral, Hemianopsie, schwarze oder weisse Flecken im Gesichtsfeld)
- Gefühl von Augenbewegungen mit oder ohne objektivierbare Augenbewegungen
- Lidflattern oder -blinzeln
- tonische oder klonische Augenbewegungen (v.a. to-

nisch und kontralateral; okuloklonischer Status epilepticus)

- typische Zeichen der extraokzipitalen Anfallsausbreitung:
 - fokale sensible und motorische Elemente, asymmetrische posturale Haltung, komplexe visuelle Halluzinationen, manuelle und orale Automatismen

Nicht-invasive Abklärungen (Phase I)

Skalp-Elektroenzephalogramm

Das vom Skalp abgeleitete Elektroenzephalogramm (EEG) im Wach- und Schlafzustand mit gleichzeitiger Video-Aufzeichnung zur Anfallsbeobachtung ist eine der wichtigsten Abklärungen der Phase I. Die Video-EEG-Aufzeichnung ermöglicht nicht nur eine adäquate Anfallsbeobachtung, sondern auch die gleichzeitige EEG-Ableitung, die Rückschlüsse auf den Anfallsursprung (Lateralisation und Lokalisation) erlaubt. So zeigte sich, dass das wiederholte Vorkommen von interiktualen epilepsietypischen Potentialen in der gleichen Hirnregion in mehreren EEG-Ableitungen sehr gut mit dem Anfallsursprung korreliert ^[11,12]. Während das interiktuale und iktuale Skalp-EEG bei der mesialen Temporallappenepilepsie sehr hilfreich ist bezüglich Lokalisation und Lateralisation des Anfallsursprunges, ist seine Wertigkeit bei extratemporalen Epilepsien sehr verschieden. Bei der Frontallappenepilepsie ist das Skalp-EEG häufig sowohl zwischen als auch während den Anfällen unspezifisch verändert oder ganz „stumm“, d.h. es finden sich keine abnormen EEG-Muster ^[13]. Dass gerade bei Epilepsien des Frontallappens mit den zum Teil bizarren motorischen Anfallselementen das EEG häufig nicht sehr hilfreich ist, erschwert die Diagnose zusätzlich und erklärt, dass oft die Fehldiagnose „hysterische“ oder „nicht-epileptische, psychogene“ Anfälle gestellt wird. Im Gegensatz zur Frontallappenepilepsie, finden sich bei den Epilepsien des Okzipitalappens und Parietallappens häufig sowohl interiktual als auch iktual epilepsietypische Potentiale ^[14,15]. So finden sich parietale epilepsietypische Potentiale bei etwa 65% der Patienten mit Parietallappenepilepsie und okzipitale epilepsietypische Potentiale bei 79-97% der Patienten mit Okzipitalappenepilepsie. Währenddessen haben nur 10% bzw. 14% der Patienten mit Parietal- bzw. Okzipitalappenepilepsie ein normales EEG.

Strukturelle Bildgebung

Eine Schlüsselrolle in der nicht-invasiven prächirurgischen Abklärung nimmt die hochauflösende Magnetresonanztomografie (MRI) nach speziellen Epilepsie-Untersuchungsprotokollen ein. So haben MRI-Untersuchungen in den letzten Jahren immer häufiger zum Er-

kennen von kleinsten epileptogenen Läsionen geführt. Es können heute neben Tumoren, Blutgefäßmissbildungen (vor allem Kavernome aber auch arteriovenöse Missbildungen) und posttraumatischen Narben, kleinste Reifungsstörungen des zerebralen Kortex (kortikale Dysplasien, Polymikrogyrie, Hamartome, etc.) diagnostiziert werden. Bei den extratemporalen Epilepsien finden sich bei 30-40% der Patienten ein die Epilepsie verursachender Tumor (Gangliogliome, niedriggradige Astrozytome, Oligodendrogliome, etc). Ebenso häufig finden sich kortikale Reifungsstörungen. An seltenen strukturellen Läsionen finden sich das Sturge-Weber-Syndrom, postnatale Schäden (porencephale Zysten), Verletzungs narben, etc. Solche intrazerebrale Läsionen entsprechen fast immer der epileptogenen Zone, und der Patient kann – sofern die weiteren nicht-invasiven Befunde (wie Anfallscharakteristik, EEG, Neuropsychologie, etc.) mit der Läsion erklärbar sind – direkt dem Neurochirurgen zugeführt werden. Bei etwa 20% der Patienten können selbst die heute zur Verfügung stehenden modernsten MRI-Geräte keine Läsion nachweisen. Dieses Patientengut gehört zu den am schwierigsten behandelbaren Patienten, doch zeigten Siegel et al., dass auch hier ein epilepsiechirurgischer Eingriff mit guten Operationsergebnissen möglich ist ^[16].

Neuere Anwendungen der Magnetresonanztchnik umfassen das funktionelle MRI (fMRI) und MR-Spektroskopie (MRS). Das fMRI misst Veränderungen des kortikalen Sauerstoffgehaltes während spezieller Aufgabenstellungen. Dadurch dient es zur nicht-invasiven Identifizierung von kortikalen Funktionsbereichen wie z.B. Sprachareal oder sensorischer Kortex ^[17]. So gibt das fMRI dem Neurochirurgen Hinweise über die Lage des zu schonenden Kortex in Bezug zum geplanten Resektionsbereich bzw. über die zu erwartenden postoperativen neurologischen Ausfälle. Obwohl die ersten Daten zum Teil sehr viel versprechend sind, erlaubt das fMRI zur Zeit noch keinen Verzicht auf invasive Methoden zur kortikalen Funktionsbestimmung (siehe unten). Das MRS misst die chemischen Veränderungen im untersuchten Hirnareal. Bei der Temporallappenepilepsie fand man im Hippokampus verminderte Konzentrationen von N-Acetylaspartat bei 60-90% der Patienten ^[18]. Ob die MRS bei den extratemporalen Epilepsien einen Nutzen hat, muss sich noch erweisen.

Neuropsychologische Abklärung und Wada-Test

Jeder Patient, ob mit temporaler oder extratemporaler Epilepsie, bedarf einer eingehenden prächirurgischen neuropsychologischen Untersuchung. Folgende Funktionen werden üblicherweise bei Patienten mit extratemporaler Epilepsie untersucht: Gedächtnis (auch wenn dies vorwiegend eine Temporallappenfunktion darstellt), Lernleistung, Intelligenzquotient, Sprachlateralisation, motorische Geschicklichkeit, visuoperzeptive und visuokonstruktive Funktionen, mentale Kontrolle

(inkl. Aufmerksamkeit und Konzentration, verbale und nicht-verbale Flüssigkeit). Für all diese untersuchten Funktionen werden je nach Epilepsiezentrum verschiedene Tests angewendet, weshalb wir hier nicht weiter darauf eingehen.

Während der Wada-Test, der durch temporäre Ausschaltung der die mesialen Temporallappenstrukturen versorgenden Arterien die Gedächtnis- und Lernfunktion prüft, bei Patienten mit mesialer Temporallappenepilepsie häufig durchgeführt wird (insbesondere wenn der chirurgische Eingriff auf der sprachdominanten Seite erfolgt), spielt der Wada-Test bei extratemporalen Epilepsien keine wichtige Rolle.

Funktionelle Bildgebung

Neben der strukturellen Bildgebung mit Nachweis von zerebralen Läsionen ist die funktionelle Bildgebung eine hilfreiche Erweiterung der prächirurgischen Diagnostik. Sowohl SPECT als auch PET nutzen den Umstand, dass ein epileptogener Herd im interiktualen Zustand vermindert durchblutet wird (Hypoperfusion im SPECT) und ebenfalls weniger Glukose metabolisiert (Hypometabolismus im PET mittels radioaktiv markierter Glukose). Im iktualen Zustand, also während eines epileptischen Anfalles, verhält es sich umgekehrt, d.h. der epileptogene Herd wird vermehrt durchblutet (Hyperperfusion im SPECT) und metabolisiert mehr Glukose (Hypermetabolismus im PET). Während die PET-Untersuchung bei der Temporallappenepilepsie eine hohe Sensitivität (84%) und Spezifität (86%) aufweist und somit in der prächirurgischen Diagnostik der Temporallappenepilepsie eingesetzt werden kann, hat es bei extratemporalen Epilepsien eine geringe Sensitivität (33%) und ist somit bei diesen Epilepsieformen kaum von Nutzen. Das SPECT hingegen ist bei extratemporalen Epilepsien sehr hilfreich (Sensitivität um 80%) ^[19,20,21,22,23]. Die Wertigkeit des SPECT bei der extratemporalen Epilepsie konnte durch die iktualen Untersuchungen erheblich erhöht werden. Der Tracer wird bei klinischem und/oder elektroenzephalographischem Anfallsbeginn intravenös appliziert. Hierfür benötigt es eine entsprechend geschulte Person (Arzt oder Pflegepersonal/EPTA), welche den Tracer injiziert, und eine Video-EEG-Überwachung. Obwohl dies umständlich und zeitintensiv anmutet, ist der Nutzen dieser iktualen SPECT-Untersuchung, vor allem bei den extratemporalen Epilepsien, enorm und rechtfertigt diese Untersuchungstechnik.

Invasive Abklärungen (Phase II)

Sind die Anfallscharakteristik und die zusätzlichen Befunde der Phase I-Abklärungen konkordant, kann ein Patient direkt der Neurochirurgie zugeführt werden. Während dies bei mesialen Temporallappenepilepsien

dank der modernen bildgebenden Verfahren immer häufiger möglich ist, sind die Resultate der Phase I-Abklärungen bei extratemporalen Epilepsien häufig nicht schlüssig, und es bedarf einer weiterführenden Abklärung mittels während einiger Tage implantierter invasiver Elektroden (Streifen- und/oder Gitter-Elektroden sowie Tiefenelektroden). Streifen- und/oder Gitter-Elektroden werden nach einer kleinen Kraniotomie unter die Dura eingelegt, während Tiefenelektroden durch eine kleine Kraniotomie ins Hirn eingeführt werden. Die Elektroden werden nach der Implantation am Skalp befestigt, und der Patient gelangt dann in eine spezielle Überwachungsstation, wo er unter Aufsicht von geschultem Pflegepersonal ist, und wo auch eine Video-EEG-Aufzeichnung erfolgt. In der Literatur finden sich keine genauen Angaben über die Quote der positiven Lokalisation eines epileptogenen Herdes bei extratemporalen Epilepsien mittels Gebrauch von intrakraniellen subduralen Elektroden und Tiefenelektroden. Unsere eigenen Erfahrungen zeigen jedoch, dass etwa 70-80% der implantierten Patienten auch einer Operation zugeführt werden können. Manchmal ist jedoch eine zweite Implantation notwendig^[24]. Die Morbidität intrakranieller Elektroden ist mit 1-2% gering und umfasst vor allem Wundinfektionen, seltener auch ein Hämatom.

Epilepsiechirurgie extratemporaler Epilepsien (Phase III)

Nachdem ein Patient die prächirurgische Diagnostik hinter sich brachte und unter Berücksichtigung der zu Beginn genannten Kriterien immer noch als geeigneter Epilepsiechirurgie-Kandidat gilt, kann die Indikationsstellung zur Operation erfolgen, wobei die Epileptologen und Neurochirurgen noch über den optimalsten epilepsiechirurgischen Eingriff diskutieren müssen.

Die verschiedenen epilepsiechirurgischen Eingriffe werden aufgrund ihrer **Indikation**, ihrer **zugrundeliegenden Pathologie**, der **Operationsmethode** und dem **Ausmass der Operation** generell wie folgt unterteilt:

- Aufgrund der Indikation zur Epilepsiechirurgie unterteilt man in „kausale“ und „palliative“ Eingriffe. Kausale Operationen (z.B. vordere 2/3 Temporallappenresektion) bezwecken die Entfernung des epileptogenen Herdes und somit eine postoperative Anfallsfreiheit. Das Ziel von palliativen Eingriffen (z.B. Kallosotomie) ist die Unterbrechung oder Eindämmung der Anfallsausbreitung, nicht jedoch eine Resektion des epileptogenen Areals. Somit wird verständlich, dass die Operationsergebnisse bei palliativen Operationen schlechter sind als bei kausaler Indikation.
- Aufgrund der radiologisch-pathologischen Befunde unterscheidet man zwischen läsionellen und nicht-läsionellen Eingriffen. Während bei der ersten Gruppe die Operation zur Entfernung von radiologisch dia-

gnostizierten strukturellen Läsionen dient (Läsionecktomie z.B. Tumore, Kavernome), finden sich in der zweiten Gruppe Patienten mit im MRI normalen oder nur unspezifisch pathologischen Befunden.

- Zudem unterteilt man die epilepsiechirurgischen Eingriffe in resektive und nicht-resektive Operationen. Unter resektiven Eingriffen versteht man, dass Hirngewebe verschiedenen Ausmasses entfernt wird (resektive Operationen sind z.B. Läsionecktomien oder die Amygdala-Hippokampektomie). Nicht-resektive Operationen umfassen die Kallosotomie oder die Implantation eines Vagusnerv-Stimulators.
- Zuletzt werden die Operationen zur Behandlung von Epilepsien auch danach unterteilt, ob sie sich streng auf die Entfernung des epileptogenen Herdes begrenzen (individuell zugeschnittene Resektionen wie z.B. kortikale frontale Teilresektion), oder ob sie unabhängig vom Ausmass des epileptogenen Herdes eine grosszügigere, standardisierte Resektion (z.B. vordere 2/3 Temporallappenresektion) umfassen. Es ist nachvollziehbar, dass man oft dazu geneigt ist, das resezierte Hirnvolumen so klein wie möglich zu halten – auch auf die Gefahr hin, dass bei einigen Patienten eine Nachoperation wegen schlechtem Operationsergebnis erforderlich wird.

Im Folgenden werden die einzelnen bei extratemporalen Epilepsien angewandten Operationsverfahren und deren Operationsergebnisse kurz vorgestellt.

Frontale, parietale und okzipitale Kortektomien, standardisierte extratemporale Lobektomien

Die heutige operative Behandlung extratemporaler Epilepsien umfasst mehrheitlich auf den epileptogenen Herd limitierte kortikale Teilresektionen des Frontal-, Parietal- oder Okzipitallappens. Standardisierte frontale, parietale oder okzipitale Lobektomien werden heute kaum mehr durchgeführt (im Gegensatz zu der auch heute noch häufig angewandten standardisierten vorderen 2/3 Temporallappenresektion).

In einer grossen Serie von 75 Patienten mit Epilepsie des Frontallappens waren 64% der Patienten postoperativ anfallsfrei, 12% hatten nur selten Anfälle, 16% zeigten eine erhebliche Reduktion der Anfallshäufigkeit und 12% zeigten keine Verbesserung^[25]. Bei diesen Patienten schnitten die 26 Patienten mit einem Tumor (nur 2 hatten maligne Tumore) als Anfallsursache am besten ab (81% anfallsfrei). Bei Patienten ohne Läsionen waren nur 50% anfallsfrei. Dass Patienten mit Frontallappenepilepsie und normalem präoperativem MRI jedoch auch ein gutes Operationsergebnis haben können, zeigten Siegel et al. bei 25 Patienten mit kortikaler Teilresektion^[16]. Von diesen 25 Patienten waren postoperativ 20 Patienten anfallsfrei oder hatten nur selten Anfälle.

Bei 39 Patienten mit Parietallappenepilepsie zeigten 52% postoperative Anfallsfreiheit und 30% hatten eine

Anfallsreduktion von mehr als 90% ^[26]. Bei 30 Patienten mit Okzipitallappenepilepsie hatten nach der Operation 71% keine Anfälle mehr und 18% hatten eine Anfallsreduktion von mehr als 90% ^[26].

Kallosotomien, Hemisphärektomien und multilobäre Resektionen

Die Kallosotomie ist das wohl klassischste Beispiel eines palliativen Eingriffes. Durch die Durchtrennung des Balkens (Corpus callosum) zielt man auf eine Unterbindung der Anfallsausbreitung bzw. interhemisphärischen Synchronisation. Diese Balkendurchtrennung kann entweder nur auf die vorderen 2/3 des Corpus callosum beschränkt sein, sie kann aber auch die hintere Hälfte umfassen. In einigen Fällen wird der ganze Balken durchtrennt (entweder während einer Operation oder dann in zwei Eingriffen). Die Indikationen zu diesem palliativen Eingriff sind infantile Hemiplegie, Lennox-Gastaut-Syndrom, Rasmussen-Enzephalitis und multifokale bilaterale Epilepsie. Hinsichtlich des Anfallstyps profitieren vor allem Status epilepticus und Sturzanfälle von der Kallosotomie. So zeigte eine eigene Studie am Patientengut des Dartmouth-Hitchcock Medical Centers, New Hampshire, USA, dass 66% der Patienten mit präoperativem Status epilepticus nach der Kallosotomie keinen mehr hatten. Bei den Sturzanfällen hatten postoperativ 52% der Patienten keine Sturzanfälle mehr (Siegel, eigene Daten).

Weitere Therapieoptionen bei Patienten mit schwerster pharmakoresistenter Epilepsie und grossen, mehrere Lappen übergreifenden oder hemisphärischen strukturellen epileptogenen Läsionen sind eine multilobäre Resektion oder eine (modifizierte) Hemisphärektomie (siehe Beitrag von Daniel und Villemure S. 52). Indikationen für diese beiden Operationsmethoden sind die Porenzephalie und Hemimegalenzephalie, weit ausgeprägte kortikale Dysplasien, Rasmussen-Enzephalitis und das Sturge-Weber-Syndrom. Die Resultate bei diesen grossen Resektionen waren in einer Serie von 68 Patienten mit Hemisphärektomien ausgesprochen gut: 80% der Patienten waren postoperativ anfallsfrei (davon benötigten mehr als die Hälfte keine Antiepileptika mehr) und 14% hatten eine Anfallsreduktion von mehr als 90% ^[27]. Trotz dieser guten Ergebnisse sollte die Indikation zu solch ausgedehnten Resektionen nur zurückhaltend gestellt werden. Zudem müssen mittels weitgehenden präoperativen Abklärungen ausgeprägte postoperative Defizite (z.B. Hemiplegie) vermieden werden.

Multiple subpiale Transektion

Die multiple subpiale Transektion (MST) ist ein neues palliatives Operationsverfahren, das entwickelt wurde, um die Anfallsausbreitung bei epileptogenen Herden im Sprachareal oder primär motorischen bzw. sen-

sorischen Kortex zu unterbinden. Dabei werden die horizontalen Fasern mit einem speziellen Messer durchtrennt, während die radialen Fasern bestehen bleiben. Durch die Unterbrechung der Anfallsausbreitung begünstigenden Fasersysteme bleibt die epileptogene Entladung auf den Herd beschränkt. Die MST kann auch mit einer kortikalen Teilresektion kombiniert werden.

In einer Serie von 100 Patienten die eine MST hatten, waren 48% postoperativ anfallsfrei, 13% hatten nur selten Anfälle, 20% zeigten eine bedeutende Verbesserung in ihrer Anfallsituation und bei 19% zeitigte die Operation keinen Erfolg. Prädiktoren für ein günstiges Operationsergebnis waren die Diagnose eines Landau-Kleffner-Syndromes und die Kombination MST mit gleichzeitiger kortikaler Teilresektion ^[28,29].

Vagusnerv-Stimulator (VNS)

Die elektrische Stimulierung des Nervus vagus zur palliativen Epilepsitherapie basiert auf Tierexperimenten (siehe Beitrag von Grunwald und Krämer, S. 69). Der Stimulus wird durch einen Stimulator, ähnlich einem Herzschrittmacher, der unter der Clavicula implantiert ist, direkt an den Vagusnerv im Halsbereich appliziert ^[30]. Die Indikation zum VNS ist eine pharmakoresistente fokale Epilepsie. Eine grosse multizentrische Studie zeigte, dass 37-43% der Patienten mit VNS eine Anfallsreduktion von mehr als 50% haben ^[31]. Insbesondere wirksam scheint ein VNS nach vorhergehender Kallosotomie zu sein (Siegel, eigene Daten).

Gamma Knife-Chirurgie

In den letzten Jahren nahm die Radiochirurgie auch Einzug in die Epilepsiechirurgie. So wurde erst kürzlich über 25 Patienten berichtet, bei denen statt einer neurochirurgisch durchgeführten Amygdala-Hippokampektomie eine Behandlung mit dem Gamma Knife erfolgte ^[32]. Von den 16 Patienten mit ausreichender Nachbeobachtungsdauer waren postoperativ 13 (81%) anfallsfrei. Während die Therapie mit Gamma Knife bei Patienten mit mesialer Temporallappenresektion möglicherweise einen Stellenwert erhält, spielt das Gamma Knife in der Behandlung von extratemporalen Epilepsien noch keine grosse Rolle. Die wohl grösste Anwendung heutzutage findet das Gamma Knife bei hypothalamischen Hamartomen. Hierbei sind die postoperativen Resultate einer multizentrischen Studie mit 80% Anfallsfreiheit bzw. Verbesserung sehr viel versprechend ^[33]. Während der Vorteil des Gamma Knifes - Auskommen ohne eine Kraniotomie - auf der Hand liegt, ist sein Problem, dass die Anfallsreduktion bzw. -freiheit meistens erst nach knapp einem Jahr eintritt. Für den behandelnden Arzt erschwert dies natürlich die Indikationsstellung zur Gamma Knife-Therapie, da er einem Patienten entweder eine Operation mit meistens sofortiger Anfallsreduktion bzw. -freiheit oder eine Gamma Knife-

Behandlung mit mindestens mehrmonatigem Persistieren der Anfälle zur Auswahl stellen muss.

Schlussfolgerung

Extratemporale Epilepsien werden in ihrer Häufigkeit oft unterschätzt. Bei etwa 30-40% der Patienten ist die extratemporale Epilepsie pharmakoresistent. Dank den heute zur Verfügung stehenden modernen bildgebenden Untersuchungsmethoden und vor allem dank der häufigen Herdlokalisation durch intrakranielle Elektroden können immer mehr Patienten mit extratemporaler Epilepsie einer Epilepsiechirurgie zugeführt werden. Die Resultate der extratemporalen Epilepsiechirurgie sind mit 60-70% Anfallsfreiheit gut und rechtfertigen einen operativen Eingriff.

