

# Epileptologie

## LA CHIRURGIE DE L'ÉPILEPSIE CHEZ L'ENFANT

Bilan préchirurgical des épilepsies : spécificités et difficultés chez l'enfant

Surgical Aspects in the Treatment of Pediatric Epilepsy

Strategies and Outcomes of Epilepsy Surgery from Infancy to Adolescence

Children with Tumor-Related Epilepsy: A Surgical Dilemma

Impact cognitif de la chirurgie de l'épilepsie de l'enfant



# Levetiracetam DESITIN®



**NEU**  
auch für Säuglinge ab 1 Monat\*

**Komplett:** Mit allen Darreichungsformen

**Flexibel:** Durch patientengerechte Lösungen

**Bewährt:** Starke Wirkung und gut verträglich<sup>1</sup>

**EPILEPSIE-  
THERAPIE  
IN INTELLIGENTER  
FORM.**



**Teilbar!**

- Minitabletten**  
250 mg | 500 mg | 1000 mg
- Filmtabletten**  
250 mg | 500 mg | 1000 mg
- Orale Lösung**  
100 mg/ml
- Infusionskonzentrat**  
500 mg/5 ml

\* Gilt nur für Zusatzbehandlung von partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung (Sirup)

**Referenzen:**

1. Privitera M. Efficacy of Levetiracetam: A Review of Three Pivotal Clinical Trials; *Epilepsia*, 42 (Suppl. 4):31-35; 2001



**W:** Levetiracetam (Antiepilepticum). **E:** Zur Monotherapie: bei der Behandlung von partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten ab 16 Jahren mit Epilepsie; Zur Zusatzbehandlung: von partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Kindern und voll ausgetragenen Säuglingen ab 1 Monat (Sirup und Minitabletten); Filmtabletten: bei Patienten ab 4 Jahren; Inf.konz.: bei Patienten ab 16 Jahren mit Epilepsie; von myoklonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren (Inf.konz.); bei Patienten ab 16 Jahren mit juveniler myoklonischer Epilepsie sowie von primären generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren (Inf.konz.); bei Patienten ab 16 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie. **D:** Monotherapie: Erwachsene (> 16 Jahre): Die Behandlung sollte mit 2x 250 mg/Tag gestartet und nach 2 Wochen auf 2x 500 mg/Tag erhöht werden. Je nach klinischem Ansprechen kann die Dosis in Schritten von 2x 250 mg/Tag alle 2 Wochen auf max. 2x 1500 mg/Tag gesteigert werden. **Zusatztherapie:** Erwachsene (>18 Jahre) und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) ab 40 kg: Die therapeutische Dosis beträgt bei Zusatztherapie 1000 mg/Tag. Mit dieser Dosis kann ab dem ersten Behandlungstag begonnen werden. Je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit kann die Tagesdosis bis auf 3000 mg gesteigert werden. Dosiserhöhungen bzw. -reduzierungen können in Schritten von 1000 mg alle 2-4 Wochen vorgenommen werden. **Dosisanpassungen:** Voll ausgetragene Säuglinge von 1 Monat bis unter 6 Monate: Die therapeutische Initialdosis beträgt zweimal täglich 7 mg/kg. Die Dosis kann auf bis zu zweimal täglich 21 mg/kg gesteigert werden. Dosiserhöhungen bzw. -reduzierungen sollten zweimal täglich 7 mg/kg alle zwei Wochen nicht überschreiten. **Säuglinge und Kleinkinder von 6 bis 23 Monaten, Kinder von 2 bis 11 Jahren und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) unter 40 kg:** Bei Kindern beträgt die initiale therapeutische Dosis 10 mg/kg Körpergewicht zweimal pro Tag. Je nach klinischer Besserung und Verträglichkeit kann die Dosis bis 30 mg/kg zweimal pro Tag erhöht werden. **Dosiserhöhungen bzw. -reduzierungen können in Schritten von 10 mg/kg zweimal pro Tag alle 2-4 Wochen vorgenommen werden. Die niedrigste wirksame Dosis sollte angewendet werden. Kinder und Jugendliche > 40 kg werden mit derselben Dosis behandelt wie Erwachsene. Grundsätzlich muss sowohl bei der Mono- wie auch bei der Zusatzbehandlung bei älteren Patienten und solchen mit eingeschränkter Nierenfunktion die Tagesdosis individuell entsprechend der Nierenfunktion angepasst werden. **KH:** Überempfindlichkeit gegenüber Levetiracetam bzw. verwandter Substanzen oder einem der Hilfsstoffe. **VM:** Suizidpotential, schwere Hautreaktionen, Hyperaktivitätsreaktionen mit systemischer Impaktion; Beim Führen von Fahrzeugen und Bedienen von Maschinen ist Vorsicht geboten. **IA:** keine klinisch relevanten Interaktionen beobachtet. **SS/SZ:** SS: nicht anwenden; SZ: nicht empfohlen. **UW:** Sehr häufig: Somnolenz, Aethisie, Müdigkeit. **Häufig:** Infektionen, Blutbildstörungen, Gewichtsveränderungen, Agitation, emotionale Labilität und andere verhaltensbezogene oder psychopathologische oder zentralnervöse Symptome (s. vollständige Fachinformation), Sehstörungen, Schwindel, Husten, Verdauungsbeschwerden, Hautausschlag und Myalgien. **Swissmedic-Liste B:** Stand der Information: September 2014 bzw. September 2016. Weitere Informationen siehe unter [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch) oder Desitin Pharma GmbH, Hammerstr. 47, 4410 Liestal.**



Epilepsie-Liga  
Seefeldstrasse 84  
CH-8008 Zürich

### Redaktionskommission

Martinus Hauf | Tschugg  
Dörthe Heinemann | Bern  
Christian M. Korff | Genève  
Günter Krämer | Zürich (Vorsitz)  
Oliver Maier | St. Gallen  
Jan Novy | Lausanne  
Fabienne Picard | Genève  
Stephan Rüegg | Basel  
Matthias Schmutz | Zürich  
Serge Vulliémoz | Genève  
Frédéric Zubler | Bern

### Beirat

Pamela Agazzi | Lugano  
Alexandre Datta | Basel  
Thomas Grunwald | Zürich  
Christian W. Hess | Bern  
Anna Marie Hew-Winzeler | Zürich  
Günter Krämer | Zürich  
Theodor Landis | Genève  
Malin Maeder | Lavigny  
Klaus Meyer | Tschugg  
Andrea O. Rossetti | Lausanne  
Stephan Rüegg | Basel  
Kaspar Schindler | Bern  
Markus Schmutz | Basel  
Margitta Seeck | Genève  
Urs Sennhauser | Hettlingen  
Franco Vassella | Bremgarten  
Elmar Zwahlen | Tschugg

### Inhalt

<b>Editorial</b>	<b>165 - 167</b>
<b>Bilan préchirurgical des epilepsies : spécificités et difficultés chez l'enfant</b> <i>Sarah Berrut-Maréchaud, Margitta Seeck et Christian M. Korff</i>	<b>168 - 172</b>
<b>Surgical Aspects in the Treatment of Pediatric Epilepsy</b> <i>Andrea Bartoli, Jehuda Soleman, Karl Schaller and Raphael Guzman</i>	<b>173 - 178</b>
<b>Strategies and Outcomes of Epilepsy Surgery from Infancy to Adolescence</b> <i>Georgia Ramantani and Niklaus Krayenbühl</i>	<b>179 - 185</b>
<b>Children with Tumor-Related Epilepsy: A Surgical Dilemma</b> <i>Sarah Stricker, Alexandre N. Datta, Jehuda Soleman and Raphael Guzman</i>	<b>186 - 190</b>
<b>Impact cognitif de la chirurgie de l'épilepsie de l'enfant</b> <i>Christine Kallay-Zetchi et Eliane Roulet-Perez</i>	<b>191 - 195</b>
<b>Epilepsie-Liga-Mitteilungen</b>	<b>196 - 201</b>
<b>Kongresskalender</b>	<b>202 - 203</b>





### Généralités

Le journal « Epileptologie » publie des articles adressés au journal, commandés ou non, se rapportant à tous les thèmes de l'épileptologie. Dans la règle, seuls les articles qui n'ont pas encore été publiés sont acceptés. Les articles, ou parties intégrantes d'articles, ne doivent pas avoir été soumis parallèlement à d'autres éditeurs, ni avoir été déjà acceptés par d'autres éditeurs. Tous les manuscrits feront l'objet de deux expertises. Il n'y aura pas de tirages à part des articles, par contre ils seront publiés sur la page web de la Ligue ([www.epi.ch](http://www.epi.ch)) et disponibles pour téléchargement sous forme de fichier « pdf ».

### Correspondance

Les manuscrits non commandés (ainsi que la correspondance à l'éditeur) doivent être envoyés à: Madame M. Becker, Rédaction Epileptologie, Ligue Suisse contre l'Epilepsie, Seefeldstrasse 84, 8008 Zurich. Tél. 043/477 01 39, fax 043/488 67 78, e-mail: [becker@epi.ch](mailto:becker@epi.ch).

### Indications pour la rédaction des manuscrits

Seuls les manuscrits correspondant aux critères suivants seront acceptés. Les manuscrits qui ne seront pas rédigés correctement seront renvoyés avant l'expertise.

1. **Langue:** En plus de l'allemand, les articles en français et en anglais sont acceptés.
2. **Style:** En allemand, les formes alémaniques avec « z » et « k » (par exemple « Karzinom ») sont valables, les termes spécialisés en latin conservent leur orthographe (par ex. arteria carotis).
3. **Format:** L'ensemble du texte, y compris les références littéraires, les tableaux et légendes, doit être dactylographié et formaté de la façon suivante:
  - Papier DIN-A4, recto (interligne 1 1/2 ou 2 avec un maximum de 30 lignes par page)
  - Renvoi à la littérature dans l'ordre d'apparition dans le texte, numérotation arabe apparaissant dans le texte dans des parenthèses carrées.
  - Les tableaux et illustrations doivent être numérotés consécutivement par des chiffres arabes.
4. **Ordre:** 1. Page de titre (incluant le cas échéant, les remerciements aux personnes et/ou institutions qui ont contribué au travail), 2. Résumé en allemand, français et abstract en anglais. Mots clés des trois langues. 3. Texte. 4. Littérature. 5. Tableaux. 6. Légendes des illustrations. 7. Illustrations.
  - La page de garde contient le titre entier du travail (français et anglais), les noms et titres des auteurs, les institutions pour lesquelles les auteurs travaillent ainsi que les coordonnées complètes de l'auteur principal, avec numéro de téléphone, fax et e-mail.
  - Résumé et abstract en anglais (avec le titre du travail): Sans référence, ni acronyme, ni abréviation inhabituelle (maximum 250 mots).

- 3 à 6 mots clés.
- **Texte:** Disposition dans les travaux originaux : Introduction, méthodes (y compris matériel d'examen, patients, animaux de laboratoire, le cas échéant les autorisations, resp. respect de la Déclaration d'Helsinki, y compris le vote du comité d'éthique), résultats et discussion. Les abréviations doivent être écrites en entier à leur première apparition dans le texte.
- **Références:** Les références à la littérature doivent être citées à la fin du travail dans l'ordre d'apparition dans le texte et citées suivant le modèle ci-dessous. Les communications personnelles, les résultats non publiés et/ou les manuscrits adressés à la publication ne sont pas acceptés, mais doivent être mentionnés de façon appropriée dans le texte. Les citations « à l'impression » resp. « in press » ne se rapportent qu'aux travaux qui ont été acceptés (en ajoutant le nom du journal, le numéro et l'année de parution, si connus). La citation de travaux « en préparation » n'est pas autorisée. Les communications de congrès ne seront prises en considération que sous forme d'abstract ou d'article de « Proceedings-Journal ».
- **Tableau :** Chaque tableau doit apparaître sur une nouvelle page avec un titre explicatif court. Les abréviations et les signes doivent être expliqués en pied de page.
- **Légendes d'illustrations :** La légende de chaque illustration doit être sur une nouvelle page ; les abréviations et les signes doivent y être expliqués.
- **Illustrations :** Dessins, dessins en dégradé ou photographies (noir/blanc ou couleurs).
- **Modèle de citation :** Article de journal : 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 (nommer les 4 premiers auteurs; abréviation des journaux selon la « List of Journals indexed in Index Medicus »); Livres: Shorvon S. Status Epilepticus. Its Clinical Features and Treatment in Children and Adults. Cambridge: Cambridge University Press, 1994; Chapitres de livres: 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

### Que devez-vous envoyer à la rédaction?

Tous les manuscrits doivent être envoyés en trois exemplaires, y compris les illustrations et tableaux. L'envoi de fichiers électroniques (MS Word) est préférable, comme alternative, l'envoi de trois exemplaires imprimés et d'une CDRom (pour les illustrations et les tableaux mentionner le programme utilisé) est possible.