Referenzen

- ¹ Hauser WA, Kurland LT. The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota 1935 through 1967. *Epilepsia* 1975; 16: 1-66
- ² Sander JWAS, Hart YM, Johnson AL, Shorvon SD. National General Practice Study of Epilepsy: newly diagnosed epileptic seizures in a general population. *Lancet* 1990; 336: 1267-1271
- ³ Annegers JF, Hauser WA, Elveback LR. Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1979; 20: 729-737
- ⁴ Brorson LO, Wranne L. Long-term prognosis in childhood epilepsy: survival and seizure prognosis. *Epilepsia* 1987; 28: 324-330
- ⁵ Dreifuss FE. Goals for surgery of epilepsy. In: Engel J Jr (ed): *Surgical Treatment of the Epilepsies*. New York: Raven Press, 1987: 31-49
- ⁶ Shafer SQ, Hauser WA, Annegers JF, Klass DW. EEG and other early predictors of epilepsy remission: a community study. *Epilepsy* 1988; 29: 590-600
- ⁷ Niemeyer P. The transventricular amygdalohippocampotomy in temporal lobe epilepsy. In: Baldwin M, Baily P (eds): *Temporal Lobe Epilepsy*. Springfield: Charles C Thomas, III, 1958: 461-482
- ⁸ Engel J Jr, Van Ness P, Rasmussen TB, Ojemann LM. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel J Jr (ed): *Surgical Treatment of the Epilepsies*. 2nd ed. New York: Raven Press, 1993: 609-621
- ⁹ Siegel AM. *Nachuntersuchungen bei Patienten mit selektiver Amygdala-Hippokampektomie*. Dissertation, Universität Zürich, 1991
- ¹⁰ Wieser HG. Selective amygdalohippocampotomy: indications, investigative techniques, and results. In: Symon L, Brihaye J, Guidetti B et al. (eds): *Advances in Technical Standards in Neurosurgery*. Vienna: Springer-Verlag, 1986: 39-133
- ¹¹ Benzton ARA, Rasmussen TB, Gloor P. Prognostic factors in the surgical treatment of temporal lobe epileptics. *Neurology* 1968; 18: 717-731
- ¹² Dodrill CB, Wilkus RJ, Ojemann GA et al. Multidisciplinary prediction of seizure relief from cortical resection surgery. *Ann Neurol* 1986; 20: 2-12
- ¹³ Williamson PD, Jobst BC. Frontal lobe epilepsy. In: Williamson PD, Siegel AM, Roberts DW et al. (eds): *Neocortical Epilepsies*. *Advances in Neurology*, vol. 84. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 215-242
- ¹⁴ Blume WT, Wiebe S. Occipital lobe epilepsy. In: Williamson PD, Siegel AM, Roberts DW et al. (eds): *Neocortical Epilepsies*. *Advances in Neurology*, vol. 84. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 173-187
- ¹⁵ Siegel AM, Williamson PD. Parietal lobe epilepsy. In: Williamson PD, Siegel AM, Roberts DW et al. (eds): *Neocortical Epilepsies*. *Advances in Neurology*, vol. 84. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 189-199
- ¹⁶ 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
- ¹⁷ Gaillard WD, Bookheimer SY, Cohen M. The use of fMRI in neocortical epilepsy. In: Williamson PD, Siegel AM, Roberts DW et al. (eds): *Neocortical Epilepsies*. *Advances in Neurology*, vol. 84. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 391-404
- ¹⁸ Laxer KD. Magnetic resonance spectroscopy in neocortical epilepsies. In: Williamson PD, Siegel AM, Roberts DW et al. (eds): *Neocortical Epilepsies*. *Advances in Neurology*, vol. 84. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 405-414
- ¹⁹ Duncan R, Patterson J, Roberts R et al. Ictal/postictal SPECT in the pre-surgical localisation of complex partial seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1993; 56: 141-148
- ²⁰ Harvey AS, Hopkins IJ, Bowe JM et al. Frontal lobe epilepsy: clinical seizure characteristics and localization with ictal 99mTc-HMPAO SPECT. *Neurology* 1993; 43: 1966-1980

²¹ Ho SS, Berkovic SF, Newton MR et al. Parietal lobe epilepsy: clinical features and seizure localization by ictal SPECT. *Neurology* 1994; 44: 2277-2284

²² Lewis PJ, Siegel AH, Siegel AM et al. Does performing image registration and subtraction in ictal brain SPECT help localize neocortical seizures? *J Nucl Med* 2000; 41: 1619-1626

²³ Spencer SS. The relative contributions of MRI, SPECT, and PET imaging in epilepsy. *Epilepsia* 1994; S6: S72-S89

²⁴ Siegel AM, Roberts DW, Thadani VM et al. The role of intracranial electrode reevaluation in epilepsy patients after failed initial invasive monitoring. *Epilepsia* 2000; 41: 571-580

²⁵ Schramm J, Kral T, Blümcke I, Elger CE. Surgery of neocortical temporal and frontal epilepsy. In: Williamson PD, Siegel AM, Roberts DW et al. (eds): *Neocortical Epilepsies. Advances in Neurology*, vol. 84. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 595-603

²⁶ Olivier A, Boling W Jr. Surgery of parietal and occipital lobe epilepsy. In: Williamson PD, Siegel AM, Roberts DW et al. (eds): *Neocortical Epilepsies. Advances in Neurology*, vol. 84. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 533-575

²⁷ Montes JL, Farmer JP, Andermann F, Poulin C. Hemispherectomy. In: Wyllie E (ed): *The Treatment of Epilepsy*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; 1147-1159

²⁸ Smith MC, Byrne R. Multiple subpial transection in neocortical epilepsy: part I. In: Williamson PD, Siegel AM, Roberts DW et al. (eds): *Neocortical Epilepsies. Advances in Neurology*, vol. 84. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 621-634

²⁹ Wyler AR. Multiple subpial transection in neocortical epilepsy: part II. In: Williamson PD, Siegel AM, Roberts DW et al. (eds): *Neocortical Epilepsies. Advances in Neurology*, vol. 84. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 635-642

³⁰ McLachlan RS. Vagus nerve stimulation for intractable epilepsy: a review. *J Clin Neurophysiol* 1997; 14: 358-368

³¹ Morris GL, Mueller W. The Vagus Nerve Stimulation Group EO1-E05: Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. *Neurology* 1999; 53: 1731-1735

³² Regis J, Bartolomei F, Rey M et al. Gamma knife surgery for mesial temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg* 2000; 93S3: 141-146

³³ Regis J, Bartolomei F, de Toffol B et al. Gamma knife surgery for epilepsy related to hypothalamic hamartomas. *Neurosurgery* 2000; 47: 1343-1351

Korrespondenzadresse:

Dr. med. A. M. Siegel

Oberarzt

Abteilung für Epileptologie und

Elektroenzephalographie

Neurologische Klinik

Universitätspital Zürich

Frauenklinikstr. 26

CH 8091 Zürich

Tel. 0041 1 255 55 20

Fax 0041 1 255 41 41

adrian.siegel@nos.usz.ch

Summary

Surgical treatment of hemispheric epilepsy has progressively evolved from anatomical hemispherectomy to functional hemispherectomy and more recently to hemispherotomy. These developments in the surgical technique have to a large extent avoided the complications associated with large brain excisions and at the same time maintained the excellent seizure outcome associated with the surgical treatment of hemispheric epilepsy. We review the evolution of the surgical procedures, indications for surgery and the surgical outcomes of hemispherotomy series published in literature to date.

Epileptologie 2003; 20: 52 – 59

Introduction

Hemispheric epileptic disorders often produce catastrophic epileptic syndromes in children that manifest or progress to marked unilateral neurological deficits, pharmaco-resistant epilepsy, and very frequently (if not always) result in cognitive dysfunction in the absence of adequate surgical treatment. These syndromes if not recognized in time, result in a dismal picture of a spastic hemiplegic child with intractable epilepsy and mental retardation. The persistence of these problems into adulthood paints an even more dismal picture because the outcome after surgery will only be good with respect to seizures whereas the cognitive dysfunction is there to stay with no hope for improvement. On the positive side, these syndromes when identified and treated surgically without delay, probably offer the best outcomes among all surgical procedures for epilepsy.

Milestones in the Evolution of Hemispherectomy

1928

Anatomical Hemispherectomy (AH) was first introduced for the treatment of diffuse infiltrating gliomas by Walter Dandy between 1923 and 1928^[1]. The main contribution of this work on five patients with non-dominant gliomas was that this surgery was technically feasible and patients could not only retain consciousness but also recover some motor function. However, the patients died from either postoperative complications or disease progression.

*Roy Thomas Daniel and Jean-Guy Villemure,
Service de Neurochirurgie, Centre Hospitalier
Universitaire Vaudois, Lausanne*

1938

Anatomical Hemispherectomy for Seizures

McKenzie from Toronto, reported the first case of hemispherectomy for seizures in a 16-year-old patient who was cured of seizures following the surgery^[2].

1950

The First Major Series (12 patients) of hemispherectomy for seizures was reported by Krynauw^[3]. This surgery with excellent results gained widespread popularity in the first decade and by 1961, there were reports of over 260 cases worldwide for surgical treatment of infantile hemiplegia.

1966

Superficial Cerebral Hemosiderosis (SCH)

Oppenheimer and Griffith reported long-term complications following anatomical hemispherectomy^[4]. This syndrome, which was later referred to as „Superficial Cerebral Hemosiderosis“ manifested as neurological worsening, hydrocephalus and proceeded to mortality^[5]. Autopsy findings demonstrated the presence of iron deposits on the residual brain, with granular ependymitis and were characterized by the presence of a membrane lying on the ventricular wall and hemispherectomy cavity. The fluid in the cavity was brownish and contained iron pigments. This complication occurred after a mean interval of 8 years in about 25% of cases and had a mortality of 30-40%. The increasing awareness of this problem led to the abandonment of this surgery. Decreasing the amount of brain removal led to lowered incidence of complication, but also reduced the seizure outcome.

1968

Hemidecortication

The search for alternative surgical strategies for the surgical treatment of hemispheric epilepsy without the long-term complications of anatomical hemispherectomy began in the late sixties. Ignelzi and Bucy reported the procedure of hemidecortication as an alternative to anatomical hemispherectomy^[6].

1970

Modified Anatomical Hemispherectomy

Modifications to the technique of anatomical hemispherectomy (AH) began with the description of modified AH by Wilson^[7], which was later popularised by Adams^[8]. Following AH, the foramen of Monroe is plugged with muscle and the convexity duramater is stripped off the cranial vault and attached to the tentorium

and the falx, thus decreasing the subdural space but increasing the extradural space. Alternative techniques were described later by Dunn (duroplasty)^[9], Matheson (omental vascularized flaps)^[10] and Sorano (silicon prosthesis to fill the cavity)^[11].

1974

Functional Hemispherectomy

Many groups to avoid the problem of SCH did subtotal hemispherectomy. But the procedure being subtotal, though avoiding the complications, gave seizure results, which were suboptimal. This phase of hemispherectomy surgery however led onto the realisation that parts of the hemisphere could be left in situ but could be disconnected. This therefore led to a major landmark in the history of hemispherectomy surgery with the introduction of the procedure of functional hemispherectomy by Rasmussen and Villemure^[12, 13]. This procedure was noted to have comparable seizure results with anatomical hemispherectomy and greatly reduced long-term complications of AH.

1992

Hemispherotomy

The evolution of functional techniques in hemispherectomy led to the description of hemispherotomy, which can be viewed a radical hemispheric tractotomy. Villemure first reported the lateral hemispherotomy approach centered on the insula called Peri Insular Hemispherotomy (PIH) in 1992^[14, 15]. In this approach, the ratio of disconnection to resection was maximal. A vertical hemispherotomy approach was also described the same year by Delalande^[16, 17]. Modifications of the lateral hemispherotomy approach were also subsequently described^[18-20]. All these approaches are based on the concept of maximal disconnection and minimal excision. In the past decade, the technique of hemispherotomy (irrespective of actual variant used) has become standard of surgical care for hemispheric epilepsy.

Indications for Surgical Treatment of Hemispheric Epilepsy

Indications for hemispherectomy parallel those for the surgery for epilepsy in general with a few unique considerations. Because this is primarily a disease of childhood, the plasticity of the brain and the noxious effects of frequent uncontrolled seizures and antiepileptic medications (at high doses) on the developing brain needs to be considered. Added to this would be the social implications of a debilitating disease and the lost time at schooling due to the disease. These considerations need to be factored in while the decision to intervene is taken. On the other hand, the morbidity of a major surgery at a young age and the possibility of increased neurological deficits in some cases needs to be well ap-

preciated and weighed against the substantial gains offered by surgery towards seizure relief and long-term functional outcome.

Any patient being considered for hemispherectomy needs to fulfil certain criteria:

- 1 Medical intractability is an absolute requirement though for hemispheric epilepsy, long exhaustive trials of anti convulsants may not be necessary as most often the seizure frequency is very high. Also some etiologies like Rasmussen's encephalitis, Sturge Weber syndrome and cortical dysplasia almost always have intractable epilepsy.
- 2 Contralateral hemiplegia should be present. If hemispherectomy is done prior to maximal hemiplegia, digital dexterity and foot tapping may be lost but the patient will be able to walk and use proximal muscles of the upper limb. Sometimes this loss of function may have to be accepted as the cost of control of debilitating seizures and cognitive decline. In other cases, hemispherectomy may be done when the distal power of upper and lower limbs become completely lost.
- 3 Neurodevelopmental retardation is usually present due to the interference of frequent seizures on the developing normal hemisphere. This would therefore be a relative prerequisite for hemispherectomy. A thorough neuropsychological evaluation to establish base line data and to document integrity of the "good" hemisphere is essential prior to surgery.
- 4 The hemisphere contralateral to the hemiplegia should be demonstrated by radiological (MRI/CT) and functional (scalp EEG, EEG video telemetry, PET, SPECT) imaging to have a diffuse abnormality. More importantly the remaining hemisphere should be normal to have a good result following seizures. Spread of epileptiform discharges to the normal hemisphere on EEG or even rare independent discharges on the normal side however does not imply a poor response to surgery.

Surgically Remediable Hemispheric Epileptic Syndromes

Infantile Hemiplegia Seizure Syndrome (IHSS)

IHSS is a descriptive term that refers to unilateral paralysis noticed in early childhood as a result of various pathologies affecting one hemisphere in utero or perinatally. Two thirds of the patients affected will develop seizures at some time during childhood, which may be refractory to antiepileptic medication. Often the epilepsy is of a catastrophic nature and, if not treated early can be a major factor that leads to progressive developmental retardation. Many different etiologies including migrational disorders are often grouped together under this term IHSS. However with the advent of modern imaging techniques, we favour the view that

the term IHSS should be restricted to only unilateral hemispheric insults occurring during gestation or at birth. Imaging reveals hemispheric atrophy with dilated ventricular system. There may be evidence of middle cerebral artery infarction and/or associated porencephalic and subarachnoid cysts.

Rasmussen's Encephalitis

This is a chronic childhood encephalitis manifesting with intractable epilepsy and progresses almost always to hemiplegia and cognitive dysfunction. 50% of patients have a preceding viral illness, though a clear viral etiology has not been documented. An autoimmune basis has also been suggested. These patients typically present with focal motor seizures though other forms are also known and half of the patients progress to epilepsy partialis continua. Though this illness is typically unilateral, there have been sporadic reports of bilateral disease. Radiological and functional imaging reveals the slowly progressive unilateral destructive nature of the disease.

Sturge Weber Syndrome (SWS)

Patients with SWS (encephalotrigeminal angiomatosis) usually present with progressive hemiparesis, seizures and mental retardation. Radiological studies show the pial angiomatosis and intracranial calcifications. Both localised and diffuse forms of the disease are known but they are almost always unilateral. Patients with focal disease may have normal intelligence and may be candidates for localised resections. On the other hand diffuse SWS often progresses rapidly to marked developmental retardation, which is related to damage to the hemisphere of venous origin.

Disorders of Neuronal Migration

Hemimegalencephaly is a hypertrophic neuronal migrational disorder that presents with an early onset of seizures, mental retardation, hemiparesis and frequently hemianopia. It can present with a large head and may be associated with linear nevus sebaceus or chronic linear nevi. Radiological imaging shows a markedly enlarged hemisphere with a thickened cortical mantle. On pathological examination, pachygyria is seen and typical microscopic features include loss of cortical architecture, giant neurons, neuronal heterotopia and gliosis. On the other hand, diffuse hemispheric nonhypertrophic cortical dysplasia occurs less frequently and manifests with a smaller hemisphere with a variety of migrational abnormalities.

Other Hemispheric Syndromes

A variety of acquired pathologies can affect predominantly one hemisphere. These include cerebrovascular accidents due to thromboembolic phenomena due to heart disease or children undergoing heart surgery or extracorporeal membranous oxygenation. In developing countries, post meningoencephalitic sequela form a not uncommon cause for hemispheric epilepsy. Cerebral infarction secondary to severe dehydration and severe hypotension can also present likewise. Cranial traumas, brain damage secondary to massive intracranial Arterio-Venous Malformation (AVM) bleeds are more infrequent causes. Very rarely, West's syndrome and Lennox-Gastaut syndrome may have predominantly unilateral abnormalities but would need to be very carefully selected before contemplating hemispherectomy.

When to operate?

Frequent seizures have a deleterious effect on the normal maturation of the brain by secondary pathological changes in the brain. Axonal growth, migration and synaptogenesis depend on normal electrical fields, appropriate environmental stimuli and physiological stability. In addition, transient repetitive anoxia induced by prolonged and frequent seizure activity produces cumulative brain damage. Post ictal depression and inter ictal spiking also may result in depressed neuronal maturation and damage. Synaptogenesis has also been shown to be greatly affected by continuous sensory deprivation during critical periods of brain development, which is the case in high frequency seizure disorders. Damage to limbic cortices by frequent interictal discharges may explain progressive psychosocial decline often seen in these disorders. High doses of antiepileptic medications frequently given as combination chemotherapy also have deleterious effect on the developing brain. Added to this is the effect of disturbed social integration and lost schooling due to frequent seizures on brain development. On the other hand, neurological worsening after hemispherectomy also needs to be considered. In general, hemispheric insults sustained in utero or in childhood stimulate the development of brain functions in the healthy hemisphere. There has also been evidence to support that in cases where the disease started later in childhood, early surgery helps the shift of functions especially language to the contralateral side. But the exact age at which the normal plasticity of the brain ceases to transfer brain functions has not yet been defined.

All these considerations make a case for early surgery in cases of catastrophic childhood epilepsy especially in certain syndromes, which are known to progress to intractable epilepsy and developmental retardation like Rasmussen's syndrome, major congenital malformations and Sturge Weber syndrome. In some cases, if the deficits are not maximal, there may be a case to wait till they

do become maximal. However when clinical data suggest that this would become maximal eventually and progressive cognitive decline is documented to occur, early surgery may be offered at the expense of postoperative neurological worsening. In the pediatric population, the language and distal motor power return and the child will be able to walk and run with solely the loss of digital dexterity remaining.

Surgical Approaches

Anatomical Hemispherectomy

The classical AH involved resection of the entire hemisphere sparing the basal ganglia after ligation of the major vessels. But this procedure has virtually been abandoned due to the long-term complications associated with it.

Hemidecortication

This involves a large removal of the grey matter with preservation of the white matter and avoids a large opening of the ventricle. However completeness of removal of the entire cortex in this procedure is difficult to determine and the incidence of hydrocephalus is higher compared to other present day techniques.

Functional Hemispherectomy

This surgery was based on the concept of partial anatomical resection and complete physiological disconnection of the residual unresected brain. The long-term complications of AH were avoided to a large extent with this procedure and provided comparable seizure results.

Hemispherotomy

Hemispherotomy approaches represent the latest stages of evolution of functional hemispherectomy. It can be best viewed as a „radical hemispheric tractotomy“. The ratio of disconnection to resection is maximal with this approach. There are two main hemispherotomy approaches with a few variants:

1 **Lateral Approach** is centered on the insula and most ipsilateral connections are disrupted when the approach is taken to the ventricle. Following this a parasagittal callosotomy is done to disconnect interhemispheric connections. Four variants of the main central theme of lateral hemispherotomy approach have been described:

- a. Peri insular hemispherotomy
- b. Hemispheric deafferentation
- c. Trans sylvian keyhole functional hemispherectomy
- d. Trans opercular hemispherotomy

2 Vertical Hemispherotomy

This approach described by Delalande is through a parietal parasagittal approach to the ventricle by the creation of a cortical shaft in the central region. The other disconnections are performed within the ventricle.

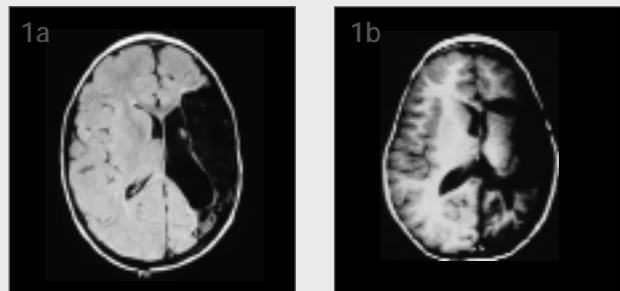


Figure 1a: T1 weighted axial MRI scan of a 7 year old boy presenting with infantile hemiplegia seizure syndrome showing a large atrophy of the left hemisphere largely in the territory of the middle cerebral artery with dilatation of the ipsilateral lateral ventricle.

Figure 1b: Postoperative T1 weighted axial MRI scan showing the peri insular window and the disconnections made.

Peri Insular Hemispherotomy

The scalp incision and craniotomy required to perform the entire disconnection of the hemisphere is quite small and is centered on the insula. It need only be big enough to give adequate exposure of the insula and circular cistern surrounding this. The rest of the disconnection can be comfortably done from within this exposure and is easier if the ventricular system is large due to the destructive disease of the hemisphere. Electrocorticography and continuous contra lateral EEG monitoring may be done for research purposes but will not change the surgical strategy. The surgery has several distinct stages.

Supra Insular Window

The supra insular window is created by incising the pia mater 5-8 mm above the sylvian fissure. As many of the vessels traversing the window need to be preserved. The opercular cortices are then removed sub pially either by aspiration or en bloc. This gives exposure to the circular cistern. From there, the incision is carried towards the ventricle which is then completely opened from anterior to posterior. This would therefore disrupt all corona radiata fibers proceeding from the frontal



Figure 2: Diagrammatical representation of peri insular hemispherotomy in the coronal plane demonstrating the supra and infra insular windows and the site of the parasagittal callosotomy.

and parietal lobes at the level of the corona radiata internal capsule transition.

Infra Insular Window

The infra insular window is also made in a similar fashion below the sylvian fissure. The opercular cortex is removed and the ventricle is entered and opened widely and then connected across the trigone to the supra insular window. The intraventricular structures are inspected and large cottonoids are placed in the ventricle to avoid blood spillage into the ventricle.

Corpus Callosotomy

From the supra insular window, the location of the corpus callosum is identified with reference to the septum pellucidum and the roof of the ventricle. A parasagittal callosotomy is performed from within the ventricle. The identification of the peri callosal arteries and following these anteriorly and posteriorly facilitates the callosotomy. The whole genu and the splenium need to be sectioned to interrupt all interhemispheric connections.

Frontobasal Disconnection

The mesio basal frontal cortex still has residual connection through the anterior commissure and this is disconnected through an incision starting from the anterior end of the callosal incision proceeding parallel to the sphenoid ridge and going up to the basal pia through the entire thickness of the anterior end of the suprainular window.

Radical Amygdalectomy and Anterior Hippocampotomy

In the antero medial part of the temporal horn, the amygdala is removed and its removal can be more radical compared to standard temporal lobectomy. The anterior part of the hippocampus upto the level of the choroid fissure is then removed. These form the only parts of the brain that needs to be resected in the surgery. The amygdala does not have well defined anatomic borders and an injudicious estimation of the amygdala can result in an entry into the basal ganglia. If the line of resection of the amygdala were kept at the level of the roof of the temporal horn, this would avoid injury to the deep ganglionic structures.

Posterior Hippocampotomy

The main output of the temporal lobe is through the hippocampus and fornix. This is disconnected by the posterior hippocampotomy, which is essentially the division of the fornix. This location for the fornix division can be reached when the medial ventricular wall is incised starting from the posterior end of the splenial disconnection and continued towards the fissure and this would interrupt the fornix.

Insula

The insula though disconnected predominantly still has anatomical continuity with the basal ganglia. The insular cortex can be resected between the middle cerebral artery vessels or alternatively it can be disconnected at the level of the extreme capsule or claustrum.

Results

Our series of 79 functional hemispherectomy procedures includes 47 cases of peri insular hemispherotomy. We retrospectively analysed the clinical profile and results of surgical treatment of these patients who underwent PIH. There were 27 males and 20 females in this series. The mean age of this group was 12 years (1- 44 years). 27 cases were left sided and 20 were on the right side. There were 26 cases of congenital pathologies, which included 19 cases of infantile hemiplegia seizure syndrome; three cases of hemimegalencephaly and 4 cases of non-hypertrophic diffuse migrational disorders. 20 cases had acquired etiologies which included 13 cases of Rasmussen's encephalitis, 2 cases of cranial trauma, 2 cases of sequelae following meningoencephalitis, 2 cases of cerebrovascular accidents and 1 case with anoxic brain injury. One case had an undetermined etiology with the only factor identified being neurofibromatosis. The average duration of the seizure disorder

der was 8.3 years (9 months to 43 years). 4 patients had history of previous surgery for epilepsy.

In this series we had 2 postoperative deaths (4%). One patient, who was one of the earlier cases, had massive brain swelling on the 3rd postoperative day from which he did not recover. We attributed the brain swelling to the continuous peri insular window, which necessitated the ligation of many peri insular vessels. Since then, we have modified our strategy to operate between vessels through multiple windows. The other patient had a sudden death for which no reason was found. Of the remaining patients, we have sufficient follow up data for 38 patients and this information was used for the analysis. Engel's seizure outcome classification was used to classify surgical outcome. 34 patients (89%) were in Engel's Class I, 3 patients (8%) in Class II and 1 (3%) in Class IV. Therefore in this series, 37/38 (97%) of the patients were free/almost free of seizures (Engel's Class I and II) after a mean follow up period of 4.2 years (0.5-10 years). With seizure cessation, there was a marked improvement in functional status with a definite „catch up“ in cognitive domains seen in the pediatric group. Anti epileptic medication could be gradually tapered and stopped in a large proportion of patients.

Discussion

There are 7 published case series of hemispherotomy in literature to date (Table 1). These include various techniques. Peri insular hemispherotomy [15,18,19] is a lateral hemispherotomy approach. The other variants of this approach include hemispheric deafferentation, trans opercular hemispherotomy and trans sylvian keyhole functional hemispherotomy [20-22]. The other approach described is the vertical hemispherotomy approach of Delalande [17]. We analysed the cumulative data of the published series of hemispherotomy and our present series to date. There were a total of 183 patients (also includes 5 cases of hemidecortication which were described together with PIH in the series of Kestle et al). Of the 161 patients for whom follow up data were available, there were 132 in Engel's Class I (82%) and another 18 patients (11%) in Class II. The mortality or grave morbidity in all these series totally account for 5 cases (2.7%). Hydrocephalus necessitating treatment was seen in 18 patients (10%). Cases with hemimegalencephaly formed the majority of patients with hydrocephalus. This could be due to the higher amount of debris in the ventricle because of a much larger amount of brain tissue handled in this procedure compared to atrophic hemispheres. The incidence of hydrocephalus was higher with the vertical approach (10/51 cases; 20%) and transopercular approach (5/34 cases; 15%) when compared to our series of peri insular hemispherotomy (2/47; 4%). Nevertheless the whole cumulative series has only 10% hydrocephalus, which compa-

res favourably with earlier reports of anatomical hemispherectomy and hemidecortication [23,24]. More significantly long-term complications like SCH have not yet been reported in series of hemispherotomy though quite long follow up periods of up to 10 years are available for study. But it would still be too early to state definitely that this would not occur as data from anatomical hemispherectomy show that SCH are known to occur after more delayed periods [5].

Conclusion

Patients with maximal or near maximal hemiplegia with intractable epilepsy with radiological and functional imaging demonstrating unilateral hemispheric abnormality should be considered as candidates for hemispherectomy. In the pediatric population, the „window of opportunity“ that is offered should not be lost due to a delay in referral for surgical control of seizures. Hemispherotomy irrespective of the actual variant performed gives total or almost seizure free status in over 90% of cases with the mortality/serious morbidity rate below 3%. The main advantage of this procedure when compared to anatomical hemispherectomy includes shorter operative time, lesser blood loss and much better postoperative course. Despite very long follow up periods, there have been no reports to date of long-term complications akin to anatomical hemispherectomy.

References

1. Dandy WE. Removal of right cerebral hemisphere for certain tumours with hemiplegia. *JAMA* 1928; 90: 823-825
2. McKenzie KG. The present status of a patient who had the right hemisphere removed. *JAMA* 1938; 111: 168
3. Krynauw RA. Infantile hemiplegia treated by removing one cerebral hemisphere. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1950; 13: 243-267
4. Oppenheimer DR, Griffith HB. Persistent intracranial bleeding as a complication of hemispherectomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1966; 9: 229-240
5. Rasmussen TB. Post operative superficial cerebral hemosiderosis of the brain: Its diagnosis, treatment and prevention. *Am Neurol Assoc* 1973; 98: 133-137
6. Ignelzi RJ, Bucy PC. Cerebral hemidecortication in the treatment of infantile cerebral hemiatrophy. *J Nerv Ment Dis* 1968; 147: 14-30
7. Wilson PJE. Cerebral hemispherectomy for infantile he-

Table 1

	Series	N	Seizure Outcome	Class I	Follow up	Complications
1	Villemure ¹⁵ 1995	11	Seizure free 9/11 >95% reduction 2/11	82%	0.3-3 yrs	Hydrocephalus 1(9%)
2	Schramm ²⁰ 1995	13	Seizure free 11/12 >75% reduction 1/12	92%	Mean 1 yr	Hydrocephalus 1(8%)
3	Delalande ¹⁶ 2000	53	Class I : 41/52 Class II: 10/52 Class IV:1/52	80%	1-8 yrs	Death 1(2%) Hydrocephalus10(20%)
4	Shimizu ²² 2000	34	Class I: 18/27 Class II: 2/27 Class III: 6/27 Class IV: 1/27	67%	> 1 yr	Grave morbidity 1 (3%) Hydrocephalus 5(15%)
5	Kestle ¹⁹ 2000	16 +	Class I: 14/16 Class II: 2/16	88%	Median 3 yrs	Nil
6	Schramm ²¹ 2001	20	Class I: 14/16 Class III: 1/16 Class IV: 1/16	88%	Mean 3.8 yrs	Death 1 (5%) Infection 1 Temporal cyst 1
7	Daniel ¹⁸ 2001	6	Class I: 6/6	100%	Mean 1.1 yrs	Nil
8	Villemure 2003 (Unpublished)	47	Class I: 34/38 Class II: 3/38 Class IV: 1/38	89%	4.2 yrs (0.5-10 yrs)	Death 2 (4%) Hydrocephalus 2(4%) Remote bleed 1

Case series of hemispherotomy series to date with seizure outcome and complications. The techniques employed are peri insular hemispherotomy, hemispheric deafferentation, trans opercular hemispherotomy, trans sylvian keyhole functional hemispherotomy and vertical hemispherotomy. In study 5 by Kestle, 5 cases of hemidecortication are also included. The seizure outcome in most studies is classified based on Engel's seizure outcome classification (Class I to IV). Note that patients in Study 1 and 7 are also included in the analysis of results of present study 8 (Villemure 2003).

miplegia. Brain 1970; 93: 147-180

^{8.} Adams CBT. *Hemispherectomy: a modification. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1983; 46: 617-619*

^{9.} Dunn LT, Miles JB, May PL. *Hemispherectomy for intractable seizures: a further modification and early experience. Br J Neurosurg 1995; 9: 775-783*

^{10.} Matheson JM, Truskett P, Davies MA, Vonau M. *Hemispherectomy: a further modification using omentum vascularized free flaps. Aust N Z J Surg 1993; 63: 646-650*

^{11.} Sorano V, Esposito S. *Hemispherectomy complications in the light of craniocerebral disproportion: review of the literature and rationale for a filling-reduction cranioplasty. Childs Nerv Syst 1998; 14: 440-447*

^{12.} Rasmussen TB. *Hemispherectomy for seizures revisited. Can J Neurol Sci 1983; 10: 71-78*

^{13.} Villemure JG, Rasmussen TB. *Functional Hemispherectomy: Methodology. J Epilepsy 1990; 3S: 177-182*

- ¹⁴. Mascott C, Choi W, Rasmussen TB, Villemure JG. The evolution of functional hemispherectomy at the MNI. *Epilepsia* 1992; 33S3: 99
- ¹⁵. Villemure JG, Mascott CR. Peri insular hemispherotomy: surgical principles and anatomy. *Neurosurgery* 1995; 37: 975-981
- ¹⁶. Delalande O, Pinard JM, Basdevant C et al. Hemispherotomy: A new procedure for central disconnection. *Epilepsia* 1992; 33S3: 99-100
- ¹⁷. Villemure JG, Vernet O, Delalande O. hemispheric disconnection: Callosotomy and hemispherotomy. In: Cohadon F (ed): *Advances and Technical Standards in Neurosurgery Vol 26*. Vienna: Springer-Verlag, 2000: 25-78
- ¹⁸. Daniel RT, Joseph TP, Gnanamuthu C, Chandy MJ. Hemispherotomy for pediatric hemispheric epilepsy. *Stereot Funct Neurosurg* 2001; 77: 219-222
- ¹⁹. Kestle J, Connolly M, Cochrane D. Pediatric peri insular hemispherotomy. *Pediatr Neurosurg* 2000; 32: 44-47
- ²⁰. Schramm J, Behrens E, Entzian W. Hemispherical deaf-ferentation: an alternative to functional hemispherectomy. *Neurosurgery* 1995; 36: 509-516
- ²¹. Schramm J, Kral T, Clusmann H. Trans sylvian keyhole functional hemispherectomy. *Neurosurgery* 2001; 49: 891-900
- ²². Shimizu H, Maehara T. Modification of peri insular hemispherotomy and surgical results. *Neurosurgery* 2000; 47: 367-376
- ²³. Villemure JG. Hemispherectomy: Techniques and complications. In: Wyllie E (ed): *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practices*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993: 1116-1119
- ²⁴. Carson BS, Javedan SP, Freeman JM et al. Hemispherectomy: a hemidecortication approach and review of 52 cases. *J Neurosurgery* 1996; 84: 903-911

Address for correspondence:
Dr. Roy Thomas Daniel
Chef de Clinique
Service de Neurochirurgie
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
Rue du Bugnon 46
CH Lausanne 1011
Tel. 0041 21 314 26 25
Fax 0041 21 314 25 95
roymercy@hotmail.com

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Beurteilung des Erfolges von epilepsiechirurgischen Eingriffen wird häufig durch kleine Patientenzahlen, kurze Beobachtungszeiten und uneinheitliche Klassifikationen bezüglich Anfallsreduktion erschwert. Für diese Studie wurden die Langzeitergebnisse nach selektiver Amygdala-Hippokampektomie (sAHE) bei Patienten mit therapierefraktärer Temporallappenepilepsie hinsichtlich Anfallsfreiheit, Komplikationsrate und die Veränderungen neuropsychologischer und psychosozialer Faktoren untersucht.

Methode: 400 Patienten, bei denen zwischen 1975 und 1999 eine sAHE durchgeführt wurde, wurden retrospektiv analysiert. Die Patienten wurden in eine „läsionelle“ (grobe Läsion) und „nicht-läsionelle“ (beinhaltet die Patienten mit Hippokampus-Sklerose) Gruppe eingeteilt. Es wurde weiter zwischen „kurativen“ und „palliativen“ Operationen unterschieden (Zuordnung präoperativ). Bei 369 Patienten mit einer Nachbeobachtung >12 Monaten (durchschnittlich 7,1 Jahre) wurde das Anfallsergebnis von Jahr zu Jahr und zum zuletzt verfügbaren Zeitpunkt mittels der Klassifikation nach Engel und der neuen ILAE-Klassifikation beurteilt.

Resultate: Zum zuletzt verfügbaren Zeitpunkt waren 66,9% der Patienten in der Klasse Engel I (frei von behindernden Anfällen), und 57,1% in der ILAE Klasse 1 (vollständig anfalls- und aurenfrei). Während sich die „läsionelle“ und die „nicht-läsionelle“ Gruppe hinsichtlich Anfallsergebnis nicht voneinander unterschieden, hatten Patienten mit „palliativer“ Operation erwartungsgemäss ein deutlich schlechteres Outcome als Patienten mit „kurativer“ Operation. Insgesamt erlitten 0,9% der Patienten „schwerere“ und 3,1% „leichte“ (innerhalb von 3 Monaten vollständig reversible) operationsbedingte Komplikationen.

Schlussfolgerung: Die sAHE ist eine sichere und effektive Therapie bei therapierefraktärer Mesialer Temporallappenepilepsie.

Summary: Selective Amygdalohippocampectomy: Results of the Zurich Series 1975-1999*

Background: The evaluation of the success of epilepsy surgery is often hindered by small patient populations, short postoperative follow-up periods and inconsistent outcome classification. We analysed retrospectively the long-term seizure outcome and complications after selective amygdalohippocampectomy (sAHE) in patients with refractory temporal lobe epilepsy as well

Heinz-Gregor Wieser und Susanne Müller, Abteilung für Epileptologie und Elektroenzephalographie, Neurologische Klinik, Universitätsspital Zürich

as the impact of sAHE on neuropsychological functions and psychosocial parameters.

Methods: 400 patients undergoing sAHE between 1975 and 1999 have been included into the analysis. The patients were divided into a “lesional” (harboring a gross lesion) and a “non-lesional” (including hippocampus sclerosis) group. sAHEs were pre-operatively classified into “curative” and “palliative” surgeries. 369 patients had a follow-up >12 months and their seizure outcomes were classified according the classification of Engel and the new ILAE classification in a “year by year” analysis and at the last available outcome.

Results: At the time of the last available outcome, 66.9% of the patients were in outcome class Engel I (free of disabling seizures) and 57.1% in the ILAE outcome class 1 (seizure- and aura-free). Seizure outcome was not different between the “lesional” and “non-lesional” group. However, the outcome was significantly worse after “palliative” sAHE compared to “curative” sAHE. 0.9% of the patients suffered from major and 3.1% from minor surgery related complications.

Conclusion: sAHE is a safe and effective procedure in patients suffering from refractory mesial temporal lobe epilepsy.

Epileptologie 2003; 20: 60 – 68

*Dieser Artikel ist in weiten Teilen eine kondensierte deutsche Version (Zusammenfassung) der beiden kürzlich publizierten Arbeiten, Wieser HG, Ortega M, Friedman A, Yonekawa Y. Long-term seizure outcome, following amygdalohippocampectomy. J Neurosurg 2003; 98:751-763; und Wieser HG. Prognosis of temporal lobe epilepsy after surgery. In: Jallon P (ed): Prognosis of Epilepsies. Paris: John Libbey Eurotext Ltd., 2003:147-166.

Wir danken dem Editor, dem Verlag und den Mitautoren des J. Neurosurgery-Artikels, den Herren M. Ortega, A. Friedman und Y. Yonekawa, und dem Herausgeber und dem Verlag des Buches „Prognosis of Epilepsies“ für die Erlaubnis.

Einleitung

Obwohl die epilepsiechirurgischen Eingriffe in den letzten Jahren kontinuierlich zugenommen haben^[1-8], gibt es immer noch eine bedeutende Anzahl Patienten, die trotz einer medikamentös therapierefraktären und für eine chirurgische Intervention geeigneten Epilepsieform nicht für die entsprechenden Abklärungen zugewiesen werden. Früher war ein Grund hierfür sicherlich die aufwändigen präoperativen Abklärungen, die zur Identifikation der primär epileptogenen Zone notwendig waren und welche z.T. langwierige und häufig auch invasive elektrophysiologische Untersuchungen beinhalteten. Letztere wurden in den letzten Jahren allerdings zunehmend durch moderne, nicht-invasive, bildgebende Verfahren ersetzt. Ein weiterer - und vielleicht der wichtigste - Grund für die zurückhaltende Zuweisungspraxis ist aber die Tatsache, dass nur wenige Studien existieren, in denen epilepsiechirurgische Eingriffe rigoros bezüglich langfristiger Anfallsfreiheit, Komplikationen und postoperativer Lebensqualität in einem grösseren Patientenkollektiv untersucht und mit medikamentösen Therapien verglichen wurden.

Die häufigste Epilepsieform, die medikamentös oft therapierefraktär ist, jedoch epilepsiechirurgisch erfolgreich angegangen werden kann, ist die Temporallappenepilepsie (TLE) mit mesio-basalem Anfallsursprung (Syndrom der Mesialen TLE, MTLE). Wir berichten hier über Operationserfolg, -komplika-tionen und postoperative Lebensqualität von 400 bis zur Operation therapie-refraktären Patienten mit MTLE, die von 1975-1999 im Universitätsspital Zürich mit einer selektiven Amygdala-Hippokampektomie (sAHE) behandelt wurden.

Methoden

Patienten

Zwischen 1975 und 1999 wurde am Universitätsspital Zürich bei insgesamt 400 Patienten (174 Frauen, 226 Männer) mit MTLE eine selektive Amygdala-Hippokampektomie durchgeführt (rechtsseitig: 206; linksseitig: 194). Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Operation betrug 31,8 Jahre, die mittlere Dauer der Epilepsie bis zur Operation 14,5 Jahre und das mittlere Alter bei Beginn des Anfallsleidens (Fieberkrämpfe nicht gerechnet) war 17,5 Jahre. Für die Analyse wurden diese Patienten in zwei verschiedene Untergruppen eingeteilt.

1 Ätiologie: „Nicht-läsionelle“ Gruppe. Patienten mit Hippokampus-Sklerose (HS) oder ohne pathologische Veränderungen im Resektat. „Läsionelle“ Gruppe: Patienten mit anderen Läsionen als HS, z.B. Tumoren, Gefässmissbildungen etc. Die definitive Zuteilung der Patienten zu diesen zwei Gruppen erfolgte aufgrund des histopathologischen Befundes; ein Grossteil konnte jedoch bereits aufgrund der bildgebenden Befunde

korrekt zugeteilt werden.

2 „Kurative“ versus „palliative“ sAHE: Als „kurativ“ wurden Operationen dann bezeichnet, wenn Anfallssemiologie, Bildgebung und Elektrophysiologie mit den - als primär epileptogenes Areal identifizierten - Hirnstrukturen oder mit der Läsion übereinstimmten und diese mediobasalen temporalen Strukturen vollständig entfernt werden konnten. Als „palliativ“ wurden Operationen bezeichnet, bei denen die anfallsgenerierenden Strukturen nicht oder nur unvollständig durch eine sAHE reseziert werden konnten, die resezierten mediobasalen temporalen Hirnareale aber nachweislich eine wichtige Rolle im Anfallsgeschehen, resp. Ausbreitung der Anfälle im Sinne einer sekundären Schrittmacherstruktur spielten^[9]. Bei den meisten Patienten mit „palliativer sAHE“ fanden sich in den präoperativen Abklärungen Hinweise auf einen bilateralen Anfallsursprung oder auf eine Einbeziehung des Wernicke-Areals in die primär epileptogene Zone.

Prächirurgische Abklärungen

Alle Patienten litten unter therapierefraktären einfachen- und komplex-partiellen (psychomotorischen) Anfällen mit z.T. sekundärer Generalisierung, die sie in ihrer Lebensqualität deutlich beeinträchtigten. Die präoperative Anfallsfrequenz wurde anhand der von den Patienten geführten Anfallskalender ermittelt und für die ILAE-Klassifikation als „Anfallstage/Monat“ angegeben. Bei 10 Patienten waren diese Angaben unvollständig, erlaubten jedoch eine Hochrechnung der ungefähren Anfallsfrequenz.

Seit 1977 wurde bei allen Patienten eine Computertomographie (CT) des Schädels durchgeführt, die nach 1985 durch eine Magnet-Resonanz-Tomographie (MRI) abgelöst wurde (T1, T2 und Proton gewichtete axiale und koronare Aufnahmen und seit 1997 zusätzlich FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) Aufnahmen). Während 1987-1988 wurden auch interiktuale „Single Photon Emission“ Computertomographien (SPECT) und nach 1988 ¹⁸Fluoro-desoxyglukose-Positronenemissionstomographien (FDG-PET) zur Fokuslokalisierung eingesetzt. Seit 1993 wurden insgesamt 49 Patienten mittels ¹H-Magnet-Resonanzspektroskopien (MRS) und seit 1994 insgesamt drei Patienten mittels ikttualer SPECT-Untersuchungen abgeklärt.

Zwecks elektrophysiologischer und klinischer Fokuslokalisierung unterzogen sich alle Patienten einer Langzeit-Video-EEG-Telemetrie mit interiktualen und ikttualen (im Schnitt 7 Anfälle/Patient, min. 3, max. 54) Ableitungen. Bis 1984 wurden die meisten Patienten ohne erkennbare Läsionen in der Bildgebung mittels stereotaktisch implantierter Tiefenelektroden abgeklärt. Nach 1984 wurden die invasiven elektrophysiologischen Abklärungen zunehmend durch semi-invasive Foramen

ovale-Elektroden, wenn nötig in Kombination mit subduralen Strip- oder Gridelektroden, abgelöst^[10-13].

Eventuelle präoperative neuropsychologische Defizite wurden mittels einer standardisierten neuropsychologischen Testbatterie gesucht (Rey Auditory Verbal Learning Test (AVLT), modified Rey Visual Design Learning Test (VDLT), Rey Osterrieth Complex Figure Test, Word Fluency Test, Five Point Test, Stroop Test, Kramer Two-Group Test, Goldenberg Association Learning, Tachistoscopic Textual Decision Task). Bei Hinweisen auf ein erhöhtes Risiko für postoperative Gedächtnisdefizite, d.h. bilaterale Epileptogenese oder normale verbale Gedächtnisleistung bei geplanter linksseitiger sAHE, wurden die Patienten mit dem selektiven Temporallappen-Amobarbital-Gedächtnis-Test untersucht^[14]. Bei diesem selektiven Amobarbital-Test wird durch Ko-Injektion von Amobarbital und einem SPECT-Tracer das Zielareal, die mediobasalen Temporallappenstrukturen, die bei einer sAHE entfernt werden, vorübergehend und reversibel funktionell ausgeschaltet und das damit verbundene Lern- und Gedächtnisdefizit neuropsychologisch gemessen.

Selektive Amygdala-Hippokampektomie

Die Operation wurde nach der Technik von Yasargil^[15-17] mit transsyllvischem Zugang und Entfernung des grössten Teiles des Mandelkerns (Amygdala), des Unkus, des Hippocampus proper und des vorderen Teiles des Gyrus parahippocampalis durchgeführt. Seit 1993 wurde das genaue Ausmass der Resektion mittels intraoperativer Ableitungen festgelegt (32-Kontakt-Gitterelektrode für den lateralen infero-anterioren Temporallappen, 4-Kontakt-Streifenelektrode für den intraventrikularen Hippokampus).

Postoperative Verlaufsuntersuchungen

Die Patienten wurden zum erstenmal eine Woche nach der Operation, dann 3, 6 und 12 Monate nach der Operation und schliesslich, wenn möglich, in jährlichen Abständen klinisch (Neurostatus, Anfallsfrequenz, Antiepileptika, Dosis, Plasmaspiegel), und in etwas grösseren Abständen auch elektrophysiologisch und neuropsychologisch nachkontrolliert. Seit 1977 wurde bei allen Patienten eine postoperative CT-Untersuchung und nach 1985 eine postoperative MRI Untersuchung 3 - 6 Monate nach der Operation durchgeführt.

Zur Beurteilung des Operationserfolges hinsichtlich Reduktion der Anfallsfrequenz, wurden das Klassifikationssystem von Engel I-IV^[1, 18, 19] und das neue ILAE-System 1-6^[20] verwendet (Tabelle 1). Nur die Patienten mit einer postoperativen Beobachtungszeit von >12 Monaten (n = 369) wurden in diese Analyse eingeschlossen. Patienten mit Re-operationen wegen eines Tumorrezidives wurden von der Studie zum Zeitpunkt der Re-ope-

ration von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Vier Patienten der „nicht-läsionellen“ Gruppe wurden wegen persistierender Anfälle re-operiert. Sie wurden als Therapieversager eingestuft und zum Zeitpunkt der Re-operation von den weiteren Analysen ausgeschlossen. Bei diesen 4 Patienten fanden sich in der erneuten Abklärung Hinweise für eine ungenügende Resektion. Nach der Erweiterung der Resektion wurden alle 4 Patienten anfallsfrei.