PD Dr. med. Christian M. Korff

Verehrte Kolleginnen und Kollegen

Diese Ausgabe der Epileptologie thematisiert die Epilepsiechirurgie beim Kind.

Kompetenzen in Bezug auf den chirurgischen Ansatz bei refraktären pädiatrischen Epilepsien sind aus mehreren Gründen von fundamentaler Bedeutung.

Zum einen ermöglicht dieser Ansatz letztlich in einer signifikanten Anzahl von Fällen eine vollständige Kontrolle der Anfälle. Zum anderen besteht als direkte Folge daraus die Möglichkeit, bei erfolgreichen Eingriffen die Medikamente absetzen und so Nebenwirkungen beim Kind vermeiden zu können. Und last but not least kann der chirurgische Eingriff vor allem beim Kind zu einer günstigen Entwicklung führen, da letztere durch die dem Eingriff möglicherweise vorausgehende, intensive epileptische Aktivität häufig gestört ist. Der in Bezug auf die genannten Punkte potenziell positive Einfluss einer solchen Vorgehensweise wurde durch mehrere wissenschaftliche Studien belegt. Ganz generell besteht die Tendenz, den chirurgischen Eingriff so früh wie möglich anzusetzen.

Wie beim Erwachsenen bedingt auch die Indikation einer solchen Intervention beim Kind eine genaue prächirurgische Epilepsiediagnostik. Das mit dem Eingriff befasste Team muss neben den erforderlichen technischen Mitteln auch grosse Kompetenzen in der Pädiatrie vorweisen, sowohl im Vorfeld der Intervention als auch im rein chirurgischen Bereich. Gelegentlich wird die Behandlung dieser Patienten während der einzelnen Phasen des Eingriffs durch bestimmte kinderspezifische Eigenarten erschwert. Beispielsweise müssen die Kinder für bestimmte bilddiagnostische Untersuchungen beruhigt werden. Bestimmte Altersgruppen weisen manchmal auch ganz spezifische Symptome auf, auch elektroklinische Korrelate, die oft schwierig zu interpretieren sind.

Diese Besonderheiten werden in verschiedenen Artikeln dieser Ausgabe thematisiert und diskutiert.

Berrut-Maréchaud et al. beschreiben die Besonderheiten der prächirurgischen Epilepsiediagnostik.

Ramantani und Krayenbühl geben einen generellen Überblick über die Epilepsiechirurgie vom Kleinkindes- bis zum Jugendlichenalter.

Bartoli et al. beschreiben bestimmte chirurgietechnische Aspekte unter Bezugnahme auf zwei häufig beim Kind praktizierte Eingriffe.

Stricker et al. erörtern die Schwierigkeiten einer chirurgischen Intervention bei Kindern mit Tumoren am Zentralnervensystem, die für ihre Epilepsie verantwortlich sind.

Kallay-Zetchi und Roulet-Perez diskutieren die kognitiven Auswirkungen der verschiedenen Ansätze in der Epilepsiechirurgie beim Kind.

Wir danken allen Autoren herzlich für ihre Beiträge zu dieser Ausgabe!

Viel Spass beim Lesen!

Christian Korff



PD Dr. med. Christian M. Korff

Dear Colleagues,

This issue of *Epileptologie* deals with epilepsy surgery in children.

Expertise with regard to the surgical approach with refractory paediatric epilepsies is essential for a number of reasons.

Firstly, this approach can lead to a complete control of seizures in a significant proportion of cases. Secondly, as a direct consequence of this, if the procedures are successful, there is the possibility of stopping all drug treatment and thus preventing possible side effects in children. The third (and by no means least important) reason, particularly with children, is that the surgical procedure can lead to favourable outcomes with regard to the development of the children, who are often troubled by the intense epileptic activity which may occur during the period preceding the surgical intervention. Several well conducted scientific studies have demonstrated the potentially favourable influence that this type of approach exerts on all these points. In general terms the tendency is to recommend surgical intervention as early as possible.

As with adults, the indications for this type of intervention require a thorough presurgical evaluation. In addition to the necessary technical means, the team responsible for the procedure must demonstrate great expertise in the field of paediatrics, both in advance of the intervention and from the purely surgical aspect. Certain factors specific to childhood sometimes complicate the management of care of these patients at every stage of the procedure. One example of this is that the little ones have to be sedated for the different imaging tests. A semiology that is sometimes specific to certain age groups is also shown, as well as an electroclinical correlate that is often difficult to interpret.

These specific matters are addressed and discussed in the articles contained in this issue.

Berrut-Maréchaud et al. present the particular aspects of the presurgical evaluation of epilepsy in children.

Ramantani and Krayenbühl provide a general overview of epilepsy surgery from infancy to adolescence.

Bartoli et al. present certain aspects of surgical techniques with reference to two surgical interventions commonly performed on children.

Stricker et al. deal with the difficulty that the surgical approach represents with children suffering from tumours of the central nervous system that are responsible for their epilepsy.

Kallay-Zetchi and Roulet-Perez discuss the cognitive impact associated with different approaches in epilepsy surgery with children.

We would like to extend our sincere thanks to all the authors for their contribution to this issue!

We wish you an enjoyable read!



Christian Korff



PD Dr méd. Christian M. Korff

Chers Collègues,

Ce numéro d'Epileptologie porte sur la chirurgie de l'épilepsie chez l'enfant.

La connaissance de l'approche chirurgicale des épilepsies pédiatriques réfractaires est fondamentale pour plusieurs raisons.

La première est qu'elle permet d'aboutir à un contrôle complet des crises dans une proportion significative de cas. La deuxième, conséquence directe de celle-là, est la possibilité en cas de succès d'interrompre tout traitement médicamenteux, et d'éviter par là d'éventuels effets secondaires chez l'enfant. La troisième (et non des moindres), spécifique à l'enfant, est qu'elle peut entraîner des conséquences favorables sur le développement de l'enfant, souvent perturbé par l'activité épileptique intense à laquelle il peut être soumis durant la période précédant l'intervention. Plusieurs études scientifiques bien menées ont montré l'influence favorable potentielle d'une telle approche sur tous ces points. De manière générale, la tendance est de la préconiser le plus précocement possible.

Comme chez l'adulte, l'indication à une intervention de ce type requiert un bilan pré-chirurgical approfondi. Outre les moyens techniques nécessaires, l'équipe en charge doit faire preuve d'une grande expérience dans le domaine pédiatrique, tant en amont de l'intervention, que sur le plan purement chirurgical. Certains aspects propres à l'enfance compliquent parfois la prise en charge de ces patients à tous les stades de la procédure. On peut citer par exemple la nécessité de sédativer les plus petits pour les différents examens d'imagerie. Relevons également une sémiologie parfois spécifique à certaines tranches d'âge, et un corrélat électroclinique d'interprétation souvent difficile.

Ces spécificités sont reprises et discutées dans les articles qui composent ce numéro.

Berrut-Maréchaud et al. présentent les particularités du bilan pré-chirurgical de l'épilepsie chez l'enfant.

Ramantani et Krayenbühl donnent un aperçu général de la chirurgie de l'épilepsie de la petite enfance à l'adolescence.

Bartoli et al. présentent certains aspects techniques chirurgicaux en insistant sur deux interventions pratiquées couramment chez l'enfant.

Stricker et al. abordent la difficulté que représente l'approche chirurgicale chez des enfants atteints de tumeurs du système nerveux central responsables de leur épilepsie.

Kallay-Zetchi et Roulet-Perez discutent l'impact cognitif lié aux différentes approches en chirurgie de l'épilepsie chez l'enfant.

Que tous les auteurs de ces articles soient chaleureusement remerciés pour leur contribution à ce numéro !

Bonne lecture !



Christian Korff

*Berrut-Maréchaud Sarah<sup>1</sup>, Seeck Margitta<sup>2</sup> et Korff Christian M.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> **Unité de Neuropédiatrie, Service des spécialités pédiatriques, Département de l'enfant et de l'adolescent, Hôpital des enfants, Hôpitaux Universitaires de Genève**

<sup>2</sup> **Unité d'épileptologie, Service de Neurologie, Département des neurosciences cliniques, Hôpitaux Universitaires de Genève**

### Résumé

De nombreuses études ont démontré les répercussions d'une épilepsie chronique réfractaire sur l'enfant, incluant un risque augmenté de troubles cognitifs et comportementaux. Le traitement chirurgical des épilepsies de l'enfant peut aboutir, selon les cas, à une guérison complète de l'épilepsie, une amélioration des capacités cognitives et des troubles comportementaux parfois associés étant observée en parallèle. Les études publiées sur le sujet soulignent l'importance d'un accès le plus précoce possible à une intervention éventuelle, et donc à la nécessité d'envisager un bilan pré-chirurgical précocement en cas d'épilepsie pharmaco-résistante dans cette catégorie d'âge. La réalisation de ce type de bilans chez l'enfant se démarque de celui effectué chez l'adulte par certaines considérations et difficultés spécifiques que nous relevons ci-dessous.

**Epileptologie 2017; 34: 168 – 172**

**Mots clés :** Epilepsie, enfants, bilan pré-chirurgical

### Prächirurgische Epilepsiediagnostik – Besonderheiten und Schwierigkeiten beim Kind

Zahlreiche Studien verweisen auf die Auswirkungen einer chronischen, therapieresistenten Epilepsie beim Kind, darunter u. a. auf ein erhöhtes Risiko von kognitiven und verhaltensspezifischen Störungen. Die chirurgische Behandlung von Epilepsien beim Kind kann – je nach Fall – eine komplette Heilung der Erkrankung bewirken, eine Verbesserung der kognitiven Leistung und der im Verbund auftretenden verhaltensspezifischen Störungen, die gelegentlich parallel zu beobachten sind. Die zu dieser Thematik veröffentlichten Studien unterstreichen die Bedeutung eines frühestmöglichen

Untersuchungsansatzes im Vorfeld eines möglichen Eingriffs und daher die Notwendigkeit einer prächirurgischen Epilepsiediagnostik bei arzneimittelresistenter Epilepsie in dieser Altersklasse. Diese Art von Untersuchungen sind beim Kind anders durchzuführen als beim Erwachsenen. Es gilt bestimmte Erwägungen und spezifische Schwierigkeiten zu berücksichtigen, auf die wir in der Folge genau eingehen werden.

**Schlüsselwörter:** Epilepsie, Kinder, prächirurgische Abklärung

### Presurgical Evaluation for Epilepsy Surgery : Specificities and Difficulties in Children

Numerous studies have demonstrated the impact of chronic treatment-resistant epilepsy on children, including an increased risk of cognitive and behavioural disorders. Surgical treatment of epilepsies in children may – depending on the case – lead to a full recovery from epilepsy, an improvement in cognitive performance and the associated behavioural disorders that are sometimes to be observed in parallel. The studies published on the subject stress the importance of the earliest possible access to a proposed intervention and hence the necessity of planning a presurgical evaluation early if there is drug-resistant epilepsy in this age category. This type of evaluation is to be performed differently with children than with adults as it involves certain considerations and specific difficulties, which we will examine in more detail below.

**Key words:** Epilepsy, children, presurgical evaluation



## Introduction

Selon l'OMS, jusqu'à 1% de la population souffrira d'une épilepsie active au cours de sa vie [WHO, 2017. World Health Organization: epilepsy: epidemiology, aetiology and prognosis. WHO factsheet]. Sur l'ensemble des épilepsies, environ 30% des malades résistent aux médicaments antiépileptiques [1]. Dans ces cas, l'option chirurgicale peut être envisagée. Lorsqu'elle est possible, le bénéfice de la chirurgie est largement admis [2], démontrant non seulement son efficacité par rapport au traitement médicamenteux, mais aussi l'amélioration de la qualité de vie des patients concernés [3]. Le délai moyen entre la présentation clinique initiale de l'épilepsie et l'évaluation préchirurgicale se situe à 12.6 ans chez l'adulte et à 5.7 ans chez l'enfant, même si, chez ces derniers, la maladie débute dans 60% des cas avant l'âge de 2 ans [4, 5, 6]. Il est facile d'imaginer l'impact qu'une telle pathologie mal traitée peut avoir sur le développement de l'enfant. En effet, de nombreuses études ont démontré les répercussions potentielles d'une épilepsie chronique sur la cognition et le comportement des enfants atteints par rapport aux enfants souffrant d'autres pathologies chroniques, la sévérité du retard étant corrélée à la durée d'exposition à l'épilepsie [7, 8]. Le traitement chirurgical des épilepsies de l'enfant aboutit, selon les études, à une guérison complète de l'épilepsie dans 70% des cas et à une diminution franche de la fréquence des crises dans 20% des cas supplémentaires [9, 10]. Les études montrent, en outre, que 93% des enfants se maintiennent dans leur catégorie de capacités cognitives pré-opératoires tout en progressant régulièrement suite à l'intervention chirurgicale [9, 10].