Als postoperative Komplikationen wurden unerwünschte und unerwartete postoperative Ausfälle definiert. Als „leicht“ wurden Ausfälle definiert, die sich spätestens 3 Monate nach der Operation vollständig zurückgebildet hatten, als „schwer“ Ausfälle, die länger als 3 Monate andauerten und den Patienten im täglichen Leben behinderten. In die Analyse der operationsbedingten Komplikationen wurden alle bis 2002 operierten Patienten mit einer Nachuntersuchungszeit von >3 Monaten eingeschlossen (n = 453).

Zur Beurteilung der neuropsychologischen Veränderungen nach sAHE wurden 93 Patienten analysiert^[21], bei denen identische prä- und postoperative neuropsychologische Tests (s. oben) mit entsprechenden Parallelversionen durchgeführt worden waren. Patienten mit palliativer sAHE, Tumoren WHO II-IV oder postoperativen Komplikationen wurden von dieser Analyse ausgeschlossen.

Die psychosozialen Auswirkungen der Operation wurden mittels eines Fragebogens untersucht^[22]. Fragen zu den folgenden Kategorien mussten beantwortet werden: Berufliche Situation (Einkommen, berufliche Stellung), Wohnverhältnisse, familiäre Beziehungen, Sozialkontakte, sexuelle Aktivität, Sport, Freizeitaktivitäten, Depression, Ängstlichkeit, Selbstbewusstsein, Unabhängigkeit und Lebensqualität als Gesamtes. Insgesamt wurden diese Fragen von 90 Patienten in einer für eine Analyse ausreichenden Qualität beantwortet.

Statistik

Für Gruppenvergleiche mit kategorischen Daten wurde Fisher's exact Test und für kontinuierliche Daten der Mann-Whitney-Test angewendet. Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt. Eine lineare Regressionsanalyse wurde verwendet, um für jeden Patienten die Tendenz zur Verbesserung (Steigung < 0), Verschlechterung (Steigung > 0) zu berechnen. Eine schrittweise logistische Regressionsanalyse wurde angewendet, um den Einfluss von verschiedenen Variablen auf einen psychosozialen Faktor zu beurteilen. Für die neuropsychologischen Analysen wurden ein- und zwei-Faktor-ANOVA-Tests verwendet. Alle statistischen Analysen wurden mit SPSS 10.1 durchgeführt.

Tabelle 1

	Klassifikation nach Engel	ILAE - Klassifikation
I	Frei von behindernden Anfällen	
	A Vollständige postoperative Anfallsfreiheit	1 Vollständige Anfallsfreiheit, keine Auren
	B Nur nicht-behindernde einfach-partielle Anfälle	1a Vollständige Auren- und Anfalls-freiheit seit Operation
	C Seltene behindernde Anfälle postoperativ, seit mindestens 2 Jahren keine behindernden Anfälle mehr	2 Nur Auren
D Generalisierte Anfälle nach Medikamentenreduktion		
II	Seltene behindernde Anfälle („nahezu anfallsfrei“)	
	A Initial frei von behindernden Anfällen, nun seltene Anfälle	3 1-3 Anfallstage/Jahr, mit oder ohne Auren
	B Seltene behindernde Anfälle seit Operation	
	C Initial häufigere, seit 2 Jahren nur noch seltene behindernde Anfälle	
D Nur nächtliche Anfälle		
III	Lohnenswerte Verbesserung	
	A Lohnenswerte Anfallsreduktion	4 4 Anfallstage/Jahr bis zu einer 50%igen Reduktion der Anfallstage/Jahr im Vergleich zu präoperativ, mit oder ohne Auren
B Längere Phasen mit Anfallsfreiheit, insgesamt mehr als 50% der Beobachtungsphase, jedoch weniger als 2 Jahre		
IV	Keine lohnenswerte Verbesserung	
	A Signifikante Reduktion der Anfälle	5 <50%-Reduktion der präoperativen Anfallstage/Jahr bis 100% Zunahme der Anfallstage/Jahr
	B Keine signifikante Reduktion der Anfälle	
C Verschlechterung der Anfallsituation	6 >100% Zunahme der Anfallstage/Jahr	

Postoperative Klassifikation des Anfallsergebnisses nach Engel im Vergleich zur neuen Klassifikation der ILAE.

Resultate

Übersicht über Untergruppen

Von den 400 untersuchten Patienten mit sAHE gehörten 218 (55%) in die „läsionelle“ Gruppe. Bei 74,3% dieser Patienten wurde ein Tumor nachgewiesen (WHO I (Gangliogliom, Astrozytom, DNET): 23%, WHO II (Astrozytom, Oligodendrogliom, Gangliogliom): 29,3%, Tumor WHO > II (v.a. Astrozytome WHO III): 22%). Bei weiteren 18,8% wurde eine Gefäßmissbildung/-tumor und bei 6,9% eine Dysgenese (kortikale Dysplasie, Hamartom, tuberöse Sklerose) im Resektat gefunden. Fasst man die Gangliogliome (31), Gangliozytom (1), DNET (5) und Hamartome (8) als Dysontogenetische Läsionen zusammen so erhält man in dieser Gruppe 45 Patienten.

182 Patienten konnten der „non-läsionellen“ Gruppe zugeordnet werden (83% mit Hippokampus-Sklerose, 17% mit normaler Histologie). Bei 34 von 218 Patienten der „läsionellen“ Gruppe (16%; bzw. 8,5% von 400 Patienten) fand sich eine doppelte Pathologie („dual pathology“), d.h. eine vaskuläre, tumorale oder andere Temporalappen-Läsion mit zusätzlicher Hippokampus-Sklerose. Bei der Hälfte der Patienten mit „normaler Histologie“ standen nur geringe Gewebemengen für eine histologische Untersuchung zur Verfügung, was eine zuverlässige Beurteilung erschwerte. **Tabelle 2** gibt einen Überblick über die weiteren Charakteristika dieser beiden Gruppen. Insgesamt 356 (89%) der Operationen wurden als „kurativ“ und 44 (11%) als „palliativ“ eingestuft.

Tabelle 2

	„Läsionell“	„Nicht-läsionell“
Zahl	218	182
Rechts/Links	108/110	98/84
M/F	116/102	110/72
Kurativ/ Palliativ	218/0	139/43
Alter bei Beginn der Anfälle	23,0 ± 16,1	11,8 ± 9,8*
Alter bei Operation	30,5 ± 15,0	33,2 ± 10,8
Dauer der Epilepsie	7,5 ± 8,7	21,4 ± 10,3*
% Patienten mit mehr als 3 AED vor Operation	10,6	36,7*
Anfallstage im Jahr vor Operation	176,9 ± 151,3	131,7 ± 120,7
Beobachtungs- zeit (Monate)	77,2 ± 68,1	94,7 ± 63,4

Patienten Charakteristika

Rechts, rechtsseitige sAHE; Links, linksseitige sAHE; M, Männer; F, Frauen. Anfallstage: 24h Periode mit einem Anfall oder mehreren Anfällen. Zur Berechnung der Anfallstage vor der Operation wurden die 12 Monate vor der Operation genommen, wobei für die Zeit während der Abklärung mit Medikamentenreduktion korrigiert wurde.

*p < 0,05 im Vergleich mit der „läsionellen“ Gruppe.

Tabelle 3a

Prozentsatz der Patienten in den verschiedenen Outcome-Klassen (Klassifikation nach Engel und ILAE-Klassifikation)

Jahre post Op	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	L
Patienten: 400	369	331	287	261	234	203	188	169	147	125	111	100	80	67	47	38	24	369
Engel																		
I	70,7	70,1	66,6	65,1	65,8	70,0	71,8	69,2	66,7	63,2	64,0	63,0	61,2	56,7	59,6	60,5	66,7	66,9
II	9,2	10,0	10,1	8,8	9,8	8,3	8,0	10,1	10,2	12,0	10,8	9,0	10,0	10,5	8,5	5,3	0,0	10,9
III	13,3	13,0	15,0	16,9	15,4	14,3	11,7	12,4	14,3	14,4	14,4	16,0	16,3	17,9	21,3	21,0	29,1	14,6
IV	6,8	6,9	8,3	9,2	9,0	7,4	8,5	8,3	8,8	10,4	10,8	12,0	12,5	14,9	10,7	13,2	4,2	7,6
ILAE																		
1	56,4	56,4	54,0	53,7	55,5	61,1	62,2	62,1	59,2	56,8	56,8	57,0	53,7	49,2	48,9	52,6	58,4	57,1
1a	56,4	50,1	42,2	39,1	38,0	38,9	38,3	34,9	32,7	33,6	33,4	33,0	32,5	25,3	23,4	23,7	29,2	36,8
2	13,3	11,5	9,4	8,0	9,0	8,4	6,9	6,5	6,1	5,6	6,3	6,0	7,5	6,0	8,5	7,9	8,3	8,4
3	7,3	9,1	10,5	9,6	9,0	5,9	7,5	6,5	6,8	10,4	9,0	6,0	5,0	6,0	6,4	5,3	0,0	9,8
4	13,5	13,3	15,0	17,2	14,5	11,8	10,1	11,9	13,6	11,2	13,5	15,0	17,5	19,4	19,2	18,4	20,8	15,2
5	9,5	9,7	11,1	11,5	12,0	12,8	13,3	13,0	14,3	16,0	14,4	16,0	16,3	19,4	17,0	15,8	12,5	9,5

L, letztes verfügbares Outcome. Von den insgesamt 400 operierten Patienten wurden 31 wegen einer < 1 Jahr postoperativen Beobachtungszeit von der Analyse ausgenommen. Keine Patienten in ILAE Klasse 6.

Tabelle 3b

Outcome (letzte verfügbare Klassifikation) in den verschiedenen histologischen Untergruppen (in Prozenten)

	Vaskulär	Tumore WHO I	Tumore WHO II	Tumore WHO III-IV	Dysontogenetische Läsionen	HS +++	HS ++	HS +	Normale Histologie
Patienten:	41	50	64	48	54	53	41	57	31
Engel									
I	73,7	72,7	60	60,6	72,6	86,6	76,5	58,8	48,4
II	10,5	15,9	13,3	12,1	11,8	4,3	8,8	9,8	12,9
III	10,5	9,1	18,3	21,2	11,8	4,3	11,8	19,6	19,3
IV	5,3	2,3	8,3	6,1	3,9	4,3	2,9	11,8	19,3
ILAE									
1	50,0	47,7	43,3	51,5	45,1	67,4	55,9	54,9	38,7
1a	26,7	18,2	8,3	0,0	23,5	39,1	29,4	23,5	12,9
2	0,0	6,8	6,7	9,1	3,9	15,2	14,7	3,9	9,7
3	7,9	13,6	11,7	9,1	9,8	8,7	11,8	5,9	9,7
4	15,8	11,4	18,3	24,2	13,7	4,3	11,8	15,7	19,3
5	2,6	2,3	11,7	6,1	3,9	4,3	5,9	19,6	22,6

Vaskulär, vaskuläre Läsionen, d.h. Kavernome, arteriovenöse Malformationen etc.; HS, Hippokampus-Sklerose; +++, schwer; ++, mässig; +, leicht. Normale Histologie, kein pathologischer Befund; beachte, dass bei der Hälfte der Patienten in dieser Gruppe nur sehr kleine Gewebeproben für die Untersuchung zur Verfügung standen.

Postoperative Anfallsfrequenz

Die Entwicklung der postoperativen Anfallsfrequenz wurde bis maximal 24 Jahre verfolgt. Von den 400 bis 1999 operierten Patienten wurden 31 wegen Beobachtungszeiten von weniger als einem Jahr ausgeschlossen, so dass insgesamt 369 Patienten für diese Analyse zur Verfügung standen. Im Mittel betrug die Beobachtungszeit 7,1 Jahre; bei 125 Patienten war sie 10 Jahre oder länger. **Tabelle 3a** gibt eine Übersicht über den Prozentsatz Patienten in den verschiedenen Anfalls-Outcome-Klassen im Langzeitverlauf, **Tabelle 3b** eine Übersicht über das Anfallsergebnis aufgeschlüsselt nach

histologischer Diagnose. In der „läsionellen“ Gruppe war das Anfallsergebnis gleich gut für „Gefäßläsionen“, „Tumore WHO I“ und „Dysontogenetische Läsionen“, jedoch schlechter bei „Tumoren WHO II-IV“. In der „non-läsionellen“ Gruppe hatten Patienten mit schwerer Hippokampus-Sklerose das beste und Patienten mit „normalem histologischen Befund“ das schlechteste postoperative Anfallsergebnis. Die Regressionsanalyse zeigte, dass 19% der Patienten im Laufe der Jahre eine Tendenz zur Verbesserung des Anfallsergebnisses und 57% ein stabiles Outcome zeigten, während sich 24% verschlechterten. Generell war das Anfallsergebnis in der „kurativen“ Gruppe erwartungsgemäss deutlich besser als in der „palliativen“ Gruppe.

Tabelle 4

Komplikation	„Läsionelle“ sAHE	„Nicht-läsionelle“ sAHE	Total	Prozent
Intrakranielles Hämatom:				
Akut epidural		2	2	0,44
Akut subdural	2		2	0,44
Verzögert subdural		1	1	0,22
Hirnnervenausfälle:				
III- N. oculomotorius	1	3	4	0,88
IV- N. trochlearis		1	1	0,22
Homonyme Hemianopsie	1	1	2	0,44
Hemiparese:				
Kontralateral transient	2	2	4	0,88
Kontralateral persistierend	2	1	3	0,66
Transiente Dysphasie		1	1	0,22
Verbales Gedächtnisdefizit	1		1	0,22
Wundinfektion	1	1	2	0,44
Meningitis		1	1	0,22
Tiefe Beinvenenthrombose	1	1	2	0,44
Total	11	15	26	5,73

Übersicht über die postoperativen Komplikationen bei 453 Patienten mit sAHE

Insgesamt waren zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Anfallsergebnis-Klassifizierung 65,5 % der Patienten vollständig anfallsfrei (ILAE 1 & 2: „läsionelle“ Gruppe: 64,9%; „nicht-läsionelle“ Gruppe: 66,1%). 28,8% erlitten eine mindestens 50%-Reduktion der Anfallsfrequenz (ILAE 3-4: „läsionelle“ Gruppe: 28,2%; „nicht-läsionelle“ Gruppe: 21,7%) und 9,5% der Patienten hatten eine postoperative Anfallsreduktion von weniger als 50% (ILAE 5: „läsionelle“ Gruppe: 6,5%; „nicht-läsionelle“ Gruppe: 12,2%).

Die Reduktion der Anfallsfrequenz schlägt sich auch in der antiepileptischen Therapie nieder. Zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Outcome-Klassifikation hatte bei 55,1% die antiepileptische Medikation reduziert werden können und 36,2% Patienten nahmen gar keine Medikamente mehr ein.

Komplikationen

Bei insgesamt 453 sAHE kam es zu insgesamt 26 Komplikationen bei 21 Patienten (4,6%). Fünf Patienten erlitten je 2 Komplikationen. In 17 Fällen (3,8%) handelte es sich um „leichte“ Komplikationen, in 4 Fällen (0,9%) um „schwere“ Komplikationen. Die Operationsmortalität lag bei Null. **Tabelle 4** gibt einen Überblick über die postoperativen Komplikationen.

Einfluss der sAHE auf neuropsychologische Parameter

93 Patienten (45 Männer, 48 Frauen; mittleres Alter 33,4 Jahre) wurden in die neuropsychologische Analyse eingeschlossen (linksseitige sAHE: 43; rechtsseitige sAHE 50). 61 von diesen 93 Patienten gehörten zur „nicht-läsionellen-kurativen“ Gruppe, die anderen 32 zur „läsionellen-kurativen“ Gruppe. 13 Patienten waren Linkshänder.

Die wesentlichen Resultate für verschiedene Aspekte der prä- und postoperativen Gedächtnisleistung und einige der Frontalhirnfunktionen (Stroop Test; Five Point Test, Word Fluency) können wie folgt zusammengefasst werden:

Bei den nach der Seite der Operation und Art der Läsion getrennt analysierten mittleren Differenzen zwischen prä- und postoperativer Leistung im „Rey Auditory Verbal Learning Test (AVLT)“ und „modifizierten Rey Visual Design Learning Test (VDLT)“ gibt es zwischen der „läsionellen“ und „nicht-läsionellen“ Gruppe keinen Unterschied. Patienten mit linksseitiger sAHE verschlechterten sich nach der Operation etwas und haben im AVLT postoperativ eine signifikant schlechtere Leistung als Patienten mit rechtsseitiger sAHE. Patienten mit rechtsseitiger sAHE verbesserten sich nach der Operation in diesem Test leicht. Der Unterschied prä-/postoperative Leistung ist jedoch in keiner der beiden Gruppen signifikant. Signifikant jedoch ist wiederum die Interaktion zwischen Operationsseite und prä/postoperativer Leistung im AVLT. Im VDLT finden sich zwischen rechts- und linksseitiger sAHE keine Unterschiede in den prä- und postoperativen Leistungen. Die Unterschiede zwischen prä- und postoperativer Leistung beim Abrufen der komplexen Figur nach Rey-Osterrieth sind nach links- und rechtsseitiger sAHE gleich. Insgesamt findet sich bei beiden Gruppen eine leichte, jedoch nicht signifikante Verbesserung. Im Stroop Test und im Verbal Fluency Test waren die prä-/postoperativen Leistungen in keinem dieser Tests signifikant unterschiedlich.

Psychosoziales Outcome

68,9% der in dieser Analyse eingeschlossenen Patienten gaben an, zum Zeitpunkt der Befragung anfallsfrei zu sein, 5,6% hatten weniger als 5 Anfälle/Jahr, 7,8% berichteten über eine deutliche, d.h. mehr als 90%-Reduktion der Anfallsfrequenz. **Tabelle 5** gibt einen Überblick über die durch die Operation bedingten Veränderungen in den verschiedenen psychosozialen Bereichen.

Die logistische Regressionsanalyse zeigte, dass persistierende epileptische Anfälle und unerwünschte Nebenwirkungen der Antiepileptikatherapie nach postoperativen psychiatrischen Erkrankungen den stärksten Einfluss auf ein negatives psychosoziales Outcome hatten. Die Dauer der epileptischen Erkrankung, das Ge-

Tabelle 5

Kategorie	„Verbessert“	„Unverändert“	„Verschlechtert“
Berufliche Situation	30	48	22
Beziehung, Familie	33	57	10
Sozialkontakte	53	41	6
Sexuelle Aktivität *	30	50	9
Sport	32	64	3
Freizeit	63	28	9
Depression	49	40	11
Ängstlichkeit	51	40	9
Selbstbewusstsein	54	38	8
Unabhängigkeit	47	48	6
Lebensqualität	66	27	8

*diese Frage wurde nur von 80 Patienten beantwortet.

Veränderungen der psychosozialen Verhältnisse nach sAHE (in Prozent) bei 90 Patienten.

schlecht und das Vorhandensein von neuropsychologischen Defiziten beeinflussten das psychosoziale Outcome ebenfalls.

Die verschiedenen psychosozialen Parameter waren mit den folgenden Variablen signifikant korreliert:

- Einkommen mit psychiatrischer Erkrankung.
- Berufliche Stellung mit psychiatrischer Erkrankung und unerwünschten Medikamenten-Nebenwirkungen.
- Familiäre Beziehungen mit Dauer der Epilepsie, psychiatrischer Erkrankung und Geschlecht.
- Sozialkontakte mit schweren Anfällen mit Stürzen, Depression und Geschlecht.
- Sexuelle Aktivität mit komplex-partiellen Anfällen und Dauer der Epilepsie.
- Sport/Freizeit mit Alter bei der Operation.
- Depression mit unerwünschten Medikamenten-Nebenwirkungen.
- Ängstlichkeit mit schweren Anfällen mit Sturz, neuropsychologischen Defiziten und unerwünschten Medikamenten-Nebenwirkungen.
- Unabhängigkeit mit postoperativer Anfallsreduktion.
- Selbstvertrauen mit psychiatrischer Erkrankung und unerwünschten Medikamenten-Nebenwirkungen.
- Allgemeine Lebensqualität mit schweren Anfällen mit Sturz und psychiatrischer Erkrankung.

Diskussion

Die Analyse der 400 Patienten, bei denen von 1975 – 1999 wegen einer therapierefraktären Temporallap-penepilepsie am Universitätsspital Zürich eine sAHE durchgeführt worden war, hat gezeigt, dass (1.) die

sAHE in gut ausgewählten Patienten in einem hohen Prozentsatz zu Anfallsfreiheit oder zumindest einer deutlichen Reduktion der Anfälle führt. Insgesamt kam es bei 90,5% der Patienten postoperativ zu einer mehr als 50%-igen Reduktion der Anfallsfrequenz. Somit sind die Resultate der sAHE hinsichtlich Anfallsreduktion denen der ausgedehnten Temporallappenresektionen ebenbürtig. (2.) sAHEs, die von einem erfahrenen Neurochirurgen durchgeführt werden, haben eine niedrige Rate an intra- und postoperativen Komplikationen. Neuropsychologische Funktionen werden durch eine sAHE gar nicht oder nur gering beeinträchtigt, wobei linksseitige sAHE aber mit grösserem Risiko hinsichtlich Gedächtnisabfall belastet sind und sorgfältige präoperative Gedächtnisabklärungen erfordern. Zusammenge-nommen machen diese beiden Charakteristika die sAHE zu einer für den Patienten sicheren Operation.

In dieser Langzeit-Studie wurde nachgewiesen, dass die sAHE in einem hohen Prozentsatz von Patienten mit MTLT zu einer langfristigen und deutlichen Reduktion der Anfallsfrequenz führt. Die Zahlen dieser sAHE-Langzeitergebnis-Studie sind mit Resultaten von Zentren, an denen bei MTLT Temporallappenresektionen durchgeführt werden, durchaus vergleichbar. So waren zum Beispiel in der UCLA-Serie von 1961-1983 79% der Patienten mit Outcome Engel I während des ersten postoperativen Jahres auch noch nach 5 Jahren in dieser Kategorie I. In der Zürcher sAHE-Serie war dies bei 83,3% der Patienten in der „läsionellen“ Gruppe und bei 85,7% der Patienten in der „nicht-läsionellen“ Gruppe der Fall. In der UCLA Serie waren 81% der Patienten mit Outcome Engel I in den ersten zwei Jahren auch noch nach 5 Jahren in dieser Kategorie Engel I. In der Zürcher Serie waren dies 89% der Patienten in der „läsionellen“-Gruppe und 88% in der „nicht-läsionellen“ Gruppe. Ähnlich gute Erfolge hinsichtlich Anfallsreduktion mit Amygdala-Hippokampektomien werden auch von anderen Epilepsiezentren berichtet ^[23]. Solche Zahlen widerlegen die Befürchtung, dass es nach umschriebeneren Resektionen häufiger zum Wiederauftreten von Anfällen kommen könnte als nach Temporallappenresektionen.

Eine kürzlich veröffentlichte, randomisierte Studie von Wiebe et al. ^[24] demonstrierte erstmals die Überlegenheit der Epilepsiechirurgie gegenüber einer medikamentösen Therapie bei Patienten mit Temporallap-penepilepsie. In dieser Studie waren 58% der Patienten mit Temporallappenresektionen während eines Jahres frei von Anfällen mit Bewusstseinsbeeinträchtigung (Outcome Engel I) aber nur 8% der medikamentös therapierten Patienten. In der Zürcher sAHE Serie waren nach einem Jahr 70,6% der Patienten in der Gruppe mit Outcome Engel I, womit der Schluss gezogen werden kann, dass auch umschriebene Resektionen bei Temporallap-penepilepsien eindeutig bessere Erfolge zeigen als medikamentöse Therapien.