Ces considérations soulignent donc la nécessité de réaliser rapidement des bilans pré-chirurgicaux dans cette catégorie d'âge. Nous en relevons les spécificités et difficultés.

## Cas cliniques illustratifs

### Patiente 1

Notre patiente 1 débute son épilepsie à l'âge de 26 mois après une naissance et un développement précoce sans particularité. Ces crises se manifestent par des automatismes oro-alimentaires, des grimaces sous forme de moue évoluant vers une attitude tonique, puis des clonies des commissures labiales, une bradycardie et parfois une asystolie, suivi d'une dysarthrie post-ictale. Un premier bilan par vidéo-électroencéphalogramme (vidéo-EEG) réalisé à l'âge de 7 ans montre des crises à point de départ majoritairement central gauche, mais également central droit ou non latéralisées. Plusieurs imageries par résonance magnétique (IRM) sont rapportées comme normales, et retardent l'initiation d'un

bilan pré-chirurgical complet. Celui-ci est finalement effectué à 10 ans. La tomographie à émission de positrons (PET) et la tomographie à émission de photon unique (SPECT) interictales montrent des anomalies pariétales gauches. Un enregistrement par vidéo-EEG montre un début ictal compatible avec une origine fronto-centrale operculaire, et une propagation rapide vers les régions homologues controlatérales. Les examens de médecine nucléaire, PET et SPECT, concordent fortement avec une latéralisation à gauche et une localisation périsylvienne. Il existe dans cette région une zone suspecte sur la nouvelle IRM cérébrale réalisée, évoquant une dysplasie corticale focale. Une origine frontale droite n'ayant pu être complètement écartée, un bilan de phase II par vidéo-EEG intracrânien est réalisé. Celui-ci permet de localiser le foyer épileptique dans la région frontale postérieure et latérale gauche, qui est finalement réséqué. L'évolution clinique est favorable puisque, à 2 ans de l'exérèse, un sevrage complet de la médication antiépileptique a pu être réalisé, sans récurrence de crise. Le parcours scolaire de cette jeune fille se déroule par ailleurs de façon très harmonieuse, seules quelques adaptations en classe étant encore nécessaires.

### Patiente 2

Cette jeune fille présente ses premières crises convulsives à l'âge de 15 mois, après une naissance et un développement précoce sans particularité. Ces crises se présentent initialement dans des contextes fébriles exclusivement, en cluster, se manifestent par une déviation de la tête et des yeux vers la droite, une hypertonie des 4 membres, puis une parésie post-ictale du membre supérieur gauche ; elles sont pharmaco-résistantes. La patiente souffre également d'une déficience intellectuelle légère. En raison de la persistance des crises à l'âge de 14 ans, un bilan pré-chirurgical de l'épilepsie est réalisé. Celui-ci inclut un EEG standard qui ne permet pas d'enregistrer de crise, mais montre une encéphalopathie légère diffuse, réactive, sans ralentissement focal. L'IRM cérébrale, initialement décrite comme normale, révèle une dysplasie corticale focale centrale inférieure gauche après analyse plus approfondie. Le PET CT cérébral montre un hypométabolisme fronto-temporo-pariétal gauche. En parallèle, vu le tableau clinique évocateur d'un syndrome épileptique débutant dans la petite enfance et connu sous l'appellation d'Epilepsie féminine avec retard mental, un bilan génétique est réalisé. L'array-CGH montre une délétion hétérozygote sur le gène *PCDH19* (protocadherin 19), confirmant cette hypothèse. La décision est prise de ne pas intervenir sur la lésion identifiée vu le bon pronostic de cette épilepsie, dont les crises s'amenuisent nettement avec le temps, voire disparaissent complètement. L'évolution clinique est favorable puisque la patiente est, à l'heure actuelle, libre de toute crise depuis 2 ans.

## Les examens réalisés dans l'évaluation préchirurgicale

En 2014, la Ligue Internationale contre l'Épilepsie (ILAE) établit des recommandations concernant les examens à effectuer dans le bilan de « base » de l'évaluation pré-chirurgicale de l'épilepsie chez l'enfant. Comme chez l'adulte, ces derniers incluent au minimum la réalisation d'un vidéo-électroencéphalogramme (vidéo-EEG) de surface de longue durée, avec enregistrement ictal et interictal, comprenant du sommeil ; une imagerie par résonance magnétique (IRM) ; et une évaluation développementale ou neuropsychologique spécifique à l'âge. L'indication à utiliser des techniques d'investigations additionnelles, telles qu'une tomographie à émission de positron (PET) ou une tomographie à émission de photon unique (SPECT), une spectroscopie, une imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), un EEG à haute densité d'électrodes ou encore une évaluation par électroencéphalogramme (EEG) intracrânien, n'atteint pas de consensus au sein de la Commission en charge, étant donné le peu d'études cliniques à disposition dans ce domaine [11]. De manière générale, dans les centres spécialisés dans le domaine en Suisse, une combinaison de ces différentes techniques d'investigations est utilisée tant chez l'adulte que chez l'enfant [12].

## Difficultés chez l'enfant

Le bilan pré-chirurgical de l'enfant se distingue tout d'abord de celui de l'adulte par ses difficultés de réalisation, liées à l'hospitalisation de longue durée nécessaire pour effectuer les examens pré-cités dans les meilleures conditions de confort et de sécurité. Ce séjour durant souvent plus d'une semaine, peut s'avérer pénible pour l'enfant et ses parents, vu la nécessité de rester dans un espace réduit sous surveillance et contraint à une mobilité limitée pendant toute la durée du séjour. Cet aspect, purement technique, nécessite une considération particulière de la part du médecin référent qui doit bien connaître cet aspect et en faire part aux familles en amont. Il est également utile d'organiser des visites pré-hospitalières des lieux par un membre de l'équipe en charge.

A cela s'ajoutent d'autres difficultés techniques propres à l'enfant dans la réalisation de certains examens radiologiques et de médecine nucléaire, en termes de sédation ou d'anesthésie. Ces mêmes difficultés s'appliquent aux examens plus invasifs parfois nécessaires pour mieux délimiter la lésion suspectée, comme l'implantation d'électrodes intracrâniennes [13, 14], parfois envisagée chez les patients dont l'enregistrement vidéo-EEG de surface ne permet pas de prendre une décision thérapeutique [15]. Aux Hôpitaux Universitaires de Genève, 8% des enfants évalués entre 2011 et 2016 ont bénéficié d'un monitoring EEG

intracrânien suite à l'évaluation initiale, ayant conduit à une intervention chirurgicale chez 100% d'entre eux. 57% d'entre eux ont dû être sédatisés 1 à 5 fois durant le bilan pour permettre le bon déroulement de la procédure.

## Expérience spécifique et collaboration interdisciplinaire sont fondamentales

Souvent effectuées au sein d'équipes s'occupant en priorité d'adultes, les évaluations pré-chirurgicales pédiatriques doivent idéalement bénéficier d'une collaboration rapprochée avec une équipe médicale spécialisée en pédiatrie et en neuropédiatrie. En effet, une connaissance pédiatrique spécifique est requise dans ce type de problématique aussi complexe, dépassant souvent les simples considérations médicales. Il s'agit, en premier lieu, de bien connaître les différentes étiologies structurales des épilepsies réfractaires de l'enfant (incluant les dysplasies corticales, la sclérose tubéreuse de Bourneville, la polymicrogyrie, les hamartomes hypothalamiques, la maladie de Sturge-Weber, l'encéphalite de Rasmussen, etc.) [10, 11] avec l'idée d'apporter des éléments solides de pronostic aux familles. Il faut également évoquer les difficultés liées au diagnostic étiologique des épilepsies pharmaco-résistantes de l'enfant, dont les crises peuvent représenter l'une des manifestations de très nombreuses maladies rares, pouvant concerner, par exemple, le métabolisme ou la génétique. Par ailleurs, une expérience spécifique dans la reconnaissance, la description et l'interprétation des manifestations cliniques de l'épilepsie pédiatrique est importante, puisque chez l'enfant, surtout très jeune, une anomalie focale peut s'exprimer par une symptomatologie clinique d'allure généralisée (spasmes, crises atoniques, absences ou crises tonico-cloniques), ceci étant lié aux processus de maturation cérébrale, incluant la myélinisation et le développement des synapses, encore incomplets en début de vie [16].

## Bénéfices potentiels de la chirurgie de l'épilepsie chez l'enfant

La décision thérapeutique doit être mûrement réfléchie, et discutée avec les familles des enfants concernés. Elle doit prendre en compte les bénéfices éventuels et les risques de complications liées à l'intervention chirurgicale, comme celui d'un éventuel déficit neurologique post-opératoire. Cet aspect a été étudié dans les cas de déficits neurologiques acquis durant l'enfance, notamment sur des lésions vasculaires ou lors d'encéphalite de Rasmussen. Les études ont montré un meilleur pronostic de récupération du déficit lors de lésions survenues à un jeune âge, en particulier si l'enfant est âgé de moins de 5 ans, ceci étant lié à la plasticité cérébrale du très jeune enfant, et à une ca-

pacité importante de réorganisation des réseaux fonctionnels et de relocalisation d'une fonction perdue [11, 17 - 19].

De façon similaire, les chances de guérison de l'épilepsie sont plus élevées chez l'enfant très jeune. Ce point tout aussi capital est bien démontré dans une étude récente, où l'absence complète de récurrence de crises en post-opératoire est atteinte chez 89.5% des enfants de moins de 3 ans, contre 72.9% des enfants plus âgés et des adolescents [12].

La plupart des enfants atteints d'épilepsie chronique souffrent, enfin, d'un retard du développement. Ce retard est souvent directement corrélé à la durée d'exposition à l'épilepsie pharmacorésistante [10, 20]. Le traitement chirurgical de l'épilepsie de l'enfant, aboutit, selon les études, à une guérison complète de l'épilepsie dans 48 à 70% des cas et à une diminution franche de la fréquence des crises dans 20% des cas supplémentaires [9, 10]. La plupart des études montrent une stabilisation de la courbe de développement en post-opératoire par rapport à l'évaluation pré-opératoire. Certains cas ont démontré un rattrapage du retard de développement chez les enfants libres de toute crise [20]. La rapidité de prise en charge chirurgicale est directement corrélée à une amélioration plus importante du quotient développemental (QD) [9, 20]. Des améliorations encore plus notables ont également été relevées suite à des interventions chirurgicales plus précoces, réalisées avant l'âge de 1 an [21].

## Interprétation des examens complémentaires

L'interprétation des tracés électrocéphalographiques pédiatriques représente une spécificité supplémentaire. Une expérience propre est requise tout d'abord en raison de l'évolution de l'EEG en fonction de l'âge. Il existe, en outre, des particularités EEG ictales bénignes propres à l'enfant, d'allure irritative, liées à la maturation cérébrale, et qui peuvent donner une fausse impression de décharges épileptiques multifocales si le médecin interprétant le tracé n'y est pas habitué [22]. Comme mentionné plus haut, l'analyse du tracé ictal peut également évoquer une origine d'emblée généralisée à la crise alors que le début est focal, et inversement, des crises d'allure généralisée sont parfois corrélées à des anomalies focales à l'EEG, en particulier chez l'enfant de moins de 3 ans [16, 23].

L'identification à l'IRM cérébrale d'une anomalie corticale ou sous-corticale chez un enfant souffrant d'épilepsie réfractaire est essentielle puisque sa résection chirurgicale peut conduire à une guérison. Toutefois, certaines « fenêtres » du développement sont plus propices que d'autres à la visualisation de certains signaux d'imagerie. Une imagerie peut ne pas être normale à un certain âge alors qu'elle l'était plus tôt dans la vie de l'enfant. Cette « période radiologique » complexe étant observée avant l'âge de 2 ans, il peut être

recommandé de répéter l'IRM cérébrale dès cet âge en cas d'IRM initialement négative, si l'épilepsie reste réfractaire [22]. En effet, les processus de maturation du cerveau du nourrisson conduisent à une modification de l'imagerie cérébrale au cours du temps [24], pouvant révéler des lésions non visualisées initialement, ou, a contrario, voir disparaître des lésions décrites sur les premières analyses [25].

Il est enfin essentiel, qu'une évaluation neuropsychologique, adaptée à l'âge de l'enfant, soit réalisée dans le cadre du bilan pré-opératoire. Il s'agit, comme chez l'adulte, d'effectuer un bilan développemental et cognitif visant à déterminer le niveau cognitif, mais également de contribuer autant que possible à la localisation de certaines fonctions supérieures, de prédire le risque de déficit post-opératoire, et de planifier la réhabilitation qui devra être effectuée en période post-opératoire. Plus spécifiquement chez l'enfant, il s'agira d'évaluer son développement et de contribuer, le cas échéant, à la planification du timing idéal pour envisager l'intervention [26]. Il existe en outre, selon les études, une prévalence entre 26 et 40% de troubles psychiatriques chez les enfants épileptiques [27], dont font partie l'autisme et le THADA, qui doivent également être pris en considération et bénéficier d'une prise en charge dédiée [28, 9].

## Conclusion

La réalisation du bilan pré-chirurgical de l'épilepsie chez l'enfant comprend des difficultés qui lui sont propres. Ce bilan se démarque de celui de l'adulte par des risques et des bénéfices spécifiques au jeune âge. L'impact d'une épilepsie chronique sur le développement de l'enfant et le bon pronostic post-opératoire attendu dans un nombre important de cas doivent encourager les médecins en charge de ces patients à envisager la réalisation du bilan pré-chirurgical le plus précocement possible, malgré ces difficultés.

## Références

1. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51: 1069-1077
2. Engel J, McDermott MP, Wiebe S et al. Early surgical therapy for drug resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. *JAMA* 2012; 307: 922-930
3. Baca CB, Vickrey BG, Vassa SD et al. Seizure recency and quality of life in adolescents with childhood-onset epilepsy. *Epilepsy Behav* 2012; 23: 47-51
4. Ryvlin P, Cross H, Rheims S. Epilepsy surgery in children and adults. *Lancet Neurol* 2014; 11: 1114-1126
5. Haneef Z, Stern J, Dewar S et al. Referral pattern for epilepsy surgery after evidence-based recommendations: a retrospective study. *Neurology* 2010; 75: 699-704

6. Harvey AS, Cross JH, Shinnar S et al. Defining the spectrum of international practice in pediatric epilepsy surgery patients. *Epilepsia* 2008; 49: 146-155
7. Hamiwka LD, Hamiwka LA, Sherman EM et al. Social skills in children with epilepsy: how do they compare to healthy and chronic disease controls? *Epilepsy Behav* 2011; 21: 238-241
8. Rathouz PG, Zhao Q, Jones JE et al. Cognitive development in children with new onset epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2014; 56: 635-641
9. Ramantani G, Kadish NE, Strobl K et al. Seizure and cognitive outcomes of epilepsy surgery in infancy and early childhood. *Eur J Paediatr Neurol* 2013; 17: 498-506
10. Dunkley C, Kung J, Scott RC et al. Epilepsy surgery in children under 3 years. *Epilepsy Res* 2010; 93: 96-106
11. Cross JH, Jayakar P, Nordli D et al. Proposed criteria for referral and evaluation of children with epilepsy for surgery: recommendations of the Subcommission for Pediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia* 2006; 47: 952-959
12. Jenny B, Smoll N, El Hassani Y et al. Pediatric epilepsy surgery: could age be a predictor of outcomes? *J Neurosurg Pediatr* 2016; 18: 235-241
13. Kassiri J, Pugh J, Carline S et al. Depth electrodes in pediatric epilepsy surgery. *Can J Neurol Sci* 2013; 40: 48-55
14. Jayakar P, Gotman J, Harvey AS et al. Diagnostic utility of invasive eeg for epilepsy surgery, indications, modalities and techniques. *Epilepsia* 2016; 57: 1735-1747
15. Pondal-Sordo M, Diosy D, Tellez-Zenteno JF et al. Usefulness of intracranial EEG in the decision process for epilepsy surgery. *Epilepsy Res* 2007; 74: 176-182
16. Korff CM, Nordli D Jr. The clinical-electrographic expression of infantile seizures. *Epilepsy Res* 2006; 70(Suppl 1): S116-S131
17. Hertz-Pannier L, Chiron C, Jambaqué I et al. Late plasticity for language in a child's non-dominant hemisphere: a pre- and post-surgery fMRI study. *Brain* 2002; 125: 361-372
18. Boatmann D, Freeman J, Vining E et al. Language recovery after left hemispherectomy in children with late-onset seizures. *Ann Neurol* 1999; 46: 579-586
19. Chilosi AM, Cipriani P, Pecini C et al. Acquired focal brain lesions in childhood: effects on development and reorganization of language. *Brain Lang* 2008; 106: 211-225
20. Freitag H, Tuxhorn I. Cognitive function in preschool children after epilepsy surgery: rationale for early intervention. *Epilepsia* 2005; 46: 561-567
21. Loddenkemper T, Holland KD, Stanford LD et al. Developmental outcome after epilepsy surgery in infancy. *Pediatrics* 2007; 119: 930-935
22. Jayakar P, Gaillard WD, Tripathi M et al. Diagnostic test utilization in evaluation for resective epilepsy surgery in children. *Epilepsia* 2014; 55: 507-518
23. Hamer HM, Wyllie E, Lüders HO et al. Symptomatology of epileptic seizures in the first three years of life. *Epilepsia* 1999; 40: 837-844
24. Barkovich AJ. Concepts of myelin and myelination in neuroradiology. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 1099-109
25. Eltze CM, Chong WK, Bhate S et al. Taylor-type focal cortical dysplasia in infants: some MRI lesions almost disappear with maturation of myelination. *Epilepsia* 2005; 46: 1988-1992
26. Vogt V, Äikiä M, Del Barrio A et al. Current standards of neuropsychological assessment in epilepsy surgery centers across Europe. *Epilepsia* 2017; 58: 343-355
27. Baca CB, Vickrey BG, Caplan R et al. Psychiatric and medical comorbidity and quality of life outcomes in childhood onset epilepsy. *Pediatrics* 2011; 128: e1532-1543
28. Arzimanoglou A, Cross JH, Gaillard WD et al. *Pediatric Epilepsy Surgery: Chapter 2: The Role and Limits of Surface EEG and Source Imaging, Chapter 4: The Role and Limitations of Cognitive Evaluation*. Cobham, Surrey UK: Editions John Libbey Eurotext, 2016

**Adresse de correspondance :**  
**PD Dr Christian Korff**  
**Médecin Adjoint agrégé responsable**  
**Unité de Neuropédiatrie**  
**Service des spécialités pédiatriques**  
**Département de l'enfant et de l'adolescent**  
**Hôpitaux Universitaires de Genève**  
**Rue Willy Donzé 6**  
**CH 1205 Genève**  
**Tel. 0041 22 372 45 72**  
**Fax 0041 22 372 54 89**  
**Christian.Korff@hcuge.ch**



Andrea Bartoli<sup>1\*</sup>, Jehuda Soleman<sup>2\*</sup>, Karl Schaller<sup>1</sup> and Raphael Guzman<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Geneva University Medical Center, Geneva

<sup>2</sup> Department of Neurosurgery, Division for Pediatric Neurosurgery, University Hospital and Children's Hospital Basel

\*These authors contributed equally to this article

### Summary

Up to one third of children with epilepsy develop drug-resistant epilepsy, while in selected cases surgical treatment plays an important role. In this review we describe the indications for temporal lobe surgery and corpus callosotomy, the technical aspects of these surgeries, and morbidity and outcome following these procedures.

**Epileptologie 2017; 34: 173 – 178**

**Key words:** Epilepsy surgery, refractory epilepsy, corpus callosotomy, pediatric epilepsy, selective amygdalo-hippocampectomy

### Aspects chirurgicaux du traitement de l'épilepsie chez l'enfant

Jusqu'à un tiers des enfants atteints d'épilepsie développent une épilepsie pharmacorésistante. Dans certains cas, le traitement chirurgical joue alors un rôle important. Dans cet article, nous passons en revue les indications de la chirurgie du lobe temporal et de la callosotomie, les aspects techniques de ces interventions, ainsi que la morbidité et les résultats obtenus avec ces procédures.

**Mots clés :** Chirurgie épileptique, épilepsie réfractaire, callosotomie, épilepsie pédiatrique, amygdalo-hippocampectomie sélective

### Chirurgische Aspekte bei der Behandlung pädiatrischer Epilepsien

Bis zu einem Drittel der Kinder mit Epilepsie entwickelt eine pharmakorefraktäre Epilepsie, wobei in ausgewählten Fällen die chirurgische Behandlung eine wichtige Rolle spielt. In diesem Übersichtsartikel befassen wir uns mit den Indikationen für Temporallappenoperation und Korpus-Kallosotomie und erörtern die technischen Aspekte dieser Eingriffe sowie die Behandlungsergebnisse und die Morbidität nach diesen Verfahren.

**Schlüsselwörter:** Epilepsie-Chirurgie, refraktäre Epilepsie, Korpus-Kallosotomie, pädiatrische Epilepsien, selektive Amygdala-Hippokampektomie

### Introduction

Incidence of epilepsy is correlated with age and in the pediatric population approximately 50 new cases a year are diagnosed per 100.000 children [1 - 3]. Of these children, up to one third will develop drug-resistant epilepsy [4]. Uncontrolled seizures carry higher mortality rates in children, along with poor neurocognitive and psychosocial outcome [5, 6]. Surgery plays an important role in the treatment of epilepsy caused by brain lesions, temporal lobe epilepsy, hippocampal sclerosis, drop attacks, and various congenital syndromes (e.g. Rasmussen syndrome, Lennox-Gastaut syndrome). The different surgical techniques include amongst others, lesionectomy, hemispherotomy, temporal lobectomy, selective amygdala-hippocampectomy, and corpus callosotomy. In this article we describe two frequent surgical procedures for drug-resistant epilepsy, namely temporal lobe surgery and corpus callosotomy.

## Temporal lobe surgery for drug-resistant epilepsy

Patients in whom the seizure onset will be identified in the temporal lobe are potential surgical candidates for resection and a population based study in childhood showed that up to 10% of these patients will harbor a lesion [7].

In epilepsy surgery, temporal lobectomy for refractory cases still stands out as the only level 1 evidence to support its use [8]. This study was carried out on adults but its evidence is strong enough to infer that it is equally valid in children.

The rate of drug-resistance is higher for children with new onset of seizure and presence of temporal lesion on MRI as opposed to those without lesions [4, 7, 9] hence early surgery has to be openly considered in such children where the workup is congruent with the lesion.

### Assessment and indications

Along with the standard presurgical workup carried out in a multidisciplinary team [10], a pediatric epilepsy surgeon will give particular relevance to the magnetic resonance imaging (MRI) of the temporal lobe and its mesial structures. Of note, changes in the signal of mesiotemporal structures can be more subtle to identify in children as compared to adults; other pathologies than hippocampal sclerosis are more often encountered in children, such as dysplasia, tumors and post-ischemic changes [11, 12]. Temporal tumors are typically gangliogliomas, dysembryoplastic neuroepithelial tumors (DNET's), pilocytic tumors as well as the more aggressive primitive neuroectodermal tumors (PNETs).

The presence of a lesion should prompt the look for the so-called "dual pathology", where a neocortical lesion co-exists with a mesiotemporal lesion, raising the question of what came first and what is the consequence [13 - 15].

Considering their epileptogenicity, even lesions classically considered "oncologically" benign should be removed as they tend to confer an intractable trait to the epilepsy [9].

MRI can be "negative" when it does not show any structural abnormality within the temporal lobe in up to 50% of cases [11] but surgical treatment can still be successful in selected patients [16].

### Technical aspects in pediatric temporal lobectomy

The surgery will depend on whether the resection involves only the lateral neocortex, the mesiotemporal cortex or both.

After adequate body and head positioning (pins head clamps are usually avoided below 2 years of age), neuronavigation is set up: it will prove useful in the

planning of the skin incision, bone flap and in the orientation within the ventricle especially in redo cases but also when facing lesions difficult to distinguish from normal brain parenchyma.

Standard craniotomy is performed with obvious and particular care to hemostasis in each step, considering the low circulating blood volume in the pediatric population.

At this stage the extent of resection has to be determined:

- The lateral-to-medial extent of resection in the temporal lobe (and beyond, including non temporal cortex such as frontal and/or insular) is determined by presurgical workup and in discordant cases by electrocorticography (ECoG), done either intraoperatively (over minutes/hours) or preoperatively (over days). This could be particularly helpful to study adjacent tissue in cases where the lesion lays in the mesiotemporal structures.
- The anteroposterior extent of resection is classically based on the side of the "dominance". Dominance is usually referred to language function and is assessed in a variety of manners, with left dominance being much more common than right.