Das postoperative Outcome nach sAHE war bei Patienten der „läsionellen“ Gruppe und Patienten der „nicht-läsionellen“ Gruppe gleich gut. In der letzteren

Gruppe war der Prozentsatz von Patienten mit einer klassischen Hippokampus-Sklerose (charakterisiert durch schweren Neuronenverlust mit Aussparung des Ammonshorn-Sektors CA2, ausgeprägte Gliose, ausgeprägte supragranuläre Dispersion) mit deutlicher postoperativer Anfallsreduktion deutlich höher als bei Patienten mit atypischer Hippokampus-Sklerose (charakterisiert durch mässigen, diffusen Neuronenverlust, mässige Gliose, wenig supragranuläre Dispersion) oder normaler Histologie. Das deutlich schlechtere Outcome der Patienten in der „palliativen“ Gruppe im Vergleich zu den Patienten in der „kurativen“ Gruppe ist nicht erstaunlich. Die Zuordnung zur „palliativen“ Gruppe erfolgte aufgrund von Hinweisen auf eine nicht auf den Hippokampus beschränkte und deshalb durch eine sAHE wahrscheinlich nicht vollständig resezierbare primär epileptogene Zone in den präoperativen Abklärungen. Diese Patienten könnten zu den etwa 20% MTLE-Patienten gehören, bei denen sich in der histologischen Untersuchung diskrete, in der Bildgebung nicht erfassbare, diffuse dysgenetische epileptogene Veränderungen in einem grösseren Bereich des Temporallappens finden^[25]. Solche Patienten würden möglicherweise eher von einer „massgeschneiderten“ ausgedehnten Temporallappenresektion unter elektrokortikographischer Kontrolle als von einer sAHE profitieren.

Im Vergleich zu einer Temporallappenresektion ist die sAHE zeitaufwändiger und technisch schwieriger. Trotzdem ist die Komplikationsrate in unserer sAHE-Serie etwas tiefer (0,9% leichte Komplikationen, 3,8% schwere Komplikationen) als bei anderen grösseren epilepsiechirurgischen Serien. Zum Beispiel wurden in einer grossen schwedischen Serie 3,1% schwere und 8,9% leichtere Komplikationen beschrieben^[26]. Die limitierte Resektion bei der sAHE hat aber auch den Vorteil, funktionelles Hirngewebe zu schonen. Bereits eine frühere Studie in einer Untergruppe der hier analysierten Patienten hat gezeigt, dass das neuropsychologische Outcome bei sAHE eher besser ist als bei konventionellen Temporallappenresektionen^[27]. Dies wurde auch in dieser Studie wieder bestätigt, in der nach sAHE keine signifikanten Verschlechterungen der neuropsychologischen Funktionen im Vergleich zu prä-operativ nachgewiesen werden konnten. Dies ist aber wahrscheinlich auch darauf zurückzuführen, dass bei allen operierten Patienten, bei denen die präoperativen Abklärungen ein erhöhtes Risiko für postoperative neuropsychologische Ausfälle gezeigt hatten, ein selektiver Temporallappen-Amobarbital-Gedächtnis-Test durchgeführt wurde.

Schlussfolgerung

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass die sAHE bei therapierefraktärer mesialer Temporallappenepilepsie eine effektive und sichere Therapie darstellt. Dies gilt vor allem für die Untergruppe von Patienten mit klassischer Hippokampus-Sklerose mit konkordanten

Befunden in der Bildgebung und EEG. Da ein langjähriges, schlecht kontrolliertes Anfallsleiden negative Auswirkung auf neuropsychologische Funktionen und auf die psychosoziale Integration hat, ist es wichtig, die Diagnose einer therapierefraktären Epilepsie früh zu stellen und die Patienten rechtzeitig für weitere Abklärungen an ein entsprechend spezialisiertes Zentrum zu überweisen.

Referenzen

- ¹ Engel J Jr, Van Ness P, Rasmussen TB et al. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel J Jr (ed): *Surgical Treatment of the Epilepsies*. ed.2. New York: Raven Press, 1993: 609–621
- ² Jensen I. Temporal lobe surgery around the world: results, complications and mortality. *Acta Neurol Scand* 1975; 52: 354–373
- ³ Lüders H (ed): *Epilepsy Surgery*. New York: Raven Press, 1992
- ⁴ Oxbury J, Polkey C, Duchowny M (eds): *Intractable Focal Epilepsy*. London: W. B. Saunders, 2000
- ⁵ Rasmussen TB. Cortical resection for medically refractory focal epilepsy: results, lessons and questions. In: Rasmussen TB, Marion R (eds): *Functional Neurosurgery*. New York: Raven Press, 1979: 253–269
- ⁶ Shorvon S, Dreifuss F, Fish D, Thomas D (eds): *The Treatment of Epilepsy*. Oxford: Blackwell Science; 1996
- ⁷ Tuxhorn I, Holthausen H, Boenigk H (eds): *Pediatric Epilepsy Syndromes and their Surgical Treatment*. London: John Libbey & Comp., 1997
- ⁸ Wieser HG, Silfvenius H. Overview. Epilepsy surgery in developing countries. *Epilepsia* 2000; 41S4: 3–9
- ⁹ Wieser HG. *Electroclinical Features of the Psychomotor Seizure*. Stuttgart/London: Fischer/Butterworths, 1983
- ¹⁰ Wieser HG. Stereoelectroencephalography. In: Wieser HG, Elger CE (eds): *Presurgical Evaluation of Epileptics*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer, 1987: 192–204
- ¹¹ Wieser HG, Elger CE, Stodieck SRG. The 'Foramen Ovale Electrode': A new recording method for the preoperative evaluation of patients suffering from mesio-basal temporal lobe epilepsy. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1985; 61:314–322
- ¹² Wieser HG, Schwarz U. Topography of foramen ovale electrodes by 3D image reconstruction. *Clinical Neurophysiology* 2001; 112: 2053–2056
- ¹³ Zumsteg D, Wieser HG. Presurgical evaluation: Current role of invasive EEG. *Epilepsia* 2000; 41S3: S55–S60

- ¹⁴ Wieser HG, Müller S, Schiess R et al. The anterior and posterior selective temporal lobe amobarbital tests: angiographical, clinical, electroencephalographical, PET and SPECT findings, and memory performance. *Brain and Cognition* 1997; 33: 71-97
- ¹⁵ Wieser HG, Yasargil MG. Selective amygdalohippocampectomy as a surgical treatment of mesiobasal limbic epilepsy. *Surg Neurol* 1982; 17: 445-457
- ¹⁶ Yasargil MG, Teddy PJ, Roth P. Selective amygdalohippocampectomy: operative anatomy and surgical technique. In: Simon L, Brihaye J, Guidetti B, et al. (eds): *Advanc Techn Stand Neurosurg* 1985; 12: 92-123
- ¹⁷ Yasargil MG, Wieser HG, Valavanis A et al. Surgery and results of selective amygdala-hippocampectomy in one hundred patients with nonlesional limbic epilepsy. *Neurosurg Clin N Am* 1993; 4:243-261
- ¹⁸ 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
- ¹⁹ Engel J Jr (ed.): *Surgical Treatment of the Epilepsies*. New York: Raven Press, 1993
- ²⁰ Wieser HG, Blume WT, Fish D et al. ILAE Commission Report. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery. *Epilepsia* 2001; 42: 282-286
- ²¹ Treyer V. Neuropsychologische Leistungen vor und nach selektiver Amygdalohippocampektomie. Lizentiatsarbeit, Philosophische Fakultät I, Universität Zürich, 2000.
- ²² Kurmann-Bärlocher A. Veränderung der psychosozialen Situation von 90 Patienten der Zürcher AHE-Serie nach Amygdalohippocampektomie. Dissertation, Medizinische Fakultät, Universität Zürich, 2000.
- ²³ Robinson S, Park TS, Bourgeois BFD et al. Transparahippocampal selective amygdalohippocampectomy in children and adolescents: Efficacy and cognitive morbidity. *J Neurosurg* 2000; 93: 402-409
- ²⁴ Wiebe S, Blume WT, Girvin JP. Effectiveness and efficiency of surgery in temporal lobe epilepsy study group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal lobe epilepsy. *NEJM* 2001; 345: 311-318
- ²⁵ Stefan H, Feichtinger M, Pauli E et al. Magnetic resonance spectroscopy and histopathological findings in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 41-46
- ²⁶ Rydenhag B, Silander HC. Complications of epilepsy surgery after 654 procedures in Sweden, September 1990 – 1195: a multicenter study based on the Swedish National Epilepsy Surgery Register. *Neurosurg* 2001; 49: 51-56
- ²⁷ Birri R, Perret E, Wieser HG. Der Einfluss verschiedener Temporallappenoperationen auf das Gedächtnis von Epileptikern. *Nervenarzt* 1982; 53: 144-149

Korrespondenzadresse:
 Prof. Dr. med. H.- G. Wieser
 Abteilung für Epileptologie
 und Elektroenzephalographie
 Neurologische Klinik
 Universitätsspital Zürich
 Frauenklinikstrasse 26
 CH 8091 Zürich
 Tel. 0041 1 255 55 30
 Fax 0041 1 255 44 29
 hgw@usz.ch

Thomas Grunwald und Günter Krämer, Schweizerisches Epilepsie-Zentrum, Zürich

Zusammenfassung

Die Vagusnerv-Stimulation ist eine palliative Therapie zur Behandlung pharmakoresistenter Epilepsien, mit der bei ca. 30 – 40% der Patienten eine Reduktion der Anfallsfrequenz um mehr als 50% erreicht werden kann. Die häufigsten Nebenwirkungen dieser im Allgemeinen gut tolerierten Methode sind Heiserkeit, laryngeale Missempfindungen, Husten oder Dyspnoe während der Stimulation. Ihr Einsatz sollte ernsthaft erwogen werden, wenn eine nachgewiesene Pharmakoresistenz besteht und ein resektiver epilepsiechirurgischer Eingriff nicht oder nur mit relativ hohem Risiko möglich ist. Nach der Implantation ist eine medikamentöse Behandlung weiterhin zwingend notwendig. Sie kann zum Teil jedoch vereinfacht werden und somit besser verträglich sein.

Summary: Vagus nerve stimulation

Vagus nerve stimulation is a palliative method for treatment of medically refractory epilepsies and can result in a reduction of seizure frequency of more than 50% in approximately 30 – 40% of the patients. Most commonly reported side effects of this usually well tolerated method are hoarseness, laryngeal dysaesthesia, cough or dyspnea. Implantation of a vagus nerve stimulator should be considered in pharmacoresistant epilepsies in which resective epilepsy surgery is not possible or would bear a high risk. After implantation, further medical therapy is still mandatory. However, it may be possible to reduce co-medications thus improving tolerability.

Epileptologie 2003; 20: 69 – 74

Einleitung

Die Vagusnerv-Stimulation (VNS) ist eine Therapieform zur Behandlung pharmakoresistenter Epilepsien, bei der der linke Nervus vagus in regelmässigen Abständen (z.B. alle 5 Minuten für 30 Sekunden) elektrisch gereizt wird. Die verwendeten Stromstärken variieren individuell zwischen 0,25 und 3,5 mA. Die Reizung selbst erfolgt mittels einer spiralförmigen Platinelektrode, die um den linken N. vagus gelegt wird und die subkutan mit einem links subclaviculär implantierten Impulsgeber verbunden ist. Die Implantation des VNS-Systems ist mit nur geringen Risiken verbunden, insbesondere im Vergleich mit resektiven epilepsiechirurgischen Eingriffen. Programmiert wird der Stimulator von extern

über ein Computerprogramm, das die Einstellung der Stimulationsparameter über einen vor die Brust gehaltenen Sender erlaubt. Über die chronische VNS hinaus ist es auch möglich, den Stimulator zusätzlich akut von aussen zu aktivieren, indem man einen Magneten kurz über den Impulsgeber hält. Auf diese Weise können Patienten oder Angehörige versuchen, z.B. im Falle einer Aura oder eines beginnenden Anfalls, diesen zu unterbinden, zu verkürzen oder zu lindern. Verlässliche Daten über die Erfolgchancen dieses akuten Vorgehens fehlen bislang. Dennoch begrüssen manche Patienten und/oder deren Angehörige besonders die Möglichkeit einer solchen Einflussnahme. Eine Re-Operation wird nach einigen Jahren zum Wechsel des Impulsgebers nötig, wenn dessen Batterie aufgebraucht ist. Bislang war dies meist nach 3 – 5 Jahren erforderlich, bei neueren Modellen soll ein Wechsel des Impulsgebers erst nach 8 – 12 Jahren notwendig werden. Die genaue Lebensdauer der Batterie hängt jedoch auch von den gewählten Stimulationsparametern ab.

Dass eine VNS die Hirnaktivität beeinflussen und zu einer Desynchronisation von EEG-Ableitungen führen kann, wurde bereits 1938 in tierexperimentellen Studien entdeckt^[1]. Zabara zog dann 1985 aus seinen Untersuchungen die Schlussfolgerung, dass es durch eine VNS-vermittelte, also von peripher erzeugte Desynchronisation der elektrischen Hirnaktivität möglich sein könnte, Anfällen vorzubeugen^[2]. Im Juli 1997 wurde die VNS schliesslich in den USA von der Food and Drug Administration (FDA) zur Behandlung pharmakoresistenter Epilepsien zugelassen, und mittlerweile wurde weltweit bereits bei mehr als 16'000 Patient(inn)en das „Neurocybernetic Prosthesis System“ der Firma Cyberonics Inc. (Houston, Texas) als Vagusnerv-Stimulator implantiert.

Wie bei seiner Zulassung durch die FDA, so ist auch heute noch nicht bekannt, wie die VNS genau wirkt und warum sie Anfälle verhindern kann. Ebenso wenig kann zurzeit vorhergesagt werden, welche Patienten von der Implantation eines Stimulators profitieren (also Responder sein) werden und welche nicht. Um so wichtiger sind daher derzeit in der klinischen Praxis klare Hinweise darauf, wann eine VNS erwogen werden sollte und wann nicht. Wir möchten daher hier eine kurze Übersicht über Untersuchungen zu möglichen Wirkungsweisen, Erfolgchancen und Nebenwirkungen der VNS geben, um dann Handreichungen für die alltägliche klinische Praxis vorzuschlagen. Bei Interesse an weiter gehender Information möchten wir auf die von der Firma Cyberonics eingerichtete Website incl. Patientenregister (<http://www.cyberonics.com/>) und eine kleine Monographie verweisen^[3].

Der Vagusnerv

Der paarige Vagusnerv verlässt als 10. Hirnnerv den Schädel durch das Foramen jugulare. Nachdem der linke und der rechte Vagus im Halsbereich zwischen der A. carotis communis und der V. jugularis interna verlaufen, liegen sie im oberen Brustbereich auf beiden Seiten der Trachea. Der weitere, weit verzweigte Verlauf zu den verschiedensten inneren Organen ist Grund für seinen Namen, die lateinische Bezeichnung für den „Wanderer“. Bekannt sind auch Laien oft seine parasympathischen Funktionen, die den sympathisch vermittelten und oft mit Flucht- und Kampfreaktionen assoziierten Wirkungen diametral entgegenstehen: Die Vagusaktivität senkt die Herzfrequenz, beruhigt die Atmung, weitet die Arterien und senkt so den Blutdruck, fördert mit der Darmperistaltik die Verdauung etc. Beide Vagusnerven innervieren auch Muskeln des Pharynx und des Larynx, so auch insbesondere die Kehlkopfmuskulatur über den N. laryngeus superior bzw. den N. recurrens. Neben diesen Efferenzen enthält der Vagus aber auch afferente Nervenfasern. Diese vermitteln Geschmacksinformationen aus dem Pharynx, Berührungsempfindungen von einem kleineren Bereich des äusseren Ohrs, aber vor allem eine Fülle viszerosensorischer Informationen der inneren Organe. Tatsächlich machen afferente Fasern 80% des zervikalen Anteils der Nn. vagi aus^[4]. Dies bereits macht deutlich, warum eine periphere Reizung des Vagusnervs zu zerebralen Auswirkungen führen kann.

Wenn aber immerhin 20% der Fasern des Vagusnervs efferente Fasern sind, muss die VNS dann nicht zwangsläufig auch zu peripheren Auswirkungen, also zu möglicherweise intolerablen somatischen Nebenwirkungen führen? In Einzelfällen kann dies durchaus der Fall sein. Dass dies aber keineswegs die Regel ist, ist einerseits wohl dadurch begründet, dass bei der VNS der linke und nicht der rechte Vagusnerv stimuliert wird: Der linke Vagusnerv enthält viel weniger efferente Fasern, die die Herzaktion beeinflussen als der rechte^[5]. Andererseits könnte auch die histologische Faserzusammensetzung des Vagusnervs ein wichtiger Grund für die relativ niedrige Nebenwirkungsquote der VNS sein: Der Vagus enthält A-, B- und C-Fasern, wobei die VNS die dicken, myelinisierten A-Fasern am leichtesten, die somatische Efferenzen vermittelnden, unmyelinisierten C-Fasern jedoch am schwersten erregt^[6]. Auf die tatsächlich zu beobachtenden Nebenwirkungen wird weiter unten noch eingegangen.

Zerebrale Wirkungen der VNS

Die Afferenzen des Vagus gelangen zunächst in verschiedene Kerngebiete der Medulla oblongata. Von dort bestehen polysynaptische Verbindungen zu verschiedensten Hirnregionen wie Hypothalamus, Thalamus, Amygdala sowie insulärem, infralimbischem, frontalem

Cortex etc. (für eine Übersicht siehe^[7]). Es ist anzunehmen, dass es diese Verbindungen ermöglichen, dass die VNS in verschiedenen tierexperimentellen Epilepsie-Modellen sowohl interiktuelle epilepsietypische EEG-Aktivität als auch Anfälle unterdrücken kann^[8-10]. Möglicherweise ist hier auch die weit verzweigte noradrenerge Innervation des Kortex durch den Locus coeruleus von besonderer Bedeutung. So konnten Krahl et al.^[11] zeigen, dass eine Läsion des Locus coeruleus zu einer deutlichen Minderung der anfallsprotektiven Wirkungen der VNS führt.

Untersuchungen der Auswirkungen der VNS auf das von der Schädeloberfläche abgeleitete EEG haben bisher keine eindeutigen Effekte nachweisen können^[12, 13]. Dagegen zeigte sich bei einem Patienten, bei dem im Rahmen einer invasiven prächirurgischen Diagnostik Tiefenelektroden implantiert worden waren, eine signifikante Abnahme hippocampaler Spikes bei einer Stimulationsfrequenz von 30 Hz, während eine Stimulationsfrequenz von 5 Hz zu einer Zunahme der Spike-Aktivität im Hippokampus führte^[14]. Auch mit bildgebenden Verfahren kann nach möglichen zerebralen Auswirkungen der VNS gesucht werden. So fanden Henry et al.^[15] signifikante, durch VNS induzierte Blutfluss-Veränderungen in einer Reihe zerebraler Strukturen. Während sich einige dieser Aktivierungen auf die Verarbeitung der bei der VNS entstehenden somato-sensorischen Signale zurückführen liessen (rechter Thalamus, rechter Gyrus postcentralis), waren andere Blutfluss-Veränderungen nicht so unmittelbar zu erklären. Von besonderem Interesse erschien insbesondere die in Amygdala und Hippokampus induzierte Blutfluss-Minderung, die Anlass zu Spekulationen über mögliche VNS-Wirkungen bei Temporallappen-Epilepsien geben mag. Zudem fand sich in dieser Studie eine signifikante Korrelation des Anstiegs des zerebralen Blutflusses im Bereich beider Thalami mit der durch VNS erzielten Reduktion der Anfallsfrequenz, so dass auch eine durch VNS angeregte thalamische Aktivität therapeutische Wirkung haben könnte. Andererseits fand sich jedoch in zwei SPECT-Untersuchungen jeweils eine Abnahme des thalamischen Blutflusses^[16, 17], so dass der genaue Einfluss der VNS auf die Aktivität des Thalamus und die etwaige Bedeutung dieses Effekts für den Therapieerfolg zurzeit noch unklar sind.

Erfolgschancen

Vor der Zulassung der VNS-Therapie durch die amerikanische FDA wiesen zwei multizentrische, randomisierte Quasi-Doppelblind-Studien mit 114^[18] bzw. 199 Patienten^[19] die Wirksamkeit dieser Behandlungsmethode nach. In beiden Studien wurde zunächst die Anfallsfrequenz der Patienten in den 12 bis 16 Wochen vor Implantation des Stimulators ermittelt. Zwei Wochen nach der Implantation wurden die Patienten dann randomisiert einer Gruppe mit hoher (30 Hz; 30 s an, 5 min

aus) oder einer mit niedriger (1 Hz; 30 s an, 90-180 min aus) Stimulationsfrequenz zugeteilt. (Da die Patienten anhand der Nebenwirkungen die Stimulationsparameter registrieren, kann nicht von echten Doppelblindstudien gesprochen werden.) Zielgrösse war jeweils die mittlere Reduktion der Anfallsfrequenz in beiden Gruppen. In beiden Studien zeigte sich eine signifikant deutlichere Reduktion der Anfallshäufigkeit in der Gruppe mit hoher gegenüber der mit niedriger Stimulationsfrequenz (24,5% vs. 6,1% bzw. 28% vs. 15%). Eine im Anschluss daran durchgeführte offene, prospektive Studie der Langzeit-Effekte einer VNS-Therapie, während der jedoch auch Veränderungen der begleitenden antiepileptischen Medikation erlaubt waren, zeigte eine mittlere Reduktion der Anfallsfrequenz von 34% nach 3 Monaten und von 45% nach 12 Monaten^[20]. Zu diesem späteren Zeitpunkt wiesen 20% der Patienten eine Minderung der Anfallshäufigkeit von mehr als 75% auf.

Eine Evaluation der Ergebnisse der an der Epileptologischen Universitätsklinik Bonn durchgeführten VNS-Therapie^[21] bei 95 erwachsenen Patienten (unabhängig von der begleitenden antiepileptischen Medikation) zeigte eine mittlere Reduktion der Anfallsfrequenz von 30%, wobei 45% der Patienten Responder waren, also eine Minderung der Anfallshäufigkeit von über 50% erliefen. Bei 10 Patienten (12%) wurde ein Rückgang der Anfälle um mehr als 75% erreicht, während 4 Patienten (5%) anfallsfrei wurden. Bei einem der 47 Patienten (55%), bei denen keine nennenswerte Verbesserung erzielt werden konnte, kam es zu einer deutlichen Steigerung der Anfallsfrequenz. In dieser Untersuchung fand sich keine eindeutige Überlegenheit eines bestimmten VNS-Protokolls. Wie in anderen Langzeit-Studien ergab sich ein zunehmender Anstieg der VNS-Wirksamkeit mit steigender Behandlungsdauer. Allerdings muss einschränkend berücksichtigt werden, dass im Rahmen derartiger offener klinischer Studien, der Einfluss der gleichzeitig notwendigen medikamentösen Therapie (zwangsläufig) nicht eindeutig zu kontrollieren ist, so dass der sichere Nachweis einer Zunahme der Wirksamkeit mit der Behandlungsdauer schwer zu führen ist^[22].

Auch bei pädiatrischen Patientengruppen wurden ähnliche Ergebnisse berichtet. So fanden Helmers et al. in einer Untersuchung mit Patienten in einem Alter von weniger als 18 Jahren (mittleres Alter bei Implantation: 12 J.) bei 28% von 95 Patienten drei Monate nach der Implantation eines VNS-Systems eine Reduktion der Anfallshäufigkeit von mehr als 75%^[23]. Nach 6 Monaten konnten noch Daten von 56 Patienten erhoben werden, von denen nun 30% eine Anfallsreduktion um mehr als 75% aufwiesen. In der gleichen Untersuchung zeigte sich ein solcher Erfolg insbesondere auch bei mehr als einem Drittel von 43 Kindern mit einem Lennox-Gastaut-Syndrom. Eine multizentrische Studie im deutschsprachigen Raum, in die 120 Patienten eingeschlossen wurden, konnte nach zweijähriger Therapie eine Anfallsreduktion um mehr als die Hälfte bei 50% der Patienten dokumentieren^[24]. Auch hier fanden sich bei Kindern mit

Lennox-Gastaut-Syndrom besonders günstige Resultate (69 % Responder nach Ablauf von zwei Jahren).