Crucial language areas usually lie more laterally and posteriorly in the dominant temporal lobe. When approaching lesions in these areas in adolescent or pre-adolescent patients, speech mapping can be performed either via an awake craniotomy in [17 - 19] or through an invasive monitoring prior to resection. Of note, a clinical series showed that speech representation on the cortex can be extremely variable and less represented in the perisylvian cortices in children younger than 8 years old [20].

Quadrantopia remains the typical visual impairment of temporal lobectomy. If the resection is taken further back to where fibers come off the geniculate (geniculocalcarine radiations) then the impairment can extend to hemianopsia either from direct disruption or from vascular injury.

The resection is carried out under microscope with the ultrasonic aspirator in a subpial fashion to respect sulci and normal parenchyma [21].

Anatomically, the inferior part of the circular sulcus of insula along with the limen insulae provides a crucial superior landmark to avoid entering the basal ganglia and deep perforators from the middle cerebral artery.

Once within the temporal horn of the lateral ventricle, in the anterior and inferior resections respecting the pia and following the tentorium will avoid injuries to the brain stem, major vessels and cranial nerves. Variably, and depending on the surgeon's previous experience in such cases, dysplastic brain or low grade tumors may be quite firm to palpation and to suction and may require the ultrasonic aspiration at lower settings.

How extensive the resection should be in mesiotemporal structures remains controversial in adults and children [22]. Also, a number of so called selective ap-

proaches to mesiotemporal structures, with variable sparing of the lateral neocortex, have been described especially in adults. Independently on the technical challenge of such approaches, some literature suggests though that these approaches can miss significant pathology in children with less favorable outcome [23, 24] especially in so called “negative” MRI.

In order to approach solely mesiotemporal structures, the ventricle can be entered via the middle temporal gyrus or the inferior temporal gyrus or through upward retraction and resection of the fusiform gyrus [25].

A “transylvian transisternal” selective approach, also described in children, is the only one who does not require entering the ventricle [26] and should spare the superior visual field fibers and avoid consequent quadrantanopia.

Hippocampus, choroid plexus and amygdala are encountered in the ventricle: one should keep in mind that the amygdala lies anterior, medial and superior to the hippocampus and no pia exists at its superior border with the optic tract. The other surfaces of the amygdala (anterior, mesial and inferior) should be resected respecting the pia and should not go further back than the level of the middle cerebral artery.

The head of the hippocampus will be seen anterior to the inferior choroidal point (where the choroid plexus/fissure begins and where the anterior choroidal artery enters the lateral ventricle) and should be carefully aspirated subpially. The third nerve, the internal carotid artery and the posterior communicating artery can be seen. It is commonly recommended not to coagulate bleeding pial edges to avoid ischemic changes in the neighboring tissue but to use gentle compression and irrigation with cottonoids. The resection of the hippocampus is then carried out posterior to the choroidal point including the fimbria-fornix. The posterior limit will be determined preoperatively and will be guided by anatomy, neuronavigation and – in selected cases – electrocorticography. The posterior resection does not go further back than the level of the quadrigeminal cistern [27].

In non lesional cases, if the preoperative workup is congruent with a temporal onset, a standard lateral-mesiotemporal resection is carried out, according to anatomical landmarks. The use of ECoG, aiming at an end-of-resection clear off interictal activity, has been related to a better outcome, especially in negative-MRI temporal lobe epilepsies (TLE) [28, 29]. Conversely other studies in children have pointed out that an ECoG with persisting activity is not necessarily relevant for a good epileptologic outcome [30]. Obviously, its use has to be balanced with the potential postoperative functional deficit.

## Complications and outcomes

Quadrantanopia is definitely frequent even in pediatric population after temporal lobectomies. Display of optic radiation within image-guidance during surgery seems to lower the risk of visual field deficit in temporal lobectomies [31, 32]. Implementation of intraoperative MRI and neuronavigation along with preoperative functional MRI and diffusion tensor imaging (DTI) maps should lower risks in visual, speech and memory functions, especially in dominant temporal lobe epilepsy [33]. Cranial nerves injuries, ischemic changes or brain stem lesion are much rarer.

Some studies in children have assessed memory deficits (namely verbal memory after left sided resections) and suggest that these are less frequent than in adult groups [34, 35]. Some studies showed that the overall seizure-free rate is higher in children less than 3 years old as compared to slightly older children, suggesting that the earlier the surgery is performed the better the epileptological outcome [36].

Overall epileptological outcome for TLE in children seems to be higher in lesionectomies as compared to Type I dysplasia and less well defined pathologies (where also the delimitation of resection margins would be more difficult) with a seizure freedom rate up to 70% at 5 years follow up [11].

When considering surgery for TLE in pediatric age, the benefits and its potential long term neurocognitive dysfunction (poorly understood) must be counterweighted by the neurocognitive deterioration that longstanding refractory epilepsy will cause in a child. It is certainly beneficial in what the old terminology called “catastrophic” epilepsy [37].

## Corpus callosotomy

Corpus callosotomy was first described as a treatment of refractory epilepsy in 10 children by Van Wagenen and Herrin in 1940 [38]. Since then it has been a well-established surgical technique for refractory epilepsy, with a specific indication for drop attacks [39 - 41]. Over the years corpus callosotomy has shown to be effective in a wide range of refractory epilepsy such as tonic-clonic seizures, atonic seizures, drop attacks, recurrent status epilepticus, and Lennox-Gastaut syndrome [39].

Through a corpus callosotomy the interhemispheric spread of seizures is disconnected. However, since apart from the corpus callosum other commissural pathways, such as the anterior, posterior, and hippocampal commissures are known, corpus callosotomy rarely results in a cure [39, 42]. Hence, the goal of the procedure is to decrease seizure frequency, and improve function and quality of life. In addition, most patients will remain on an antiepileptic regimen after the procedure. Although corpus callosotomy is generally well toler-

ated, transient or permanent neurological deficits such as disconnection syndromes (e.g. supplementary motor area syndrome and alien hand syndrome), hemiparesis, aphasia, mutism, and akinesia can occur. The recommended extent of callosotomy performed varies, while most recommended is a resection of the anterior half or two thirds callosotomy sparing the splenium, since it seems this leads to less neurological deficits [39, 41]. Children with failed anterior two thirds callosotomy might undergo a second procedure for complete callosotomy [41]. While children undergoing upfront complete callosotomy show better seizure control and improvement of a broader spectrum of seizure types than those who underwent two-stage complete callosotomy, the potential for postoperative neurological complications and possible unmasking of dormant seizures is higher [41, 43, 44]. Recently, some have advocated a selective posterior callosotomy for drop attacks sparing all frontal interconnectivities in patients with intellectual disability [45]. However, the specific indication and outcome for such procedures still needs to be determined through comparative studies with bigger cohorts. The extent of callosotomy remains a balance between achieving good seizure control and minimizing postoperative neurological complications. To date, in most cases a two-stage treatment is recommended, and the decision to perform an upfront complete callosotomy must be considered very carefully [41, 43, 44].

### Preoperative assessments

A thorough preoperative epileptological workup to ascertain the intractability of the patient's seizures and the absence of indication for focal resection is performed. This includes medical history, physical examination, electroencephalography (EEG), video-monitoring EEG, magnetic resonance imaging of the brain in addition to structural and metabolic imaging studies, and neuropsychological evaluations.

### Operative technique

The patient is positioned supine with the head secured in the 3-pin Mayfield clamp. The neck is moderately flexed and the torso is elevated 10 - 20 degrees above horizontal. Preoperative magnetic resonance imaging is co-registered to the scalp using the neuronavigation system. Frameless stereotactic navigation is helpful in assessing trajectories for the anterior and posterior limits of the callosotomy, planning the craniotomy accordingly, and avoiding large bridging cortical veins when approaching the corpus callosum. Either a small bi-coronal or U-shaped incision over the midline is planned, and the hair shaved accordingly.

A skin flap is raised and retained with sutures or clamps. Two to four burr-holes are completed, while

a minimum of two burr-holes are placed over the superior sagittal sinus. The dura mater is separated from the bone and the craniotomy, one third anterior to the coronal suture, two thirds behind it, and crossing the midline, is fashioned. After elevation of the bone flap, bleeding over the superior sagittal sinus is usually controlled using Tachoseal, Tabotamp and cotton strips.

The dura is opened in a U-shaped fashion with a base toward the superior sagittal sinus. Small veins anterior to the coronal suture can be coagulated while larger veins and veins behind the coronal suture are spared. Tacking up the dura allows good visualization of the interhemispheric fissure, which is prepared by detachment of arachnoid adhesions.

Under microscopic visualization using the surgical microscope, the interhemispheric fissure is opened carefully, gently retracting the mesial frontal lobe until the pericallosal arteries are identified and separated to reach the glistening white corpus callosum in the midline. A retractor blade may be used to retract the mesial frontal lobe. Papaverine soaked cottonoids are used to cover the arteries which are retracted laterally. With help of the neuronavigation the midline and extent of the callosotomy (anterior two thirds or complete) is confirmed. The corpus callosum is exposed along the desired extent of the callosotomy. The callosotomy itself is traditionally done using suction and bipolar cautery until the midline cleft between the leaves of the septum pellucidum is exposed. Other techniques using carbon dioxide laser for callosotomy have been described as well [39]. The main advantages being preservation of the ependymal plane, creating a clean transection, minimal brain retraction, and minimizing surrounding thermal damage to brain tissue [39]. The transection is initially carried out to the ependymal surface of the ventricle, then completed anteriorly to the genu of the corpus callosum just shy of the anterior commissure. The patient is then repositioned by dropping the head and moving the retractors slightly more posteriorly to enable the resection of the splenium as far posteriorly as possible in a subpial fashion. In order to achieve a complete callosotomy the exposure of the midline pia over the vein of Galen posteriorly and inferiorly should be confirmed. After ample irrigation, control of hemostasis using bipolar cautery is achieved.

The dura is closed with a running suture in a water-tight fashion. The bone flap then secured to the skull with titanium plates and the skin closed in orderly fashion.

Endoscopic assisted corpus callosotomy, adapted from endoscopic transphenoidal surgery, was described and advocated by some authors [41, 46, 47]. The main aim of this technique is to minimize the size of incision and craniotomy. However, the field of surgery is larger than the view through the endoscope, and this can be frustrating at times, since it requires repeated repositioning of the endoscope. To date, no series demonstrate superiority of the endoscopic over microscopic



corpus callosotomy and vice versa, leaving the decision of the preferred technique with the treating neurosurgeon.

## Outcome and complications

After corpus callosotomy good to excellent improvement of drop attacks is described in 60 - 80% of the patients, and in 40 - 80% of the patients with generalized tonic-clonic seizures and complex partial seizures [48, 49]. Long-term follow-up studies demonstrate also favorable long term affect for these patients [49]. In addition, positive change in behavior function, especially attention, but also overall daily cognitive functions were reported [48, 49]. Quality of life measures after corpus callosotomy exhibited better results, and parents and caregivers satisfaction was high. It seems that when surgery is performed early in childhood, greater chances of gaining behavioral improvements can be expected [48].

Neurological symptoms after partial callosotomy are typically mild and transient [49]. The classical disconnection syndrome is rarely seen and occurs more often after total callosotomy [49]. Mutism has been described after corpus callosotomy, while the occurrence of mutism is reduced when pial integrity of the cingulate gyri is preserved [50]. Further complications consist of swelling of the frontal lobe, cerebral infarction, hemiparesis, supplementary motor areal-syndrome, status epilepticus, and other craniotomy-related incidents [49]. However all reports describe complications as rare and mostly transient occurring in about 5% of the cases [49].