Risiken und Nebenwirkungen

Ein Risiko der Implantation besteht in einer Infektion, die in der Regel jedoch gut antibiotisch zu behandeln ist. Nur in seltenen Fällen kann die Entfernung des VNS-Systems notwendig werden. In der von Scherrmann et al. beschriebenen Serie von 130 Implantationen war dies bei zwei Patienten der Fall^[21]. An vollständig reversiblen neurologischen Defiziten wurden in dieser Untersuchung eine Parese des N. recurrens (3 Pat.) sowie in einem Fall ein transientes Horner-Syndrom beobachtet. 5 Patienten wiesen ein reversibles Hämatom im Bereich des Impulsgebers auf, bei 3 Patienten kam es zu einer unbefriedigenden Narbenbildung, die in einem Fall chirurgisch revidiert werden musste. In seltenen Fällen kam es während der Überprüfung des Elektrodenkabels zu einer Asystolie, die jedoch durch Entfernung des Programmiersystems sofort unterbrochen werden konnte^[21, 25, 26].

Die häufigsten Nebenwirkungen der VNS sind Heiserkeit (bei den meisten Patienten zumindest initial auftretend) oder Husten (seltener) während der Stimulation. Seltener kann es zu einer Dyspnoe, zu Schluckstörungen oder Hals- oder Kopfschmerzen kommen. Halsschmerzen, Veränderungen der Stimme und möglicherweise auch Husten und Dyspnoe während der Stimulation könnten möglicherweise mit einer VNS-bedingten Stimmband-Adduktion zusammenhängen^[27]. Dieser Mechanismus könnte auch zu der - allerdings bislang selten berichteten - Nebenwirkung beitragen, dass sich die Respiration während des Schlafes verschlechtern kann. Dies führt allerdings in der Regel nicht zu einem klinisch relevanten obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom und kann durch Reduktion der Stimulationsfrequenz gebessert werden^[28]. Eigene Beobachtungen zeigen, dass es während der Stimulation im Schlaf auch zu einer Tonisierung extralaryngealer Muskeln kommen kann, die mit einer Obstruktion der oberen Atemwege assoziiert sein kann. Zumindest bei einem bereits vor Implantation bekannten Schlaf-Apnoe-Syndrom erscheint es uns empfehlenswert, sowohl vor als auch nach Implantation eines VNS-Systems eine polysomnographische Untersuchung in einem Schlaflabor durchzuführen, um etwaige post-operative Verschlechterungen rechtzeitig erkennen und ihnen begegnen zu können.

Insgesamt werden die Nebenwirkungen der VNS-Therapie jedoch als mild bis mässig und als meist im Verlauf der Therapie rückläufig eingeschätzt^[29]. Mit einer höchstwahrscheinlich zumindest passager auftretenden Heiserkeit während der Stimulationsphasen sollten die Patienten aber rechnen, wenn sie sich für oder gegen eine Implantation eines VNS-Systems entscheiden. Andererseits muss betont werden, dass die

für antiepileptisch wirksame Medikamente typischen zentralnervösen Nebenwirkungen wie Schwindel, Tremor und Diplopie etc. nicht zu erwarten sind. Insbesondere kognitive Beeinträchtigungen durch VNS fanden sich bislang nicht^[30, 31]. Eine Studie zum Einsatz der VNS bei Patienten mit einer Depression berichtet sogar über verbesserte kognitive Leistungen^[32].

Indikationen und Kontraindikationen

Bei etwa 70% aller Epilepsiepatienten kann durch eine medikamentöse Therapie Anfallsfreiheit erreicht werden^[33]. Hier stellt sich die Frage nach einer VNS-Therapie selbstverständlich nicht. Bei den übrigen Patienten mit einer pharmakoresistenten Epilepsie muss die VNS-Therapie aufgrund der oben zitierten Resultate als eine palliative Methode eingeschätzt werden: Anfallsfreiheit stellt sich nur in Ausnahmefällen ein, und die Quote der Responder, also der Patienten, bei denen eine Reduktion der Anfallsfrequenz um mehr als 50% erzielt werden kann, liegt in den verschiedenen prospektiven Studien meist zwischen 30 und 45%. Dennoch existieren überzeugende Daten, die die prinzipielle Wirksamkeit der VNS-Therapie auch nach den harten Kriterien der „evidence-based medicine“ belegen^[34].

Insgesamt besteht somit kein **zwingender** Grund für die Implantation eines VNS-Systems. Vielmehr handelt es sich hierbei um eine therapeutische Option, für oder gegen die sich die Patienten (oder ihre für sie entscheidungsbefugten Betreuer) entscheiden können müssen. Dies wiederum erfordert eine sorgfältige Aufklärung über Chancen und Risiken der Methode. Wichtig erscheint es uns, bei einer solchen Aufklärung die begrenzten Erfolgchancen der VNS zu verdeutlichen. Dabei mag der Vergleich mit den möglichen (und durchaus vergleichbaren) Erfolgchancen der Eindosierung eines zusätzlichen neuen Antiepileptikums dienlich sein. Allerdings kann dieser Vergleich auch wichtige Argumente für die Implantation eines VNS-Systems liefern; dann nämlich, wenn realistische medikamentöse Optionen bereits ausgeschöpft wurden und/oder medikamentöse Nebenwirkungen ein besonderes Problem darstellen. Ein Argument für die Implantation eines Stimulators kann in einer solchen Situation nämlich durchaus auch dessen fehlende Interaktion mit den beizubehaltenden Antiepileptika sein. Dass eine medikamentöse Behandlung aber weiterhin notwendig sein wird, sollte bei der Aufklärung gesondert betont werden, um entsprechenden Missverständnissen vorzubeugen.

Die Indikation zur Implantation eines Stimulators besteht somit nicht, wenn eine medikamentöse Therapie zur Anfallsfreiheit führen kann. Eine mögliche Pharmakoresistenz zeichnet sich jedoch bereits ab, bevor eine Vielzahl von Medikamenten-Kombinationen zum Einsatz gekommen ist^[33]. Eine prächirurgische Diagnostik sollte in solchen Fällen nicht zu lange aufgeschoben werden – insbesondere dann, wenn es sich um epilep-

siechirurgisch gut behandelbare Syndrome handelt. In solchen Fällen stellt die VNS keine ernsthafte Alternative zu einem resektiven epilepsiechirurgischen Eingriff dar: Speziell bei Patienten mit einer unilateralen mesialen Temporallappen-Epilepsie oder mit einer fokalen Epilepsie in Folge einer solitären temporalen oder extratemporalen Läsion, die sich nicht in unmittelbarer Nähe eloquenter Kortex-Areale befindet, bietet ein epilepsiechirurgischer Eingriff eine 60 – 80%-ige Erfolgchance auf eine vollständige postoperative Anfallsfreiheit und ist somit einer VNS-Therapie eindeutig überlegen.

Eine absolute Kontraindikation der VNS-Therapie besteht in einer vorangegangenen bilateralen oder linksseitigen Vagotomie. Äusserst zurückhaltend sollte die Indikation darüber hinaus auch bei vorbestehenden Herz- oder Lungenerkrankungen, akuten Magengeschwüren oder Schluckstörungen gestellt werden. Auch bei einem bestehenden Schlaf-Apnoe-Syndrom ist zumindest besondere postoperative Vorsicht und Kontrolle geboten.

Ernsthaft erwogen und dem Patienten auch aktiv als mögliche Alternative vorgestellt werden sollte die Implantation eines Stimulators allerdings dann, wenn die medikamentöse Behandlung nicht zur Anfallsfreiheit führt und ein kurativer epilepsiechirurgischer Eingriff nicht möglich ist, bzw. bereits ohne den erhofften Erfolg durchgeführt wurde. Wenn sich Patienten (oder ihre Betreuer) in einer solchen Situation für eine VNS-Therapie entscheiden, sollte die Indikation zur Implantation auch gestellt werden. Darüber hinaus gibt es unserer Ansicht nach jedoch auch weitere Situationen, die eine Indikationsstellung zu einer solchen Operation rechtfertigen: Wenn etwa ein resektiver epilepsiechirurgischer Eingriff möglich erscheint, aber mit einem erhöhten Risiko verbunden wäre, weil er in der Nähe eloquenter Areale erfolgen würde, kann ein Patient sich durchaus dazu entscheiden, die vergleichsweise risikoarme VNS-Therapie (zumindest zunächst) vorzuziehen. Im Falle eines Versagens der VNS kann sich dann immer noch eine invasive prächirurgische Diagnostik, z.B. für ein kortikales Mapping durch Elektrostimulation anschliessen. Gleiches gilt auch für Fälle mit dualer oder fehlender morphologischer Pathologie, die eine epilepsiechirurgische Therapie zwar nicht ausschliessen, aber eine invasive Diagnostik ohne Erfolgsgarantie erfordern würden. Und schliesslich sind auch eindeutiger indizierte epilepsiechirurgische Eingriffe **elektive** Operationen, gegen die sich ein Patient auch aus subjektiven Gründen entscheiden kann, die aus medizinischer Sicht vielleicht nicht unmittelbar nachvollziehbar sein mögen. Auch in diesen Fällen sollte dem Patienten eine mögliche Implantation eines VN-Stimulators nicht verwehrt werden, wenn er diese wünscht.

Schlussfolgerung

Zusammengefasst stellt die VNS eine nachgewiesenermassen wirksame Behandlungsmethode für pharmakoresistente Epilepsien dar, die in etwa 30 – 40% zu einer signifikanten und lohnenden Reduktion der Anfallsfrequenz führt. Sie sollte vor allem dann mit den Patienten besprochen werden, wenn eine medikamentöse Therapie erfolglos geblieben ist und ein resektiver epilepsiechirurgischer Eingriff wenig Erfolgschancen und/oder grosse Risiken bietet. Ist ein solcher Eingriff – nach adäquater epilepsiechirurgischer Diagnostik – bereits verworfen worden, bedarf es vor Implantation eines VN-Stimulators keiner weiteren aufwändigen Diagnostik mehr. Nach der Implantation ist eine weitere epileptologische (Mit-)Betreuung des Patienten zur individuell angepassten Einstellung und Kontrolle der Stimulationsparameter unabdingbar. Sowohl die Chancen für eine Verbesserung der Lebensqualität der sonst schwer behandelbaren Patienten als auch die auf lange Sicht reduzierten Behandlungskosten ^[35] rechtfertigen jedoch diesen Aufwand.

Referenzen

- 1 Bailey P, Bremer F. A sensory cortical representation of the vagus nerve with a note on the effects of low pressure on the cortical electrogram. *J Neurophysiol* 1938; 1: 405-412
- 2 Zabara J. Peripheral control of hypersynchronous discharge in epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1985; 61: 162 (Abstract)
- 3 Schachter SC, Schmidt D (eds): *Vagus Nerve Stimulation. Second edition. London and New York: Martin Dunitz, 2003*
- 4 Agostini E, Chonnock JE, Daly MD, Murray JG. Functional and histological studies of the vagus nerve and its branches to the heart, lungs, and abdominal viscera in the cat. *J Physiol* 1957; 135: 182-205
- 5 Saper CB, Kibbe MR, Hurley KM et al. Brain natriuretic peptide-like immunoreactive innervation of the cardiovascular and cerebrovascular systems in the rat. *Circ Res* 1990; 67: 1345-1354
- 6 Woodbury DM, Woodbury JW. Effects of vagal stimulation on experimentally induced seizures in rats. *Epilepsia* 1990; 31S2: S7-S19
- 7 Henry TR. Therapeutic mechanisms of vagus nerve stimulation. *Neurology* 2002; 59S4: S3-S14
- 8 Zabara J. Inhibition of experimental seizures in canines by repetitive vagal stimulation. *Epilepsia* 1992; 33: 1005-1012
- 9 McLachlan RS. Suppression of interictal spikes and seizures by stimulation of the vagus nerve. *Epilepsia* 1993; 34: 918-923
- 10 Takaya M, Terry WJ, Naritoku DK. Vagus nerve stimulation induces a sustained anticonvulsant effect. *Epilepsia* 1996; 37: 1111-1116
- 11 Krahl SE, Clark KB, Smith DC, Browning RA. Locus coeruleus lesions suppress the seizure-attenuating effects of vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 1998; 39: 709-714
- 12 Hammond EJ, Uthmann BM, Reid SA, Wilder BJ. Electrophysiological studies of cervical vagus nerve stimulation in humans. *Epilepsia* 1992; 23: 1013-1020
- 13 Salinsky MC, Burchiel KJ. Vagus nerve stimulation has no effect on awake EEG rhythms in humans. *Epilepsia* 1993; 34: 299-304
- 14 Olejniczak PW, Fish BJ, Carey M et al. The effect of vagus nerve stimulation on epileptiform activity recorded from hippocampal depth electrodes. *Epilepsia* 2001; 42: 423-429
- 15 Henry TR, Bakay RA, Votaw JR et al. Brain blood flow alterations induced by therapeutic vagus nerve stimulation in partial epilepsy I: Acute effects at high and low levels of stimulation. *Epilepsia* 1998; 39: 983-990
- 16 Ring HA, White S, Costa DC et al. A SPECT study of the effect of vagal nerve stimulation on thalamic activity in patients with epilepsy. *Seizure* 2000; 9: 380-384
- 17 Van Laere K, Vonck K, Boon P et al. Vagus nerve stimulation in refractory epilepsy: SPECT activation study. *J Nucl Med* 2000; 41: 1145-1154
- 18 Ben Menachem E, Manon-Espaillet 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
- 19 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
- 20 Morris GL 3rd, Mueller WM. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-E05. *Neurology* 2000; 51: 48-55
- 21 Scherrmann J, Hoppe C, Kral T et al. Vagus nerve stimulation: clinical experience in a large patient series. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18: 408-414
- 22 Schachter SC. Vagus nerve stimulation therapy summary. *Neurology* 2002; 59S4: S15-S20

^{23.} Helmers SL, Wheless JW, Frost M et al. Vagus nerve stimulation therapy in pediatric patients with refractory epilepsy: retrospective study. *J Child Neurol* 2001; 16: 843-848

^{24.} Sperner J, Altmann B, Borussiak P et al. Vagusnerv-Stimulation bei Kindern zur Therapie pharmakoresistenter Epilepsien. In: Korintheberg R (ed): *Aktuelle Neuropädiatrie* 2002. Nürnberg: Novartis Pharma Verlag, 2003: 520-524

^{25.} Tatum OW 4th, Moore DB, Stecker MM et al. Ventricular asystole during vagus nerve stimulation for epilepsy in humans. *Neurology* 1999; 52: 1267-1269

^{26.} Andriola MR, Rosenweig T, Vlay S. Vagus nerve stimulator (VNS): induction of asystole during implantation with subsequent successful stimulation. *Epilepsia* 2000; 41S7: 223 (Abstract)

^{27.} Zumsteg D, Jenny D, Wieser HG. Vocal cord adduction during vagus nerve stimulation for treatment of epilepsy. *Neurology* 2000; 54: 1388-1389

^{28.} Malow BA, Edwards J, Marzec M et al. Effects of vagus nerve stimulation on respiration during sleep: a pilot study. *Neurology* 2000; 55: 1450-1454

^{29.} Ben-Menachem E. Vagus nerve stimulation, side effects, and long-term safety. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18: 415-418

^{30.} Dodrill CB, Morris GL. Effects of vagal nerve stimulation on cognition and quality of life in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2001; 2: 46-53

^{31.} Hoppe C, Helmstaedter C, Scherrmann J, Elger CE. No evidence for cognitive side effects after 6 months of vagus nerve stimulation in epilepsy patients. *Epilepsy Behav* 2001; 2: 351-356

^{32.} Sackeim HA, Keilp JG, Rush AJ et al. The effects of vagus nerve stimulation on cognitive performance in patients with treatment resistant depression. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001; 14: 53-62

^{33.} Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342: 314-319

^{34.} Privitera MD, Welty TE, Ficker DM, Welge J. Vagus nerve stimulation for partial seizures. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 1: CD002896

^{35.} Boon P, Vonck K, D'Have M et al. Cost-benefit of vagus nerve stimulation for refractory epilepsy. *Acta Neurol Belg* 1999; 99: 275-280

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Dr. med. Thomas Grunwald
Schweizerisches Epilepsie-Zentrum
Bleulerstrasse 60
CH 8008 Zürich
Tel. 0041 1 387 6342
Fax 0041 1 387 6397
thomas.grunwald@swissepi.ch

Ethan Taub,
Klinik im Park, Zürich

Zusammenfassung

Die Stimulation tiefliegender Strukturen im Gehirn über stereotaktisch eingepflanzte Elektroden ist heute bekannt als wirksame Behandlung für gewisse Bewegungsstörungen und chronische Schmerzzustände, wird aber auch seit Jahren untersucht als mögliche Behandlung für ansonsten therapierefraktäre Epilepsien. In diesem Review-Artikel werden die verfügbaren klinischen Resultate für DBS an 6 verschiedenen Zielpunkten besprochen: der centre médian und der Nucleus anterior Thalami, der Locus coeruleus, das Caput nuclei caudati, der Hippokampus, und der Nucleus subthalamicus. Die bis dato eruierten klinischen Resultate erlauben keine eindeutige Aussage zur Wirksamkeit der Stimulation in irgendeinem dieser Zielpunkte. Der Autor erachtet die hippokampale Stimulation gegen Epilepsie als am meisten versprechend unter den diskutierten Alternativen, aber weitere kontrollierte Studien sind nötig, um ihre Wirksamkeit zu belegen.

Summary: Deep brain stimulation for the treatment of epilepsy

Though DBS through stereotactically implanted electrodes is better known today as an accepted form of treatment for certain movement disorders and for chronic, intractable pain, it has long been the object of study for possible application in otherwise intractable cases of epilepsy. This review discusses the clinical results published to date for stimulation at 6 different stereotactic targets: the centre médian and anterior thalamic nucleus, the locus ceruleus, the head of the caudate nucleus, the hippocampus, and the subthalamic nucleus. The results are not well enough documented for any of these targets to allow a categorical statement that the treatment is effective. In the author's view, hippocampal stimulation seems to be the most promising type of DBS for epilepsy at present, but further controlled studies will be needed to document its effectiveness.

Epileptologie 2003; 20: 75 – 81

Einleitung

Im Laufe der beiden letzten Jahrzehnte hat sich die chronische elektrische Stimulation verschiedener Zielstrukturen in der Tiefe des Gehirns bewährt als wirkungsvolle und risikoarme Methode zur Behandlung von Bewegungsstörungen verschiedener Arten, insbesondere der Parkinson'schen Krankheit, sowie von chronischen Schmerzzuständen. Weniger bekannt ist, dass

die tiefe Hirnstimulation (Deep Brain Stimulation DBS), seit ihrer Einführung für diese Indikationen, auch als experimenteller Ansatz zur Behandlung pharmakoresistenter Epilepsien durchgeführt wird. DBS gegen Epilepsie ist aktuell der Gegenstand innovativer klinischer Forschung in mehreren bekannten neurochirurgischen Zentren in Europa und Amerika. Zusammenfassend kann gesagt werden: es gibt gute Hinweise für einen unter Umständen günstigen klinischen Effekt, aber praktisch alle wichtigen Fragen bezüglich dieser Therapieart sind noch unzureichend beantwortet. Bis heute wissen wir nicht, welche Anfallsarten am besten auf DBS ansprechen, oder welche Epilepsiepatienten am meisten von dieser Therapieart profitieren können; welcher Zielpunkt (oder Zielpunkte) im Gehirn benützt werden sollte; welche Art Elektroden und Einstellung der Stimulationsparameter den besten Erfolg verspricht; wie viele der Patienten schliesslich Responder sein werden; und welche quantitative Reduktion in Epilepsie-Anfällen in realistischer Weise erwartet werden kann.

In diesem Beitrag werden die wichtigsten bisherigen Versuche von DBS gegen Epilepsie beschrieben, mit Betonung auf den erzielten klinischen Resultaten und nur wenig Kommentar zu den möglichen physiologischen Mechanismen (denn letztere reichen bis dato meistens nicht über plausible Spekulationen hinaus). Ziel davon ist, den aktuellen Entwicklungsstand dieser Therapieart getreu darzustellen und auf die möglichen Richtungen zukünftiger klinischer Forschung hinzuweisen.

Zielstrukturen

Im Folgenden wird auf DBS in sechs verschiedenen Zielstrukturen einzeln eingegangen, mehr oder weniger nach der chronologischen Reihenfolge ihrer Erstbeschreibung (siehe Tabelle 1). Die längste und bisher grösste Erfahrung betrifft die thalamische Stimulation, spezifisch im Nucleus centralis Thalami (centre médian CM), wofür die Gruppe um F. Velasco in Mexiko-Stadt den Weg bahnte^[1-9]. Erst letztes Jahr (2002) wurde über einen anderen potentiellen Zielpunkt im Thalamus berichtet, nämlich den Nucleus anterior, wo eine Stimulation ähnliche Wirkungen zur CM-Stimulation zu haben scheint^[10]. Sporadische Arbeiten über zwei weitere Zielpunkte - je eine über den Locus coeruleus^[11] und das Caput nuclei caudati^[12] - liefern zwar interessante Hinweise auf einen möglichen Effekt, reichen aber für eine definitive Aussage nicht aus. Ende der 90er Jahre wurde plötzlich dem Forschungsgebiet „DBS gegen Epilepsie“

Tabelle 1

Jahr der ersten Beschreibung(en)	Erstautor(en)	Zielpunkt
1987	Velasco ^[11]	Thalamus (centre médian)
2002	Hodaie ^[10]	Thalamus (Nucleus anterior)
1989	Feinstein ^[11]	Locus coeruleus
1997	Chkhenkeli ^[12]	Caput nuclei caudati
2000	Velasco ^[13]	Hippokampus
2001, 2002	Loddenkemper ^[18] , Benabid ^[16]	Nucleus subthalamicus

Zielpunkte für DBS gegen Epilepsie.

neues Interesse verliehen mit den ersten Versuchen einer hippokampalen Stimulation, welche als nichtdestruktive Alternative zu einer Amygdalohippokampektomie oder temporalen Lobektomie gedacht wurde^[13-15]. Gleichzeitig wurden erste Versuche einer Stimulation im Nucleus subthalamicus (subthalamic nucleus STN) gegen Epilepsie durchgeführt, nachdem ihre Wirkung gegen die Symptome von Morbus Parkinson eindeutig gezeigt werden konnte^[16-18].

Thalamische Zielpunkte**Centre médian (CM)**

Der CM - wie auch andere Kerne des Thalamus - projiziert seine Efferenzen an sich weit erstreckende Areale der Grosshirnrinde und ist also in der Lage, einen allgemeinen Einfluss auf die kortikale Aktivität auszuüben. Tierversuche lassen eine Rolle für den CM bei der Entstehung verschiedener Anfallsarten vermuten; im menschlichen Gehirn kann eine elektrische CM-Stimulation von niedriger Frequenz sogar einen typischen Absence-Anfall auslösen^[2]. Theoretisch liegt es nahe, dass eine physiologische „Ausschaltung“ dieser Struktur durch Hochfrequenzstimulation eventuell die Anfallstendenz eines epileptischen Patienten günstig beeinflussen könnte, in analoger Weise, wie z.B. eine Stimulation im Nucleus ventrointermedius einen Tremor beseitigen kann. Der CM ist ausserdem (soweit bekannt) nicht an den primären sensomotorischen Prozessen des Körpers beteiligt, von einer Stimulation desselben würde man folglich keine störende Parästhesie oder unwillkürliche Bewegung erwarten. Von solchen Überlegungen ausgehend führt die Gruppe um F. Velasco seit Mitte der 80er

Jahre CM-Stimulationen gegen Epilepsie durch^[1-7].