## References

1. Nickels KC, Wong-Kisiel LC, Moseley BD, Wirrell EC. Temporal lobe epilepsy in children. *Epilepsy Res Treat* 2012; 2012: 849540
2. Wirrell EC, Grossardt BR, Wong-Kisiel LC, Nickels KC. Incidence and classification of new-onset epilepsy and epilepsy syndromes in children in Olmsted County, Minnesota from 1980 to 2004: a population-based study. *Epilepsy Res* 2011; 95: 110-118
3. Shinnar S, Pellock JM. Update on the epidemiology and prognosis of pediatric epilepsy. *J Child Neurol* 2002; 17(Suppl 1): S4-17
4. Wirrell E, Wong-Kisiel L, Mandrekar J, Nickels K. Predictors and course of medically intractable epilepsy in young children presenting before 36 months of age: a retrospective, population-based study. *Epilepsia* 2012; 53: 1563-1569
5. Jalava M, Sillanpaa M, Camfield C, Camfield P. Social adjustment and competence 35 years after onset of childhood epilepsy: a prospective controlled study. *Epilepsia* 1997; 38: 708-715
6. Sillanpaa M, Shinnar S. Long-term mortality in childhood-onset epilepsy. *N Engl J Med* 2010; 363: 2522-2529
7. Dhamija R, Moseley BD, Cascino GD, Wirrell EC. A population-based study of long-term outcome of epilepsy in childhood with a focal or hemispheric lesion on neuroimaging. *Epilepsia* 2011; 52: 1522-1526
8. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001; 345: 311-318
9. Spooner CG, Berkovic SF, Mitchell LA et al. New-onset temporal lobe epilepsy in children: lesion on MRI predicts poor seizure outcome. *Neurology* 2006; 67: 2147-2153
10. Bartoli A, Vulliemoz S, Haller S et al. *Imaging in Medicine* 2012; 4: 443-459
11. Smyth MD, Limbrick DD Jr, Ojemann JG et al. Outcome following surgery for temporal lobe epilepsy with hippocampal involvement in pre-adolescent children: emphasis on mesial temporal sclerosis. *J Neurosurg* 2007; 106(Suppl 3): 205-210
12. Harvey AS, Cross JH, Shinnar S, Mathern GW. Defining the spectrum of international practice in pediatric epilepsy surgery patients. *Epilepsia* 2008; 49: 146-155
13. Li LM, Cendes F, Watson C et al. Surgical treatment of patients with single and dual pathology: relevance of lesion and of hippocampal atrophy to seizure outcome. *Neurology* 1997; 48: 437-444
14. Lopez HE, Fohlen M, Lelouch-Tubiana A et al. Heterotopia associated with hippocampal sclerosis: an under-recognized cause of early onset epilepsy in children operated on for temporal lobe epilepsy. *Neuropediatrics* 2010; 41: 167-175
15. Morales Chacon L, Estupinan B, Lorigados Pedre L et al. Microscopic mild focal cortical dysplasia in temporal lobe dual pathology: an electrocortigraphy study. *Seizure* 2009; 18: 593-600
16. Seo JH, Noh BH, Lee JS et al. Outcome of surgical treatment in non-lesional intractable childhood epilepsy. *Seizure* 2009; 18: 625-629
17. Balogun JA, Khan OH, Taylor M et al. Pediatric awake craniotomy and intra-operative stimulation mapping. *J Clin Neurosci* 2014; 21: 1891-1894
18. Delion M, Terminassian A, Lehouste T et al. Specificities of awake craniotomy and brain mapping in children for resection of supratentorial tumors in the language area. *World Neurosurg* 2015; 84: 1645-1652
19. Trevisi G, Roujeau T, Duffau H. Awake surgery for hemispheric low-grade gliomas: oncological, functional and methodological differences between pediatric and adult populations. *Childs Nerv Syst* 2016; 32: 1861-1874
20. Ojemann SG, Berger MS, Lettich E, Ojemann GA. Localization of language function in children: results of electrical stimulation mapping. *J Neurosurg* 2003; 98: 465-470
21. Hebb AO, Yang T, Silbergeld DL. The sub-pial resection technique for intrinsic tumor surgery. *Surg Neurol Int* 2011; 2: 180
22. Schramm J. Temporal lobe epilepsy surgery and the quest for optimal extent of resection: a review. *Epilepsia* 2008; 49: 1296-1307
23. Clusmann H, Kral T, Gleissner U et al. Analysis of different types of resection for pediatric patients with temporal lobe epilepsy. *Neurosurgery* 2004; 54: 847-859, discussion 59-60
24. Datta A, Sinclair DB, Wheatley M et al. Selective amygdalohippocampectomy: surgical outcome in children versus adults. *Can J Neurol Sci* 2009; 36: 187-191
25. Robinson S, Park TS, Blackburn LB et al. Transparahippocampal selective amygdalohippocampectomy in children and adolescents: efficacy of the procedure and cognitive morbidity in patients. *J Neurosurg* 2000; 93: 402-409

26. Lee JY, Phi JH, Wang KC et al. Transylvian-transcisternal selective lesionectomy for pediatric lesional mesial temporal lobe epilepsy. *Neurosurgery* 2011; 68: 582-587
27. Schaller K, Cabrilo I. Anterior temporal lobectomy. *Acta Neurochir (Wien)* 2016; 158: 161-166
28. McKhann GM 2nd, Schoenfeld-McNeill J, Born DE et al. Intraoperative hippocampal electrocorticography to predict the extent of hippocampal resection in temporal lobe epilepsy surgery. *J Neurosurg* 2000; 93: 44-52
29. Burkholder DB, Sulc V, Hoffman EM et al. Interictal scalp electroencephalography and intraoperative electrocorticography in magnetic resonance imaging-negative temporal lobe epilepsy surgery. *JAMA Neurol* 2014; 71: 702-709
30. Wray CD, McDaniel SS, Saneto RP et al. Is postresective intraoperative electrocorticography predictive of seizure outcomes in children? *J Neurosurg Pediatr* 2012; 9: 546-551
31. Winston GP, Daga P, White MJ et al. Preventing visual field deficits from neurosurgery. *Neurology* 2014; 83: 604-611
32. Thudium MO, Campos AR, Urbach H, Clusmann H. The basal temporal approach for mesial temporal surgery: sparing the Meyer loop with navigated diffusion tensor tractography. *Neurosurgery* 2010; 67(Suppl 2 Operative): 385-390
33. Rossler K, Sommer B, Grummich P et al. Risk reduction in dominant temporal lobe epilepsy surgery combining fMRI/DTI maps, neuronavigation and intraoperative 1.5-Tesla MRI. *Stereotact Funct Neurosurg* 2015; 93: 168-177
34. Gleissner U, Sassen R, Lendt M et al. Pre- and postoperative verbal memory in pediatric patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2002; 51: 287-296
35. Datta AN, Snyder TJ, Wheatley MB et al. Intelligence quotient is not affected by epilepsy surgery in childhood. *Pediatr Neurol* 2011; 44: 117-121
36. Jenny B, Smoll N, El Hassani Y et al. Pediatric epilepsy surgery: could age be a predictor of outcomes? *J Neurosurg Pediatr* 2016; 18: 235-241
37. Skirrow C, Cross JH, Cormack F et al. Long-term intellectual outcome after temporal lobe surgery in childhood. *Neurology* 2011; 76: 1330-1337
38. Van Wagenem W, Herren R. Surgical division of the commissural pathways in the corpus callosum: relation to spread of an epileptic attack. *Arch Neurol Psychiatry* 1940; 44: 740-759
39. Choudhri O, Lober RM, Camara-Quintana J et al. Carbon dioxide laser for corpus callosotomy in the pediatric population. *J Neurosurg Pediatr* 2015; 15: 321-327
40. Maehara T, Shimizu H. Surgical outcome of corpus callosotomy in patients with drop attacks. *Epilepsia* 2001; 42: 67-71
41. Smyth MD, Vellimana AK, Asano E, Sood S. Corpus callosotomy – open and endoscopic surgical techniques. *Epilepsia* 2017; 58(Suppl 1): 73-79
42. Rougier A, Claverie B, Pedespan JM et al. Callosotomy for intractable epilepsy: overall outcome. *J Neurosurg Sci* 1997; 41: 51-57
43. Jalilian L, Limbrick DD, Steger-May K et al. Complete versus anterior two-thirds corpus callosotomy in children: analysis of outcome. *J Neurosurg Pediatr* 2010; 6: 257-266
44. Kasasbeh AS, Smyth MD, Steger-May K et al. Outcomes after anterior or complete corpus callosotomy in children. *Neurosurgery* 2014; 74: 17-28, discussion
45. Paglioli E, Martins WA, Azambuja N et al. Selective posterior callosotomy for drop attacks: A new approach sparing prefrontal connectivity. *Neurology* 2016; 87: 1968-1974
46. Bahuleyan B, Vogel TW, Robinson S, Cohen AR. Endoscopic total corpus callosotomy: cadaveric demonstration of a new approach. *Pediatr Neurosurg* 2011; 47: 455-460
47. Chandra SP, Kurwale NS, Chibber SS et al. Endoscopic-assisted (through a mini craniotomy) corpus callosotomy combined with anterior, hippocampal, and posterior commissurotomy in Lennox-Gastaut Syndrome: A pilot study to establish its safety and efficacy. *Neurosurgery* 2016; 78: 743-751
48. Passamonti C, Zamponi N, Foschi N et al. Long-term seizure and behavioral outcomes after corpus callosotomy. *Epilepsy Behav* 2014; 41: 23-29
49. Unterberger I, Bauer R, Walsler G, Bauer G. Corpus callosum and epilepsies. *Seizure* 2016; 37: 55-60
50. Schaller K, Cabrilo I. Corpus callosotomy. *Acta Neurochir (Wien)* 2016; 158: 155-160

**Address for correspondence:**  
**Prof. Raphael Guzman MD**  
**Department of Neurosurgery**  
**Division of Pediatric Neurosurgery**  
**University Hospital and Children's Hospital Basel**  
**Spitalstrasse 21**  
**CH 4031 Basel**  
**Tel. 0041 61 265 25 25**  
**Raphael.Guzman@usb.ch**

Georgia Ramantani<sup>1,2</sup> and Niklaus Krayenbühl<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Abteilung für Neurologie, Universitäts-Kinderspital Zürich

<sup>2</sup> Schweizerische Epilepsie-Klinik, Klinik Lengg AG, Zürich

<sup>3</sup> Klinik für Neurochirurgie, UniversitätsSpital Zürich

<sup>4</sup> Abteilung für pädiatrische Neurochirurgie, Universitäts-Kinderspital Zürich

### Summary

Epilepsy surgery is a particularly effective management option for children and adolescents with drug-resistant focal epilepsy. Recent advances in diagnostic modalities and surgical techniques have widened the spectrum of epilepsies amenable to surgery, whereas progress in neuroanesthesia and critical care has rendered this treatment increasingly safe and viable, even in the first years of life. Focal cortical dysplasia, glioneuronal tumors, and porencephaly due to perinatal stroke are the most frequent etiologies in this age group. In contrast to adult cohorts, temporal and frontal corticectomies are performed at similar rates, whereas one-third of children and adolescents undergo multilobar or hemispheric procedures. The younger the patient, the larger the resection or disconnection: infants often require more extensive procedures than older children and adolescents. The poor specificity of electroclinical correlations and the challenging MRI interpretation due to the ongoing myelination still pose considerable obstacles to candidate selection in very young children that, however, benefit the most from the opportunity to compensate functional deficits due to pronounced brain plasticity. Overall, seizure freedom is achieved in two-thirds of cases, with surgical success rates varying according to the underlying etiology and duration of follow-up. Global cognitive development remains stable after surgery; individual developmental trajectories are determined by presurgical cognitive development, age at surgery, seizure freedom, and antiepileptic drug tapering. Epilepsy surgery in children and adolescents is no longer a treatment of last resort but may be considered “disease-modifying”, particularly in the first years of life, considering the vulnerability of the immature brain to the ongoing processes of epileptogenesis.

**Epileptologie 2017; 34: 179 – 185**

**Key words:** Pediatric epilepsy surgery, focal cortical dysplasia, glioneuronal tumors, hemispherotomy, cognitive development

### Strategien und Ergebnisse der Epilepsiechirurgie vom Säuglingsalter bis in die Adoleszenz

Die Epilepsiechirurgie ist eine besonders wirksame Behandlungsoption bei Kindern und Jugendlichen mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie. Die Entwicklungen der letzten Jahre in den diagnostischen Modalitäten und den neurochirurgischen Techniken haben das Spektrum der Epilepsien erweitert, die der Epilepsiechirurgie zugänglich sind. Darüber hinaus haben die Fortschritte in der Anästhesie und Intensivmedizin dazu beigetragen, dass diese Behandlungsoption auch in den ersten Lebensjahren angewandt werden kann. Fokale kortikale Dysplasien, glioneuronale Hirntumore und Porencephalie aufgrund von perinatalen hämorrhagisch-ischämischen Insulten stellen die häufigsten Ätiologien in dieser Altersgruppe dar. Im Gegensatz zu Erwachsenenkohorten werden frontale und temporale Resektionen in nahezu gleicher Häufigkeit durchgeführt. Ein Drittel der Kinder und Jugendlichen erhält Hemisphärotomien oder Multilobektomien. Je jünger der Patient, desto grösser die Resektion oder Diskonnektion: Kleinkinder benötigen oft umfangreichere Eingriffe als ältere Kinder und Jugendliche. Die EEG-Befunde und die Anfallssemiologie in dieser Altersgruppe liefern oft keine wegweisenden Hinweise, und die Befundung des MRI ist durch die fortschreitende Myelinisierung häufig erschwert. Diese Besonderheiten stellen erhebliche Hindernisse für die Kandidatenauswahl in den ersten Lebensjahren dar, wobei Säuglinge und Kleinkinder mögliche neurologische Defizite aufgrund der funktionellen Plastizität in der Regel gut kompensieren können. Zwei Drittel der Kinder bleiben im Langzeitverlauf nach einem epilepsiechirurgischen Eingriff anfallsfrei, wobei die Erfolgsrate je nach zugrundeliegender Ätio-

logie und Dauer der postoperativen Verlaufskontrolle variieren kann. Die postoperative kognitive Entwicklung verbleibt insgesamt stabil. Die individuellen Entwicklungstrajektorien werden durch die präoperative kognitive Entwicklung, das Alter zum Zeitpunkt der Operation, die postoperative Anfallsfreiheit, und das Absetzen der Antikonvulsiva bestimmt. Die Epilepsiechirurgie bei Kindern und Jugendlichen gilt nicht mehr als letzter Ausweg, sondern muss insbesondere in den ersten Lebensjahren als «krankheitsmodifizierend» betrachtet werden, angesichts der Anfälligkeit des unreifen Gehirns für die Auswirkungen der Epileptogenese.

**Schlüsselwörter:** Pädiatrische Epilepsiechirurgie, fokale kortikale Dysplasien, glioneuronale Hirntumore, Hemisphärotomie, kognitive Entwicklung

### Stratégies et résultats de la chirurgie épileptique pratiquée de la naissance à l'adolescence

La chirurgie épileptique est une option thérapeutique particulièrement efficace chez les enfants et les adolescents souffrant d'épilepsie focale pharmacorésistante. Les avancées de ces dernières années en matière de modalités diagnostiques et de techniques neurochirurgicales ont élargi le spectre des formes d'épilepsie pouvant être traitées par chirurgie épileptique. De plus, les progrès réalisés en anesthésie et en soins intensifs ont contribué à permettre l'utilisation de cette option thérapeutique également dans les premières années de vie. Les dysplasies corticales focales, les tumeurs cérébrales glioneuronales et la porencéphalie due à des accidents hémorragiques ou ischémiques périnataux constituent les étiologies les plus fréquentes dans cette tranche d'âge. Contrairement à ce que l'on observe dans les cohortes d'adultes, les résections frontales et temporales sont réalisées à une fréquence presque identique. Un tiers des enfants et des adolescents subissent des hémisphérotomies ou des multi-lobectomies. Plus les patients sont jeunes, plus la résection ou déconnexion est grande : les jeunes enfants ont souvent besoin d'interventions plus importantes que les enfants plus âgés et les adolescents. Les résultats de l'EEG et la sémiologie des crises dans cette tranche d'âge offrent rarement des indices permettant d'orienter le diagnostic et la myélinisation progressive complique fréquemment les résultats de l'IRM. Ces particularités représentent souvent des obstacles considérables pour la sélection des candidats durant les premières années de vie, les nourrissons et les jeunes enfants pouvant généralement bien compenser les déficits neurologiques potentiels en raison de leur plasticité fonctionnelle. Deux tiers des enfants ne présentent plus de crises à long terme après une intervention de chirurgie épileptique, le taux de réussite pouvant varier selon l'étiologie sous-jacente et la durée du suivi postopératoire. Le développement cognitif postopératoire reste

stable dans l'ensemble. Les trajectoires individuelles d'évolution sont déterminées par le développement cognitif préopératoire, l'âge au moment de l'opération, l'absence de crises après l'opération et l'arrêt des anti-convulsifs. La chirurgie épileptique chez les enfants et les adolescents n'est plus perçue comme la dernière option, mais doit au contraire, en particulier dans les premières années de vie, être considérée comme un « modificateur de la maladie » étant donné la sensibilité du cerveau immature aux effets de l'épileptogénèse.

**Mots-clés :** Chirurgie épileptique pédiatrique, dysplasies corticales focales, tumeurs cérébrales glioneuronales, hémisphérotomie, développement cognitif

### Introduction

Epilepsy is one of the most frequently encountered neurologic disorders in childhood: the incidence of epilepsy is particularly high in the first years of life and remains high in childhood to decrease significantly after the age of ten years [1, 2]. One of three children diagnosed with epilepsy before the age of three [3] develops pharmacoresistance, defined as the failure of two appropriate treatment trials with well-tolerated and suitably selected antiepileptic drugs (AED) used alone or in combination [4]. One-third of children with early pharmacoresistance may reach permanent remission without surgery at long-term follow-up. However, the presence of a structural brain lesion precludes such a favorable outcome, strongly correlating with seizure recurrence [5]. Failure to respond to AED may lead to significant comorbidities, including impaired cognitive development, physical injury, sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP), depression and anxiety disorders, and poor quality of life. On the other hand, beyond seizure control, cognitive development, behavior, and quality of life can improve considerably after epilepsy surgery in selected candidates. Despite recent advances, epilepsy surgery is not without risks. However, careful surgical planning, utilizing modern tools, has drastically decreased morbidity, offering an acceptable risk-benefit ratio. Pharmacoresistance is usually established early in the course of epilepsy and children with structural brain lesions, or other clinical features that point to a focal seizure onset, should be urgently considered for presurgical evaluation [6].

Presurgical evaluation aims 1) to define the epileptogenic zone, i.e. the cortical region that needs to be removed surgically for seizures to cease, and 2) to differentiate the epileptogenic zone from eloquent cortical areas. The extent of the epileptogenic zone can vary widely from a focal area to a whole hemisphere. Although focal pediatric refractory epilepsy is commonly associated with a MRI-visible structural lesion, the epileptogenic zone may match the extent of the lesion, extend beyond the lesion [7, 8] or even appear



distinct from the lesion [9]. Over the past 25 years, epilepsy centers all over the world have gained vast experience in the presurgical evaluation of children and adolescents. Nevertheless, the delineation of the epileptogenic zone – and of eloquent cortical areas – remains challenging in many cases, especially in the first years of life. Focal epileptogenesis in children may go along with widespread, even bilateral, EEG and MRI pathology, as often encountered in the context of early-onset catastrophic epilepsy [10 - 13]. Focal cortical dysplasia (FCD), glioneuronal tumors, and porencephaly due to perinatal stroke are the most frequent etiologies amenable to surgery in this age group, followed by vascular lesions, Rasmussen encephalitis and Sturge Weber syndrome [6, 14]. Other etiologies, such as post-infectious epilepsy, are rarely encountered in pediatric surgical cohorts [15]. Overall, two-thirds of children and adolescents undergoing surgery for refractory epilepsy will remain seizure free in the long term [8 - 11, 16 - 18], with the proportion of patients achieving this favorable outcome depending on various clinical features, such as the underlying etiology.

Epilepsy surgery in children and adolescents is no longer a treatment of last resort but may be considered “disease-modifying”, particularly in the first years of life, considering the vulnerability of the immature brain to the ongoing processes of epileptogenesis. Although it is “never too late” to reap the benefits of seizure freedom, even in late adolescence or in adult life, the call for early surgical intervention has gained appeal. Recent advances in diagnostic modalities and surgical techniques have widened the spectrum of epilepsies amenable to surgery. Meanwhile, progress in neuroanesthesia and intensive care has rendered surgery a viable management option even for very young infants with focal epilepsies. Beyond seizure freedom, epilepsy surgery in the first years of life is driven by the opportunity to compensate functional deficits due to pronounced plasticity in younger brains and to profit from undisturbed learning during sensitive time windows of cognitive development [19]. Several studies have supported an overall positive effect of early surgery on cognitive outcomes in children and adolescents [8, 20 - 22]. Younger age at surgery permits more radical resections due to brain plasticity and shorter epilepsy duration helps to avert the devastating effects of seizures and AED on the developing brain.

### Indications and referral for epilepsy surgery

The seminal paper by the ILAE Subcommittee for Pediatric Epilepsy Surgery [6] underlined that, in line with recommendations for adult populations, presurgical evaluation in an epilepsy center with pediatric expertise is warranted for 1) children with persisting or disabling seizures despite two or more AED trials as well as for 2) children with an unclassifiable epilepsy,

particularly when seizures are stereotyped or lateralizing or when MRI reveals a structural lesion. However, two significant disparities are encountered when comparing children and adults referred for presurgical evaluation: 1) focal epilepsy in children may be linked to age-specific etiologies, and 2) persisting seizures may lead to developmental arrest or regression, particularly in early catastrophic epilepsies. It should be noted that impairment in cognitive development, psychiatric disease, or very young age constitute no contraindications to presurgical evaluation and, eventually, to surgical treatment.

The incidence of childhood-onset drug-resistant focal epilepsy provided by a community-based US American cohort study was 11.3 per 100'000 per year, whereas that of resective epilepsy surgery in the same population was 1.3 per 100'000 per year [23]. The vast disparity between the number of children and adolescents with focal refractory epilepsy and the annual number of surgeries for epilepsy may at least partly be attributed to the limited access to comprehensive presurgical evaluation for a subset of these patients. However, this disparity may also reflect the still restrained attitude of some pediatricians and child neurologists to epilepsy surgery, despite its increasing acceptance nowadays.

### Presurgical investigations

Epilepsy surgery in childhood and adolescence calls for specific pediatric epilepsy expertise [6], considering that particular neurobiological aspects of epilepsy are unique in pediatric cohorts, particularly in the first years of life. The 2006 recommendations by the ILAE Subcommittee for Pediatric Epilepsy Surgery proposed the following investigations as overall mandatory for the presurgical evaluation of pediatric cohorts: ictal scalp EEG (including natural sleep recordings), a dedicated MRI epilepsy protocol, and age-appropriate neuropsychological assessment. Additional recommended components were ictal scalp EEG and access to functional imaging when required.

The role of further investigations for specific pediatric disorders has been the subject of a more recent paper on the utility of diagnostic tests [24]. The authors concluded that no additional tests are required in lesions with concordant seizure semiology and scalp EEG findings that are known to correlate well with the epileptogenic zone, such as hypothalamic hamartoma, Rasmussen encephalitis, and hemispheric lesions without residual function in the affected hemisphere. Further non-invasive diagnostic tests may or may not be performed in the case of more discrete substrates including hippocampal sclerosis, distinct tumors, FCD type II, and vascular lesions such as Sturge Weber Syndrome, arteriovenous malformations, and stroke. Finally, additional investigations are highly recommended in FCD type I, in tuberous sclerosis, or hemispheric le-

sions with residual function, and are mandatory in MRI-negative cases, multiple MRI-visible lesions and cortical malformations adjacent to eloquent cortical areas.

Among additional diagnostic modalities, fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) is easier to perform and thus often constitutes the first step in FCD or in MRI-negative cases, whereas SPECT, often utilized in tuberous sclerosis, is technically more challenging and requires seizures of sufficient frequency and duration. Source localization deriving from EEG or magnetoencephalography (MEG) is rapidly gaining ground in the last decades [25 - 29] and may provide further information for availing or planing invasive EEG explorations [30]. Beyond the precise delineation of the epileptogenic zone, additional investigations may be necessary in cases of proximity to eloquent cortex [24]. Functional (f-)MRI or MEG may be used to estimate the localization of motor or language cortex in frontal or temporal regions. Activation at expected cortical sites is considered reliable for lateralization and surgical planning without invasive tests, such as the Wada test or the electrocortical stimulation, whereas lack of activation or activation at atypical sites calls for further (invasive) confirmation.

Despite the turn towards a less generous utilization of invasive investigations in the last decade, driven by recent advances in numerous non-invasive diagnostic techniques [31 - 33], invasive EEG recordings are still required, as increasingly complex cases are considered for epilepsy surgery [34]. The cornerstone of rational invasive investigations is a reasonable hypothesis regarding the underlying etiology, the epileptogenic zone, and its relation to eloquent cortex that may lead to surgical resection. No invasive EEG should be carried out merely as a “fishing expedition”, involving extensive bilateral electrode implantations without a clear objective. Invasive EEG is not warranted when further non-invasive investigations can provide the data necessary to proceed to resective surgery and should not be performed when cognitive, behavioral, or other comorbidities render invasive recordings particularly risky. Another key question to be answered is if an invasive EEG in the intraoperative setting (electrocorticography: ECoG) would suffice or if extraoperative chronic recordings, carrying higher morbidity risks, are indeed required. Overall, invasive EEG is indicated to precisely delineate the epileptogenic zone at the presence of inconclusive non-invasive data, to resolve the discrepancy of non-invasive data pointing to more than one brain regions, and to map eloquent cortical areas that overlap with the presumed epileptogenic zone [34]. The choice of the invasive EEG modality between subdural grids and strips [28, 29] and stereotactically implanted depth electrodes (stereo-electro-encephalography: SEEG) [9, 35, 36] or a combination of both depends on the primary hypothesis as well as on the experience of the epilepsy center [30].