Es wurde 1993 über die kurzfristigen Resultate der CM-Stimulation bei 23 Patienten berichtet, welche alle unter therapierefraktären Anfällen litten trotz hohen Konzentrationen multipler Antikonvulsiva^[3]. 9 davon hatten generalisierte tonisch-klonische Anfälle (Gruppe A), 3 hatten partielle motorische Anfälle mit sekundärer Generalisierung (Gruppe B), 5 hatten komplex-partielle Anfälle (Gruppe C), und 6 hatten Anfälle verschiedener Arten im Rahmen eines Lennox-Gastaut-Syndroms (Gruppe D). Keine Kontrollgruppe wurde untersucht. Bei jedem Patienten wurden, unter Narkose und mit stereotaktischer neurochirurgischer Technik, zwei quadrupolare Drahtelektroden in den CM eingeführt, eine auf jeder Seite. Die Elektroden wurden zuerst an externe Pulsgeneratoren verbunden für eine Teststimulation, welche sich über die für übliche neurochirurgische Verhältnisse sehr lange Periode von 3 Monaten erstreckte. Die tägliche Stimulationssitzung dauerte 2 Stunden, während derer für 1 Minute alle 5 Minuten stimuliert wurde (1 Minute ein / 4 Minuten aus), abwechselnd auf den beiden Seiten, und zwar bei der mässig hohen Frequenz von 60 Hz. Die erlittenen Anfälle wurden in den 3 Monaten vor Anfang der Stimulation, während der Stimationszeit, und in den 3 Monaten danach aufgezählt.

Die gesamte Gruppe der 23 Patienten durfte eine signifikante Reduktion der monatlichen Anfallsfrequenz um 67% erleben (von durchschnittlich 90 auf 30 Anfälle pro Monat). In der einzelnen Analyse der Untergruppen war das Resultat jedoch nur in Gruppe A statistisch signifikant. Durch den Gebrauch einer ungeeigneten statistischen Methode (einfaches Zusammenaddieren aller Anfälle der verschiedenen Patienten) wurden die berichteten Resultate, sowohl für die gesamte Gruppe als auch für Gruppe A, stark durch die Überbewertung eines einzelnen Patienten beeinflusst, der präoperativ extrem viele Anfälle hatte (750/Monat, bei Stimulation 250/Monat). Wenn man diesen Patienten bei einer Neuberechnung der Resultate auslässt, kommt man auf eine durchschnittliche Reduktion der Anfallsfrequenz um 51% bei den 8 verbliebenen Patienten in Gruppe A.

Schon im Ergebnis dieser frühen Studie merkt man, dass die Anfallsreduktion zwar statistisch signifikant ist, aber nicht unbedingt von hohem klinischem Wert. In der am meisten verwendeten Outcome-Skala für die chirurgische Behandlung der Epilepsien (nach Engel) gilt eine Reduktion der Anfallsfrequenz um weniger als 80% als „keine lohnenswerte Besserung“ (Klasse IV). Natürlich haben einige Patienten („Responders“) besser als der Durchschnittswert von 51% abgeschnitten; ob für andere Patienten eine Reduktion auch von dieser bescheidenen Grösse lohnenswert wäre, ist eine individuelle Frage. Schliesslich muss im Auge behalten werden, dass diese Patienten den „harten Kern“ der Therapieresistenz darstellen. Kandidaten für andersartige epilepsiechirurgische Eingriffe mit besseren Erfolgsquoten

(z.B. eine temporale Lobektomie, wonach sich die meisten behandelten Patienten in Engel-Klassen I oder II befinden) wurden von der Stimulationsstudie ausgeschlossen.

Ein weiterer, schwer zu bewertender Befund dieser Studie war, dass die beobachtete Reduktion der Anfallsfrequenz die Ausschaltung der Stimulation überdauerte: zwischen der Stimulationsperiode und den drei Monaten danach bestand kein signifikanter Unterschied in der Anfallsfrequenz. Als mögliche Erklärung könnte man einen andauernden Effekt der Stimulation postulieren, oder alternativ einen andauernden Effekt allein von der Einlegung der Elektroden, in Abwesenheit eines Stimulationseffekts. In der Abwesenheit einer Kontrollgruppe ist auch ein Placebo-Effekt möglich, etwa durch eine unterschiedlich gründliche Erfassung der geschehenen Anfälle in den prä- und postoperativen Perioden. Schliesslich ist dieser Befund auch mit der Möglichkeit vereinbar, dass dem ganzen beobachteten Effekt ein statistisches Artefakt zugrunde liegt, die sogenannte „reversion to the mean“ (das Angleichen an den Durchschnitt). Wenn die meisten Operationen nämlich, ob mit Absicht oder nicht, zu einem Zeitpunkt durchgeführt wurden, in dem der Patient unter überdurchschnittlich vielen Anfällen litt, kann dadurch ein irreführend günstiges postoperatives Resultat (Pseudo-Wirkung) erzeugt worden sein. Ähnliche Probleme der Datenauswertung erschweren die Interpretation auch anderer DBS-Studien; darauf wird in der folgenden Diskussion mehrmals, an der jeweils relevanten Stelle, hingewiesen.

Gleichzeitig mit der Reduktion der Anfallsfrequenz war auch eine Besserung der Resultate verschiedener neuropsychologischer Untersuchungen zu verzeichnen ^[4]. Diese Besserung überdauerte die eigentliche Stimulation in ähnlicher Weise (kein signifikanter Unterschied zwischen der Stimulationsperiode und der Periode danach).

Diese anscheinend günstigen Resultate lieferten die Motivation für länger dauernde Studien, bei denen das Stimulationssystem voll implantiert wurde, d.h., bei denen die intrakraniellen Elektroden an subkutan eingebauten, von der Aussenwelt völlig abgeschirmten, permanenten Neuroschrittmachern verbunden wurden. Die Resultate bei einer ersten Gruppe von 5 Patienten mit pharmakotherapie-resistenten Anfällen wurden 1995 berichtet ^[5], diejenigen bei einer erweiterten Gruppe von 13 Patienten fünf Jahre später ^[6]. In letzterer Studie wurde die Stimulation für eine Minute alle 5 Minuten rund um die Uhr eingeschaltet (nicht nur für 2 Stunden, wie in den früheren Studien). Von den 13 behandelten Patienten durften 7 (54%) eine Reduktion der Anfallsfrequenz um mindestens 80% erleben, bei einer durchschnittlichen Nachkontrolle von 41 Monaten. Die meisten Patienten litten unter Anfällen mehrerer Arten; bei 5 von 11 Patienten mit (u.a.) generalisierten, tonisch-klonischen Anfällen verschwanden diese vollständig.

Die Autoren behaupten, die Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom erlebten bessere Resultate als diejenigen mit generalisierten komplex-partiellen Anfällen oder *Epilepsia partialis continua*, ihre eigenen Daten vermögen diese These jedoch nicht zu bestätigen. Eine mindestens 80%-ige Reduktion der Anfallsfrequenz (einen „Erfolg“) durften nämlich 5 von 8 Patienten in ersterer, und 2 von 5 Patienten in letzterer Gruppe erleben, was keinen signifikanten Unterschied ausmacht. Vielmehr scheint eine sehr hohe präoperative Anfallsfrequenz der beste Prädiktor eines Therapieerfolgs zu sein: unter den 5 Patienten mit mehr als 500 Anfällen pro Monat war ein Erfolg bei allen 5 (100%) zu bezeichnen, unter den verbliebenen 8 Patienten bei nur 2 (25%). Bei diesen extrem häufigen Anfällen handelte es sich immer um atypische Absenzen.

Ähnlich wie bei der früheren Studie dieser Gruppe über „subakute“ Stimulation (d.h., für nur 3 Monate), fand man in dieser Studie eine Persistenz der günstigen Wirkung der Stimulation auch nach deren Ausschaltung (die Stimulation wurde versuchsweise, gemäss einem Doppelblindprotokoll, für 3 Monate ausgeschaltet, dann wieder eingeschaltet). Hier wird man wieder mit den gleichen Interpretationsproblemen konfrontiert, auf die bereits oben hingewiesen wurde. Diese Befunde sind einerseits mit einer genuinen, die Stimulation überdauernden klinischen Wirkung vereinbar, aber andererseits auch mit der vollständigen Abwesenheit einer solchen Wirkung. Was in den besprochenen Studien leider fehlt, ist eine adäquate Kontrollgruppe. Die gestellten Fragen können nur dann beantwortet werden, wenn Patienten nach dem Zufallsprinzip zur Operation oder zur nichtoperativen Behandlung verteilt werden. Wertvolle Informationen hätten auch gewonnen werden können, wenn bei einigen der operierten Patienten die „Test-Ausschaltung“ der Stimulation gleich nach Implantation der Elektroden durchgeführt worden wäre, d.h., wenn die Stimulation vorerst gar nicht eingeschaltet worden wäre (siehe unten).

Die klinische Serie der mexikanischen Gruppe umfasst inzwischen 49 Patienten ^[7], wobei die Resultate in dieser viel grösseren Gruppe noch nicht detailliert publiziert wurden.

Eine US-amerikanische Forschungsgruppe testete die bilaterale CM-Stimulation gegen Epilepsie in einer Pilotstudie mit 7 Patienten, welche 1992 publiziert wurde ^[8]. Gemäss einem Doppelblindprotokoll war die Stimulation für Perioden von je 3 Monaten entweder ein- oder ausgeschaltet. Die Patienten durften im Durchschnitt eine Reduktion der Anfallsfrequenz um 30% gegenüber dem präoperativen Zustand erleben, aber ohne statistisch signifikanten Unterschied zwischen den ein- und ausgeschalteten Konditionen. Ein Patient (Patient 4) erlebte sogar eine Reduktion der Anfallsfrequenz um 87%, welche 6 Monate dauerte, bevor seine Stimulation überhaupt eingeschaltet wurde, was die Frage nach einem Placebo-Effekt, oder nach einer „reversion to the mean“, besonders deutlich aufwirft. Der negative Be-

fund dieser Studie ist wohl der Hauptgrund dafür, dass seither keine weiteren Studien zu diesem Thema in den USA durchgeführt wurden.

Die CM-Stimulation gegen Epilepsie wurde schliesslich auch von einer dritten (kanadischen) Forschungsgruppe durchgeführt^[9], deren publiziertes Patientengut bisher aber nur aus einem einzigen Patienten besteht. Bei diesem Patienten wurde interessanterweise durch die Stimulation eine unerwartete, früher unbekannte Komplikation ausgelöst, nämlich ein zentraler Nystagmus. Dieser konnte wiederum durch eine Änderung der Stimulationsparameter beseitigt werden. Die therapeutische Wirkung der Stimulation gegen Epilepsie bei diesem Patienten ist nicht bekannt.

Nucleus anterior Thalami

Hodaie und Mitarbeiter^[10] berichten über die erste und bisher einzige klinische Serie von chronischer Stimulation im Nucleus anterior des Thalamus zur Behandlung pharmakotherapie-resistenter Epilepsie. Das Zeitprogramm der bilateralen Stimulation war ähnlich wie bei der oben besprochenen Studie zur CM-Stimulation^[7], nur der Zielpunkt war anders und die Frequenz war etwas höher (100 Hz). Unter den 5 behandelten Patienten litten 2 unter primär und 3 unter sekundär generalisierten Anfällen verschiedener Genese. Die Reduktion der Anfallsfrequenz bei eingeschalteter Stimulation betrug im Durchschnitt 55% (einzelne Werte: 24%, 33%, 52%, 75%, 89%) über eine Nachkontrollzeit von 12 bis 20 Monaten. Im Studienprotokoll wurde die Stimulation aber erst 4 Wochen nach Implantation der Elektroden eingeschaltet, und eine ähnlich grosse Reduktion der Anfallsfrequenz war schon vor Einschaltung der Stimulation zu bezeichnen, um einen Durchschnittswert von 59% (27%, 32%, 48%, 85%, 91%). Ausserdem bewirkte eine vorübergehende Ausschaltung der Stimulation für 2 Monate, nachdem sie während 7-17 Monaten kontinuierlich eingeschaltet war, keine signifikante Vermehrung der Anfälle.

Diese Befunde erlauben leider keine Aussage über die mögliche Wirksamkeit der Nucleus-anterior-Stimulation. Wie die oben besprochenen, ähnlich ausgefallenen Befunde über CM-Stimulation deuten sie vielmehr auf grundlegende methodische Probleme im Design und in der Durchführung der Studien hin. Es ist a priori unwahrscheinlich, dass die blossen Einlegung von Hirnelektroden, ohne Strom, zu einer wirklichen Besserung der Epilepsie führen könnte. Die Autoren sprechen zwar von einem möglichen „Mikrothalamotomie-Effekt“, aber ein solcher Effekt sollte wohl nicht mehr als einige Wochen dauern (vgl. Resultate bei Thalamusstimulation gegen Tremor). Die Frage, ob die „günstige Wirkung“ der Stimulation ein wirklicher Befund oder ein Artefakt ist, scheint also noch offen zu sein.

Locus coeruleus

Dem US-amerikanischen Neurochirurgen B. Feinstein verdanken wir die ersten und bisher einzigen publizierten Resultate der experimentellen Stimulation des Locus coeruleus gegen Epilepsie^[11]. Er hatte eine solche Stimulation in den 70er Jahren bei insgesamt 3 Patienten durchgeführt (je einem mit Grand-Mal-Epilepsie, psychomotorischer Epilepsie, und Tetraspastik ohne Epilepsie). Etwas ungewöhnlich ist der Umstand, dass die Resultate erst 11 Jahre nach Feinsteins Tod unter seinem Namen publiziert werden konnten, nachdem seine ehemaligen Kollegen in lobenswerter Weise die Daten aufgearbeitet hatten. Die Wirkung der Stimulation schien etwas besser gegen Tetraspastik als gegen Epilepsie. „Eine Minderung sowohl der Frequenz als auch der Intensität der Anfälle schien sich abzuzeichnen, konnte aber nicht rigoros bewiesen werden. Der Patient mit psychomotorischer Epilepsie berichtete über eine erhebliche Verlängerung seiner Auren (auf eine Dauer von 15 bis 30 Minuten), wovon ungewöhnlich viele ohne Anfall endeten.“^[11] Mangels weiterer Erfahrungen haben diese interessanten Beobachtungen nicht mehr als einen suggestiven Wert.

Caput nuclei caudati (CNC)

1997 publizierte der georgische Neurochirurg S.A. Chkhenkeli einige Befunde aus einer klinischen Serie von 57 Patienten mit therapierefraktärer Epilepsie, die mit einer Stimulation des Caput nuclei caudati behandelt wurden^[12]. Bei 19 Patienten wurden die Elektroden anscheinend kurz nach Operation wieder explantiert; bei 15 wurden sie an externe, bei 23 an internalisierte Neuroschrittmacher verbunden. Die in diesem kurzen Beitrag erhaltenen Daten sind leider äusserst karg. Zu den genaueren Operationsindikationen oder klinischen Resultaten wird effektiv nichts gesagt; wir erfahren auch nicht, ob die Stimulation uni- oder bilateral durchgeführt wurde. Die einzigen Aussagen betreffen die Wirkung der Stimulation auf das EEG. Im Gegensatz zu thalamischer Stimulation schien die Stimulation des Caput nuclei caudati nur bei sehr niedriger Frequenz (wenn überhaupt) wirksam zu sein. „Stimulation an einigen Positionen im ventralen Anteil des CNC bei einer Frequenz von 4-6 Hz bewirkte, in verlässlicher Weise: (1) eine Minderung der interiktualen Aktivität in neokortikalen und mesialtemporalen Anfalls-herden; (2) eine Minderung der fokalen Entladungen in den oben erwähnten Arealen; und (3) eine abrupte Beendigung sich ausbreitender und generalisierter Entladungen.“

Diese Behauptungen, die mit keinen Daten belegt werden, gebe ich hier einfach ohne Kommentar weiter. Es ist unklar, wann die Mehrheit dieser Operationen durchgeführt wurde. Die frühesten Fälle gehen anscheinend auf die 70er Jahre zurück. Möglicherweise haben die Autoren diese Therapieart schon vor Jahren aufgegeben.

Hippokampus

Auf festerem Boden stehen wir bei der Auswertung der verfügbaren Resultate von hippokampaler Stimulation gegen pharmakotherapie resistente Epilepsie, wöber drei neuere Publikationen vorliegen. Seit ca. 20 Jahren ist eine anteriore temporale Lobektomie oder selektive Amygdalohippokampektomie bei einem Patienten mit mesiotemporaler Epilepsie die am häufigsten durchgeführte Epilepsie-Operation. (Eine nähere Beschreibung der Patientenselektion und der notwendigen präoperativen Abklärungen würde den Rahmen dieses Artikels sprengen.) Der nun gut belegte Erfolg der tiefen Hirnstimulation zur Behandlung nicht-epileptischer neurologischer Erkrankungen, vor allem der Bewegungsstörungen, hat bereits mehr als einer Forschungsgruppe die Idee einer hippokampalen Stimulation zur Behandlung der Epilepsie nahegelegt, als mögliche, nicht destruktive Alternative zu einer klassischen Herdresektion.

In einer ersten Publikation vom Jahre 2000^[13] berichtete die Gruppe von Mexiko-Stadt über 10 Patienten mit therapierefraktären komplex-fokalen Anfällen (mit sekundärer Generalisierung bei 3 Patienten), bei denen während 16 Tagen eine experimentelle hippokampale Stimulation durchgeführt wurde, und dann anschließend eine temporale Lobektomie. Es wurde bei 8 Patienten über subdurale Grid-Elektroden stimuliert, bei den beiden anderen über Tiefenelektroden. Die Stimulation lief kontinuierlich, bei einer Frequenz von 130 Hz, mit einem täglichen Unterbruch von 1 Stunde, um eine EEG-Ableitung zu ermöglichen. Als Studien-Endpunkte wurden die Anzahl klinische Anfälle pro Tag sowie die Frequenz interiktaler Spikes erfasst. 7 der 10 Patienten galten als „Responder“: keiner von diesen 7 Patienten erlitt auch nur einen einzigen Anfall ab dem 7. postoperativen Tag.

Ein Jahr später berichtete diese Gruppe weitere Resultate der gleichen Fallserie, welche nun 15 Patienten umfasste^[14]. Davon wurden 10 mit hippokampaler Stimulation behandelt (wie in der früheren Publikation), und 5 mit einer Placebo-Stimulation. Der Befund war eindeutig: alle 10 stimulierten Patienten, aber kein Kontrollpatient, waren Responder. (Die 3 stimulierten Patienten, welche im ersten Bericht Nicht-Responder waren, werden im zweiten Bericht aus unklaren Gründen vermisst.) Aufgrund dieser günstigen Resultate initiierten die Autoren einen Versuch von chronischer, bilateraler hippokampaler Stimulation durch permanent implantierte Elektroden und Neuroschrittmacher^[14]. Bei den ersten 3 behandelten Patienten zeigte sich eine Minderung der Anfallsfrequenz um 73%, 86%, und 100%, jeweils mit einer mindestens 1-jährigen Nachkontrolle.

Eine belgische Gruppe berichtete 2002 über eine zweite Gruppe von 3 Patienten mit pharmakotherapie refraktärer mesialer Temporallappenepilepsie, die mit einer (diesmal unilateralen) amygdalohippokampalen

Stimulation von 130 Hz behandelt wurden^[15]. Die postoperative Nachkontrolle war nur kurz (3 bis 6 Monate); es zeigte sich bei den 3 Patienten eine Minderung der Anfallsfrequenz um 50%, 87%, und 90%.

Angesichts der gut belegten klinischen Wirksamkeit der Amygdalohippokampektomie sind diese anscheinend günstigen, wenn auch limitierten und präliminären Resultate der (amygdalo-) hippokampalen Stimulation durchaus plausibel. Sie müssen vorerst noch in weiteren Fällen reproduziert werden, mit adäquaten Placebo-Kontrollen, bevor von einer belegten Wirkung die Rede sein kann. Ist diese einmal etabliert, wäre der nächste Schritt wohl ein direkter klinischer Vergleich von Herdresektion versus chronischer Stimulation, vorzugsweise durch eine randomisierte Studie. Es wird wohl einige Jahre dauern, bis die hier aufgestellten Fragen definitiv beantwortet werden können.

Nucleus subthalamicus

Im Gegensatz zum Hippokampus ist der Nucleus subthalamicus kein konventionelles Ziel epilepsiechirurgischer Eingriffe; eine eventuelle antiepileptische Wirkung von subthalamischer Stimulation würde deswegen um so mehr überraschen. Die sehr guten Resultate der STN-Stimulation bei Morbus Parkinson haben die Pioniergruppe um Benabid in Grenoble dazu veranlasst, andere mögliche Indikationen für diese Therapie zu suchen. Die erste in solcher Weise operierte Epilepsie-Patientin war ein 5-jähriges Mädchen in einem desolaten Zustand wegen sehr häufiger, therapierefraktärer, fokaler motorischer Anfälle der rechten Körperhälfte, denen eine fokale kortikale Dysplasie in der linken Grosshirnhemisphäre zugrunde lag. Die durchschnittliche Anfallsfrequenz vor Operation war 336/Monat. Die Patientin wurde mit einer unilateralen (linken) STN-Stimulation von 130 Hz behandelt. Im Laufe der 30-monatigen Nachkontrolle zeigte sich eine Minderung der Anfallsfrequenz um 81%, auf 65/Monat^[16]. In der jüngsten Publikation dieser Forschungsgruppe^[17] wird über eine Serie von inzwischen 5 Patienten berichtet, die unter schweren, therapierefraktären Anfällen verschiedener Arten litten (1 generalisiert und 4 fokal, darunter der bereits besprochene Fall). Die 4 neuen Patienten sprachen zum Teil gut auf die Therapie an, aber weniger gut als die erste Patientin (Minderung der Anfallsfrequenz um 0%, 42%, 67% und 68%).

Die mögliche antiepileptische Wirkung der STN-Stimulation wurde gleichzeitig von einer anderen Gruppe in Cleveland (USA) untersucht^[18]. Bei ihren 5 behandelten Patienten sprachen nur 2 auf die Therapie an, und zwar mit Minderungen der Anfallsfrequenz um 60% und 80% nach 16, respektive 10 Monaten. Insgesamt waren die Resultate eher enttäuschend, mit einer durchschnittlichen Minderung der Anfallsfrequenz um 28% für die gesamte Patientengruppe.

Schliesslich berichtete kürzlich eine dritte Gruppe

(aus Beirut) über ein gutes Resultat in einem einzigen weiteren Fall. Es handelte sich um einen Patienten mit mehreren Anfallstypen im Rahmen eines Lennox-Gastaut-Syndroms. Eine STN-Stimulation wurde durchgeführt, und der Patient wurde für 1 Jahr nachkontrolliert. Seine generalisierten tonisch-klonischen Anfälle wurden vollständig supprimiert, seine myoklonischen Anfälle und atypischen Absencen um mehr als 75% vermindert^[19].

Für die STN-Stimulation gegen Epilepsie sind die Patientenzahlen also immer noch sehr klein und die Resultate weniger beeindruckend als diejenigen der hippokampalen Stimulation. Weitere Studien zu diesem Thema wären sicher wünschenswert, aber die Frage stellt sich, ob nicht unvermeidlich die STN-Stimulation von den meisten Forschern auf diesem Gebiet zugunsten der hippokampalen Stimulation aufgegeben werden wird.

Schlussfolgerung

Drei Arten tiefe Hirnstimulation werden aktuell klinisch untersucht als möglich wirksame Epilepsie-Therapien, nämlich die thalamische, subthalamische, und hippokampale Stimulation. Die thalamische Stimulation ist seit bald zwei Jahrzehnten Gegenstand der Forschung. Ihre Wirksamkeit gilt trotzdem nicht als belegt, und die vorliegenden Studien werfen mehr Fragen auf, als sie beantworten. Hinsichtlich der subthalamischen Stimulation ist noch zu wenig bekannt, um irgendwelche Aussage zu erlauben. Unter den drei Modalitäten scheint dem Autor dieses Beitrags die hippokampale Stimulation am meisten versprechend zu sein, einerseits wegen der Plausibilität des vorgeschlagenen physiologischen Mechanismus (Duplikation der Wirkung einer Hippokampektomie, ohne irreversible Zerstörung des Hirngewebes), und andererseits wegen der bereits beeindruckenden, wenn noch nicht sehr umfangreichen klinischen Resultate. Die kommenden Jahre werden zeigen, ob sich diese Therapieform in der Praxis bewähren kann.

Referenzen

- ¹ Velasco F, Velasco M, Ogarrio C, Fanghanel G. Electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus in the treatment of convulsive seizures: a preliminary report. *Epilepsia* 1987; 28: 421-430
- ² Velasco F, Velasco M, Jiménez F et al. The role of thalamic electrical stimulation in the control of seizures. In: *Gildenberg PL, Tasker RR (eds): Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery. New York, St. Louis, San Francisco et al: McGraw-Hill, 1998: 1933-1940*

- ³ Velasco F, Velasco M, Velasco AL, Jiménez F. Effect of chronic electrical stimulation of the centromedian thalamic nuclei on various intractable seizure patterns: I. Clinical seizures and paroxysmal EEG activity. *Epilepsia* 1993; 34: 1052-1064
- ⁴ Velasco F, Velasco M, Velasco AL, Jiménez F. Effect of chronic electrical stimulation of the centromedian thalamic nuclei on various intractable seizure patterns: II. Psychological performance and background EEG activity. *Epilepsia* 1993; 34: 1065-1074
- ⁵ Velasco F, Velasco M, Velasco AL et al. Electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus in control of seizures: long-term studies. *Epilepsia* 1995; 36: 63-71
- ⁶ Velasco F, Velasco M, Jiménez F et al. Predictors in the treatment of difficult-to-control seizures by electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus. *Neurosurgery* 2000; 47: 295-305
- ⁷ Velasco F, Velasco M, Jiménez F et al. Stimulation of the central median thalamic nucleus for epilepsy. *Stereotact Funct Neurosurg* 2001; 77: 228-232
- ⁸ Fisher RS, Uematsu S, Krauss GL et al. Placebo-controlled pilot study of centromedian thalamic stimulation in treatment of intractable seizures. *Epilepsia* 1992; 33: 841-851
- ⁹ Taylor RB, Wennberg RA, Lozano AM, Sharpe JA. Central nystagmus induced by deep-brain stimulation for epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41: 1637-1641
- ¹⁰ Hodaie M, Wennberg RA, Dostrovsky JO, Lozano AM. Chronic anterior thalamus stimulation for intractable epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43: 603-608
- ¹¹ Feinstein B, Gleason CA, Libet B. Stimulation of locus coeruleus in man: preliminary trials for spasticity and epilepsy. *Stereotact Funct Neurosurg* 1989; 52: 26-41
- ¹² Chkhenkeli SA, Chkhenkeli IS. Effects of therapeutic stimulation of nucleus caudatus on epileptic electrical activity of the brain in patients with intractable epilepsy. *Stereotact Funct Neurosurgery* 1997; 69: 221-224
- ¹³ Velasco M, Velasco F, Velasco AL et al. Subacute electrical stimulation of the hippocampus blocks intractable temporal lobe seizures and paroxysmal EEG activities. *Epilepsia* 2000; 41: 158-169
- ¹⁴ Velasco F, Velasco M, Velasco AL et al. Electrical stimulation for epilepsy: stimulation of hippocampal foci. *Stereotact Funct Neurosurg* 2001; 77: 223-227

- ¹⁵. Vonck K, Boon P, Achten E et al. Long-term amygdalo-hippocampal stimulation for refractory temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2002; 52: 556-565
- ¹⁶. Benabid AL, Minotti L, Koudsié A et al. Antiepileptic effect of high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus (corpus Luysi) in a case of medically intractable epilepsy caused by focal dysplasia: a 30-month follow-up: technical case report. *Neurosurgery* 2002; 50: 1385-1392
- ¹⁷. Chabardès S, Kahane P, Minotti L et al. Deep brain stimulation in epilepsy with particular reference to the subthalamic nucleus. *Epileptic Disord* 2002; 4S3: S83 – S93
- ¹⁸. Loddenkemper T, Pan A, Neme S et al. Deep brain stimulation in epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18: 514-532
- ¹⁹. Alaraj A, Comair Y, Mikati M et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: a novel method for the treatment of non-focal intractable epilepsy. Kongressposter („Neuromodulation: defining the future“), Cleveland (USA), im Juni 2001

Korrespondenzadresse:

Ethan Taub, M.D.

Klinik Im Park

Seestrasse 220

CH 8027 Zürich

Tel. 0041 1 209 22 92

Fax 0041 1 201 51 66

ethan.taub.md@swissonline.ch

Bericht von der 43. Jahrestagung der Deutschen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie in Berlin, vom 3. bis 5. April 2003, gemeinsam mit der Österreichischen und Schweizerischen Sektion

Zum dritten Mal tagte die Deutsche Liga gemeinsam mit der Schweizerischen und der Österreichischen Sektion. Das Modell einer gemeinschaftlichen Tagung bewährt sich. Auch aus der Schweiz war die Teilnahme sehr rege. Tagungspräsident (in seiner Funktion als Vorsitzender der Deutschen Sektion der Liga gegen Epilepsie) war Prof. G. Gross-Selbeck vom Kinderneurologischen Zentrum in Düsseldorf. Das von ihm in Abstimmung mit der Schweizerischen (G. Krämer) und der Österreichischen Sektion (B. Mamoli) sorgfältig konzipierte Programm enthielt die Schwerpunkte Neurogenese, Neuroprotektion, Zelltod und anfallsbedingte zelluläre Plastizität.

Es gab eine Videositzung mit interessanten epileptologischen Fällen aus dem Kindes- und Erwachsenenalter. Es wurden Sitzungen durchgeführt zu folgenden weiteren Themen: Psychosen bei Epilepsie, Epilepsie-Schulungsprogramme, Epilepsie und Behinderung, Epilepsie und Schlaf, Schwangerschaftsregister.

Ein wichtiger Aspekt waren zahlreiche Fortbildungskurse zu den Themen EEG, Bildgebung bei Epilepsie, Epilepsie und Schwangerschaft, Epilepsie im Alter, Status epilepticus, berufliche Eingliederung, Epilepsiechirurgie (nur um die wichtigsten Themen zu nennen).

Am Tag der Industrie, der inzwischen zum festen Bestandteil der Liga-Tagungen geworden ist, wurden wiederum mehrere Symposien zu wichtigen Themen im Bereich der Epileptologie abgehalten. Produktebezogene Beiträge standen dabei klar im Hintergrund, was von den Teilnehmern sehr positiv bewertet wurde. In den Pausen gab es zahlreiche Diskussionen sowohl unter den Kolleginnen und Kollegen, wie auch mit den Verantwortlichen der verschiedenen Firmen. Letztere nehmen immer häufiger auch selbst an den Vorträgen teil. Art und Aufwand/Ausmass der Firmenpräsenz waren in einem absolut vernünftigen Rahmen, was leider nicht für viele Tagungen dieser Grösse zutrifft. In den Diskussionen war auch das persönliche Engagement der Firmen-Mitarbeiter zu spüren, insbesondere zum Problem Öffentlichkeitsarbeit über Epilepsie in der Bevölkerung. Einige der Mitarbeiter sind inzwischen selber Mitglied ihrer Sektion der Epilepsie-Liga, was ebenfalls das persönliche Engagement beweist und der Sache sehr dient. Solche Beitritte sind sehr zu befürworten. Auch die Patientenorganisationen (Selbsthilfegruppen) waren am Kongress gut vertreten. Die deutsche Sektion der Liga hat sich im Übrigen einen neuen Namen gegeben und heisst jetzt „Gesellschaft für Epileptologie“, im Untertitel steht natürlich weiterhin „Deutsche Sektion der internationalen Liga gegen Epilepsie“.

Von den bearbeiteten Themen soll nur eines kurz herausgegriffen werden, nämlich „Schwangerschaft und Epilepsie“.

Nach D. Lindhout (Utrecht) besteht bei Frauen im gebärfähigen Alter eine Epilepsieprävalenz von 1 zu 200. Die Mütter von 4 von 1000 Neugeborenen nehmen während der Schwangerschaft Antiepileptika ein, etwas weniger als die Hälfte in Monotherapie. Man vermutet, dass bei 20 von 100'000 Neugeborenen eine Antiepileptika-assoziierte Missbildung vorliegt. Bei der Entstehung der Missbildungen spielen teratogene Effekte der Medikamente mit, aber auch genetische Faktoren sowie die Erkrankung der Mutter selbst, ev. auch Anfälle in der Frühschwangerschaft. Wegen der immer noch unbeantworteten Frage, welche Medikamente und welche Kombinationen am häufigsten mit Missbildungen assoziiert sind, wurde das Europäische Schwangerschaftsregister EURAP (European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy) errichtet. Die erwähnten Zahlen zeigen, wie wichtig es ist, prospektive und retrospektive Daten einzuschliessen. Bereits wurden mehr als 2000 Schwangerschaften im Register eingeschlossen.

Zum Thema Schwangerschaft und Epilepsie gab es auch einen Fortbildungskurs (B. Schmitz, Berlin). Gerade die Neurologen müssen wissen, wie sie eine Schwangere mit einer Epilepsie beraten sollen. Ausserdem müssen sie ihr Wissen an die Allgemeinärzte weitergeben. Im Fortbildungskurs ging es unter anderem um folgende Fragen:

- Schwangerschaftsverhütung: Kombination von bestimmten Antiepileptika mit Ovulationshemmern.
- Antiepileptische Therapie bei Schwangerschaftswunsch, Folsäureprophylaxe.
- Neurologische Betreuung im ersten Schwangerschaftsdrittel und während der übrigen Schwangerschaft.
- Was ist bei der Geburt zu beachten?
- Darf gestillt werden?
- Was ist über das Fehlbildungsrisiko bekannt?

Am Ende des Kurses wurde nochmals auf die Wichtigkeit des Schwangerschaftsregisters EURAP hingewiesen.

Zuletzt muss gesagt werden, dass auch diese Tagung dem persönlichen Erfahrungsaustausch gedient hat unter denjenigen, die sich mit der Betreuung von Epilepsiepatienten intensiv befassen. Es gab unzählige Falldiskussionen im kleinen Kreis. Diese Treffen unter Freunden und Interessierten tragen wesentlich zum Erfolg solcher Tagungen bei.

**Dr. med. Johann Georg Magun,
Neurologie FMH, Frauenfeld**

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).



500. Liga-Mitglied

In diesem Frühjahr durften wir Dr. med. Serafin Beer, Neurologe FMH mit Fähigkeitsausweis EEG und EMG, aus Bad Ragaz als unser 500. Mitglied begrüßen. Wir heissen ihn herzlich willkommen und danken ihm zugleich für sein grosses Engagement anlässlich des Schweizer Tags der Epilepsie: Serafin Beer übernimmt für uns Übersetzungsarbeiten ins Rätoromanische um zu gewährleisten, dass auch diese Sprachregion Zugang zu den wichtigsten Informationen über Epilepsie hat. Seit 1995 ist Serafin Beer in der Klinik für Neurologie und Neurorehabilitation in Valens (SG) als Leitender Arzt tätig. Daneben ist er Konsiliararzt des Rätischen Kantonsspitals Chur, wo er zusammen mit seinem Neurologen-Kollegen der Klinik Valens unter anderem auch für die Betreuung der Erwachsenen-EEG-Station zuständig ist. Seit 2001 ist er Mitglied des Ärztlichen Beirats der Schweizerischen MS Gesellschaft (SMSG).

SLgE-Mitgliederversammlung

Donnerstag, 20. November 2003
10.30 Uhr | Zürich

Vorschau Epileptologie 3 | 2003

Editorial

Genotypes and Phenotypes in Idiopathic Epilepsies

Dr. med. Fabienne Picard | Genf

Chromosomenaberrationen und Epilepsie

Prof. Dr. med. Albert Schinzel und

Dr. med. Dunja Niedrist | Schwerzenbach

Klinische und genetische Aspekte familiärer Kavernome

Dr. med. Adrian M. Siegel | Zürich

Epilepsie als Symptom mitochondrialer Zytopathien

Prof. Dr. med. Sabina Gallati | Bern

Zur Bedeutung der molekulargenetischen Diagnostik in der Differentialdiagnose der progressiven Myoklonus-Epilepsien

Dr. med. Thomas Dorn | Zürich

Pharmakogenetik von Antiepileptika

Dr. med. Christiane Pauli-Magnus | Zürich

Ausschreibung

Förderung der wissenschaftlichen Forschung im Bereich der Epilepsie (vorwiegend Starthilfen) durch die Schweizerische Liga gegen Epilepsie (SLgE)

Die SLgE unterstützt wissenschaftliche Projekte im Bereich der Epileptologie im Gesamtbetrag von maximal CHF 20'000.-- pro Jahr. Insbesondere soll die Erforschung von Ursachen und Behandlungen der Epilepsie gefördert werden.

Stipendien für Aus- oder Weiterbildung oder Auslandsaufenthalte werden nicht ausgerichtet. Hingegen können Reise- und Aufenthaltskosten (ohne Salär) für Kurzaufenthalte (maximal einige Wochen) finanziert werden, sofern sie dem Erlernen von Methoden dienen, welche im Rahmen eines unterstützten Projektes in der Schweiz eingesetzt werden.

Termine für die Einreichung von Gesuchen:

1. April / 1. Oktober.

Formulare und Wegleitung für Gesuchsteller können angefordert werden bei: **Geschäftsstelle SLgE, Schweizerische Liga gegen Epilepsie, Seestr. 84 / Postfach 1084, 8034 Zürich, Telefon 043 488 67 77 / Telefax 043 488 67 78 / info@epi.ch**

Tag der Epilepsie

Wie letztes Jahr organisieren die Liga und epi-suisse (Schweizerischer Verein für Epilepsie) gemeinsam den Schweizer Tag der Epilepsie vom 5. Oktober. Der diesjährige Hauptanlass findet im Naturhistorischen Museum in Bern statt, und zwar am Samstag, 4. Oktober 2003, von 10 bis 13 Uhr. Das Schwerpunktthema lautet „Kind und Epilepsie“, wobei Jugendliche ausdrücklich mit gemeint sind. Neben Interviews mit betroffenen Jugendlichen und Eltern von epilepsiekranken Kindern werden Referate über Epilepsien im Kindes- und Jugendalter sowie über das modulare Schulungsprogramm FAMOSES den Anlass bereichern. Selbstverständlich bleibt genügend Zeit für Diskussion und Gedankenaustausch.

Minisymposium 90 Jahre Professor Rudolf Hess

Am Freitag, 5. September 2003, findet zu Ehren von Professor Rudolf Hess im Monakow-Hörsaal der Neurologischen Universitäts-Klinik Zürich ein kleines Sympo-

sium statt, organisiert durch Liga-Vorstandsmitglied Prof. Dr. med. H.-G. Wieser. Die Referate werden in der Zeitschrift „Epileptologie“ publiziert. Information: e-mail: hgwepi@neurool.unizh.ch.

Patiententag

Am 8. November findet der von Liga und epi-suisse gestaltete Tag für Betroffene und ihre Angehörigen statt. Information: Tel. 043 488 67 77.

Fachveranstaltungen

Mit drei Informationsveranstaltungen für Fachleute fördert die Liga den Wissensstand über diagnostische und therapeutische Entwicklungen auf dem Gebiet der Epilepsie. Sie finden statt in Chur am 4. September 2003, in Bern am 12. September 2003 und in Genf am 1. Oktober 2003. Information: Tel. 043 488 67 77 oder info@epi.ch.

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/efns2003-06-17

4.9.2003 | Chur

Hotel Chur 16.00 – 18.00

Fachveranstaltung der Schweiz. Liga gegen Epilepsie

Information: Geschäftsstelle SLgE, Seefeldstr. 84, 8034 Zürich, Tel. 0041 / 43 / 488 67 77, e-mail: info@epi.ch

5.9.2003 | Zürich

Monakow-Hörsaal 16.00 – 18.30

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

6.9.2003 | Zürich

Herbstfortbildungssymposium: Sexualität und Epilepsie

Information: Léonie Müller, Sekretariat der Medizinischen Direktion, Schweizerisches Epilepsie-Zentrum, Bleulerstr. 60, 8008 Zürich, Tel. 01 / 3876302, Fax 01 / 3876396, e-mail: leonie.mueller@swissepi.ch, www.swissepi.ch

12.9.2003 | Bern

Inselspital Bern 17.00 – 19.00

Fachveranstaltung der Schweiz. Liga gegen Epilepsie

Information: Geschäftsstelle SLgE, Seefeldstr. 84, 8034 Zürich, Tel. 0041 / 43 / 488 67 77, e-mail: info@epi.ch

12.-14.9.2003 | Miami (Florida), USA

International Geriatric Epilepsy Symposium (IGES)

Information: Epilepsy International Inc., 1925, Brickell Ave., D-1158, Miami, FL 33139, USA, Tel. 001 / 305 / 3244455, ext 6033, www.iges2003.com

16.-20.9.2003 | San Francisco USA

27th International Congress of the Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN), 50th Annual American Association of Electrodiagnostic Medicine (AAEM), 57th Annual Meeting of the American Clinical Neurophysiology Society

Information: AAEM, 421 First Avenue SW, Suite 300E, Rochester, MN 55902, USA, Tel. 001 / 507 / 2880100, Fax 001 / 507 / 2881225, e-mail: aaem@aaem.net, www.aaem.net

1.10.2003 | Genf

Amphithéâtre Louvis Jeantel Genf 19.00 - 21.00

Fachveranstaltung der Schweiz. Liga gegen Epilepsie

Information: Geschäftsstelle SLgE, Seefeldstr. 84, 8034 Zürich, Tel. 0041 / 43 / 488 67 77, e-mail: info@epi.ch

4.10.2003 | Bern

Naturhistorisches Museum 10.00 – 13.00

Tag der Epilepsie: „Kind und Epilepsie“

Information: Geschäftsstelle SLgE, Seefeldstr. 84, 8034 Zürich, Tel. 0041 / 43 / 488 67 77, e-mail: info@epi.ch

8.-12.10.2003 | Freiburg, Deutschland

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 / 7621 / 78714, e-mail: akmweil@akmcongress.com, www.akm.ch

12.-16.10.2003 | Lissabon, Portugal

25th International Epilepsy Congress

Information: ILAE and IBE Congress Secretariat, 16 Mountdown Road, Dublin 12, Ireland, Tel. 0035 / 3 1 409 / 7796, Fax 0035 / 3 1 429 / 1290, e-mail: info@epilepsyandsociety.org www.epilepsylisbon2003.org

20.-21.10.2003 | Taormina, Sizilien, Italien

European Pediatric Neurological Society (EPNS) Course on Epilepsy and Other Paroxysmal Disorders of Childhood

Information: e-mail: b.neville@ich.ucl.co.uk

23.-26.10.2003 | Taormina, Italien
5th Congress of the European Paediatric Neurology Society (EPNS)
Information: AKM Congress Service GmbH,
Hauptstrasse 18, 79576 Weil am Rhein,
Tel. 0049 / 7621 / 9833-0, Fax 0049 / 7621 / 78714,
e-mail: akmweil@akmcongress.com, www.epns.de

8.11.2003 | Zürich
Patiententag (SLgE/epi-suisse)
Information: Geschäftsstelle SLgE, Seefeldstr. 84,
8034 Zürich, Tel. 0041 / 43 / 488 67 77,
e-mail: info@epi.ch

6.-11.12.2003 | Boston, USA
57th Annual Meeting of the American Epilepsy Society (AES)
Information: Karan Murray, American Epilepsy Society,
638 Prospect Avenue, Hartford, CT 06195-4240, USA,
Tel. 001 / 860 / 5867505, Fax 001 / 860 / 5867550, e-
Mail: info@aesnet.org, www.aesnet.org

13.12.2003 | Weissenau, Deutschland
9. Weissenauer Epilepsie-Tagung
Information: Sekretariat Prof. Dr. W. Fröscher, Abteilung
für Neurologie und Epileptologie, Die Weissenau,
Weingartshoferstr. 2, 88214 Ravensburg,
Tel. 0049 / 751 / 76012390,
e-mail: Gudrun.Poser@ZfP-Weissenau.de

18.-20.3.2004 | Malta
9th European Congress on Epilepsy and Society (IBE)
Information: IBE Congress Secretariat,
16 Mountdown Road, Dublin 12, Ireland,
Tel. 0035 / 3 1 409 / 7796, Fax 0035 / 3 1 429 / 1290,
e-mail: info@epilepsyandsociety.org
www.epilepsyandsociety.org

9.-13.5.2004 | Villasimius (Sardinia), Italy
7th Eilat Conference on New Antiepileptic Drugs (Eilat VII)
Information: Eilat VII, PO Box 29041, Tel Aviv 61290, Is-
rael, Tel. 00972 / 3 / 5175150, Fax 00972 / 3 / 5175155,
e-mail: eilatvii@targetconf.com, www.eilatvii.com

13.-15.5.2004 | Luzern
Frühjahrstagung der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft (SNG) gemeinsam mit der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie
Information: Dr. H.R. Stöckli (Präsident SNG),
Kasernenstr. 22a, 4410 Liestal,
Tel. 0041 / 61 / 9219170, Fax 0041 / 61 / 9219136,
e-mail: hrstoekli@datacomm.ch

**Meldungen von Veranstaltungen:
Bitte spätestens vier Monate im voraus an
die Redaktion.**

Ausschreibung

Kahn-Preis für wissenschaftliche Arbeiten aus dem Gebiet der Epileptologie 2003

in Höhe von bis zu CHF 10'000

Der 1999 von der Zürcher „Stiftung Kahn“ zur Unterstützung wissenschaftlicher Arbeiten jüngerer Forscher/innen aus dem gesamten Gebiet der Epileptologie initiierte Preis kann sowohl zur Anerkennung bereits abgeschlossener Arbeiten als auch zur Unterstützung laufender Erfolg versprechender Projekte eingesetzt werden.

Der Preis kann für Arbeiten bzw. Projekte aus klinischen als auch theoretischen Fachgebieten des gesamten Gebiets der Epileptologie verliehen werden. Das Höchstalter der Bewerber ist 40 Jahre.

Bewerbungen oder Vorschläge sind bis zum 30.9.2003 unter Beifügung der entsprechenden Unterlagen (in 3facher Ausfertigung) zu richten an den Vorsitzenden des Preisrichterkollegiums, **Herrn Dr. med. Günter Krämer, Medizinischer Direktor des Schweizerischen Epilepsie-Zentrums, Bleulerstr. 60, 8008 Zürich**, der auch für telefonische Rückfragen zur Verfügung steht (01 387 6302). Weitere Mitglieder des Preisrichterkollegiums sind Herr Prof. Dr. Paul-André Despland, Lausanne und Herr Prof. Dr. Theodor Landis, Genf.

Impressum

Herausgeber | Administration | Schlussredaktion
Schweizerische Liga gegen Epilepsie
Margret Becker, lic. phil. I
Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich
Tel. 0041 43 488 67 79
Fax 0041 43 488 67 78
becker@epi.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