## Epilepsy surgery outcomes

### Seizure freedom

The most robust predictor of favorable postsurgical seizure outcomes is the completeness of resection [8, 17, 18, 37], invariably defined as the surgical removal of the MRI-visible structural lesion and the adjoining area of ictal onset. Especially in the context of FCD, the prevalent etiology in pediatric epilepsy surgery cohorts, incomplete lesion resection has been identified as the strongest predictor of seizure recurrence [38]. It should be noted that FCD type II, typically better discernible in MRI, is associated with superior rates of seizure freedom. This observation holds true for further etiologic substrates, such as glioneuronal tumors [8], but not for polymicrogyria that presents with more complex interrelations of the MRI-visible lesion with the epileptogenic zone [9]. Further predictors of postsurgical seizure freedom include EEG and MRI concordance as well as lesions located distant from eloquent cortex [17, 18]. The use of chronic invasive EEG and intraoperative ECoG has not been predictive of postsurgical outcome [39, 40].

Temporal resections account for 25% of pediatric epilepsy surgery procedures [14]. Similar to adult cohorts, results for temporal lobe surgery remain superior to those of extratemporal epilepsy surgery in children and adolescents, reaching 70 - 90% [41]. This observation underlines the treatment gap, considering that temporal lobe epilepsy is a pediatric onset disorder in many adults referred for presurgical evaluation. Furthermore, a recent study of temporal lobe epilepsy surgery in children with a follow-up to adult life [42] points to a unique opportunity regarding cognitive development, additional to long-term seizure control: 85% patients achieved seizure freedom, with a subset presenting a significant increase in IQ. In stark contrast to adult cohorts, hippocampal sclerosis as the only epilepsy substrate presents in only 7% of children undergoing surgical resection, with dual pathology (e.g. co-existence of FCD) presenting more frequently [14].

Extratemporal resections correspond to 20% of pediatric epilepsy surgery: most resections concern the frontal lobe [14]. Two recent studies have underlined the significance of early surgical intervention for superior seizure outcomes in frontal lobe surgery. In a study including 158 children and adults [43], both younger age at surgery (< 18 years) and shorter epilepsy duration (< 5 years) predicted seizure freedom. In a more recent study including 75 children and adolescents [18], shorter epilepsy duration, along with strictly regional epileptic discharges in EEG and an epileptogenic zone and/or lesion distant from eloquent cortex correlated with seizure freedom. In this study, seizure cessation was reached in 63% of patients, half of them off AED in the long-term follow-up. Resections in the parietal

and/or occipital lobe, sometimes including the posterior part of the temporal lobe, are comparably effective, leading to seizure freedom in 60 - 86% of patients in recent studies [17, 44], half of them off AED. In a recent study including 50 children and adolescents [17], seizure recurrence correlated with left-sided as well as parietal epileptogenic zones and resections, with longer epilepsy duration to surgery identified as the only modifiable independent predictor.

Hemispherotomy currently accounts for 20 - 40% of resections in pediatric epilepsy surgery [14]. The vast majority of children and adolescents undergoing hemispherotomy remain seizure free after surgery [11], with etiology identified as the main predictor of surgical success: dysplastic lesions, particularly hemimegalencephaly, have less favorable long-term outcomes compared with acquired brain lesions, such as those occurring due to perinatal stroke [45]. Additional predictors of seizure recurrence, as identified in a recent meta-analysis [45], include lack of lateralizing seizure semiology or EEG pathology and contralateral MRI abnormalities.

## Cognitive development

Beyond seizure freedom, the stabilization or even improvement of cognitive development constitutes a major goal of epilepsy surgery. The majority of surgical candidates presents with severe developmental delay and cognitive deficits before surgery, with cognitive development remaining stable after surgery in most cases [8, 10, 11, 18]. Individual developmental trajectories are determined by the degree of presurgical developmental impairment, age at surgery, seizure freedom, antiepileptic drug tapering, and other case-specific factors [8, 10, 11, 18, 22, 46, 47]. Compared to adults, children may better compensate for a functional deficit, due to the pronounced plasticity of the young brain. This superior capacity for compensation has been previously demonstrated in a seminal study of temporal lobe epilepsy surgery [20]. In children with severe developmental impairment, postsurgical improvements may escape detection in the formal neuropsychological evaluation, despite their significance for families regarding the quality of life [10, 11].

## Postsurgical AED withdrawal

Pediatric epilepsy surgery aims at seizure freedom and AED withdrawal, with the condition of “no seizures, no drugs” corresponding to a true “healing” of epilepsy. Another motivation to taper AED after surgery lies in the hope for developmental improvement in seizure-free patients. AED in the first years of life may negatively impact cognitive development by triggering neuronal apoptosis and by impeding neurogenesis, synaptogen-

esis, cell proliferation and migration and synaptic plasticity [48 - 50]. Moreover, many AED are known to have cognitive side effects in all age groups, particularly regarding attention, processing speed and global executive functions [51 - 53]. Drug load, i.e. treatment with more than one AED, is considered as one of the most relevant factors that affect cognitive performance [54]. The TimeToStop study, a recently published large multicentric retrospective study [55], has provided evidence that the timing of AED withdrawal does not significantly impact long-term seizure outcomes, but facilitates the timely identification of children and adolescents requiring long-term AED treatment, whereas others may be spared the unnecessary continuation of AED treatment. In a follow-up study focusing on pre- and postsurgical cognitive development in pediatric epilepsy surgery [46], AED withdrawal independently correlated with postoperative IQ and change in IQ scores. The more AEDs were reduced, the higher the postoperative IQ and IQ change. These observations are particularly significant for medication policies following epilepsy surgery, but are yet to be verified in a prospective randomized clinical trial.

## Functional plasticity and the timing of intervention

Pronounced brain plasticity in childhood, especially in the first years of life, presents a particular advantage of pediatric epilepsy surgery, facilitating a significant reorganization of neurologic function after an insult. The differences between pediatric and adult patients regarding postsurgical cognitive functioning [56] are attributed to the higher degree of plasticity that accounts for the superior reorganization and compensatory capacities of the developing brain. Functional plasticity is the key to the recovery of linguistic competence in very young children. On the other hand, the same beneficial forces of plasticity may harm by triggering abnormal or delayed cognitive development [6].

The choice of the optimal timing for intervention is crucial since it constitutes a potentially modifiable factor. Two-thirds of children undergoing epilepsy surgery in the 2004 ILAE survey [14] were younger than three years at epilepsy manifestation, but only a minority of these children received surgery within two years following seizure onset. Early epilepsy onset in the first years of life with frequent epileptic seizures will eventually lead to a developmental arrest, or even to a loss of already acquired functions [57]. These severe courses are presumably caused by the epileptic seizures per se as well as by the underlying etiology [58]. When considered for epilepsy surgery, these children are often candidates for extensive multilobar or hemispheric resections and disconnections [10, 11, 16]. In addition, longer epilepsy duration hinders cognitive development in affected children [8, 22]. In recent years, numerous

studies have emphasized the need for early intervention, particularly in very young children with early-onset catastrophic epilepsy, to prevent permanent cognitive deficit [59].

## Conclusion

Epilepsy surgery in children and adolescents is no longer a treatment of last resort but may be considered “disease-modifying,” particularly in the first years of life, considering the vulnerability of the immature brain to the ongoing processes of epileptogenesis. Overall, two-thirds of children undergoing epilepsy surgery remain seizure-free at long-term follow-up, one-third off AED. Besides seizure freedom, the improvement of cognitive development is an essential goal of epilepsy surgery in children and adolescents, with overall cognitive development remaining stable in the majority of patients. Multicenter studies with standardized evaluation protocols and longer follow-up intervals, extending beyond childhood and adolescence, are urgently needed. These studies are expected to provide deeper insights into seizure control as well as cognitive development after epilepsy surgery, to shed some light on the interaction between different predictors, and to facilitate the selection of appropriate candidates and the counseling of patients and their families.

## References

1. Camfield CS, Camfield PR, Gordon K et al. Incidence of epilepsy in childhood and adolescence: a population-based study in Nova Scotia from 1977 to 1985. *Epilepsia* 1996; 37: 19-23
2. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993; 34: 453-468
3. Wirrell E, Wong-Kisiel L, Mandrekar J, Nickels K. Predictors and course of medically intractable epilepsy in young children presenting before 36 months of age: a retrospective, population-based study. *Epilepsia* 2012; 53: 1563-1569
4. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342: 314-319
5. Wirrell EC. Predicting pharmacoresistance in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2013; 54 (Suppl 2): 19-22
6. Cross JH, Jayakar P, Nordli D et al. Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the Subcommission for Pediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia* 2006; 47: 952-959
7. Guerrini R, Duchowny M, Jayakar P et al. Diagnostic methods and treatment options for focal cortical dysplasia. *Epilepsia* 2015; 56: 1669-1686
8. Ramantani G, Kadish NE, Anastasopoulos C et al. Epilepsy surgery for glioneuronal tumors in childhood: avoid loss of time. *Neurosurgery* 2014; 74: 648-657; discussion 657
9. Ramantani G, Koessler L, Colnat-Coulbois S et al. Intracranial evaluation of the epileptogenic zone in regional infrasyllian polymicrogyria. *Epilepsia* 2013; 54: 296-304
10. Ramantani G, Kadish NE, Strobl K et al. Seizure and cognitive outcomes of epilepsy surgery in infancy and early childhood. *Eur J Paediatr Neurol* 2013; 17: 498-506
11. Ramantani G, Kadish NE, Brandt A et al. Seizure control and developmental trajectories after hemispherotomy for refractory epilepsy in childhood and adolescence. *Epilepsia* 2013; 54: 1046-1055
12. Loddenkemper T, Holland KD, Stanford LD et al. Developmental outcome after epilepsy surgery in infancy. *Pediatrics* 2007; 119: 930-935
13. Wyllie E, Lachhwani DK, Gupta A et al. Successful surgery for epilepsy due to early brain lesions despite generalized EEG findings. *Neurology* 2007; 69: 389-397
14. Harvey AS, Cross JH, Shinnar S et al. ILAE Pediatric Epilepsy Surgery Survey Taskforce. Defining the spectrum of international practice in pediatric epilepsy surgery patients. *Epilepsia* 2008; 49: 146-155
15. Ramantani G, Holthausen H. Epilepsy after cerebral infection: review of the literature and the potential for surgery. *Epileptic Disord* 2017; 19: 117-136
16. Ramantani G, Strobl K, Stathi A et al. Reoperation for refractory epilepsy in childhood: a second chance for selected patients. *Neurosurgery* 2013; 73: 695-704
17. Ramantani G, Stathi A, Brandt A et al. Posterior cortex epilepsy surgery in childhood and adolescence: Predictors of long-term seizure outcome. *Epilepsia* 2017; 58: 412-419
18. Ramantani G, Kadish NE, Mayer H et al. Frontal lobe epilepsy surgery in childhood and adolescence: Predictors of long-term seizure freedom, overall cognitive and adaptive functioning. *Neurosurgery* 2017; in press
19. Gonzalez LM, Embuldeniya US, Harvey AS et al. Developmental stage affects cognition in children with recently-diagnosed symptomatic focal epilepsy. *Epilepsy Behav* 2014; 39: 97-104
20. Gleissner U, Sassen R, Schramm J et al. Greater functional recovery after temporal lobe epilepsy surgery in children. *Brain J Neurol* 2005; 128: 2822-2829
21. Freitag H, Tuxhorn I. Cognitive function in preschool children after epilepsy surgery: rationale for early intervention. *Epilepsia* 2005; 46: 561-567
22. Jonas R, Asarnow RF, LoPresti C et al. Surgery for symptomatic infant-onset epileptic encephalopathy with and without infantile spasms. *Neurology* 2005; 64: 746-750
23. Berg AT, Mathern GW, Bronen RA et al. Frequency, prognosis and surgical treatment of structural abnormalities seen with magnetic resonance imaging in childhood epilepsy. *Brain J Neurol* 2009; 132: 2785-2797
24. Jayakar P, Gaillard WD, Tripathi M et al. Diagnostic test utilization in evaluation for resective epilepsy surgery in children. *Epilepsia* 2014; 55: 507-518
25. Bast T, Ramantani G, Boppel T et al. Source analysis of interictal spikes in polymicrogyria: loss of relevant cortical fissures requires simultaneous EEG to avoid MEG misinterpretation. *NeuroImage* 2005; 25: 1232-1241
26. Ramantani G, Boor R, Paetau R et al. MEG versus EEG: influence of background activity on interictal spike detection. *J Clin Neurophysiol* 2006; 23: 498-508
27. Cosandier-Rimélé D, Ramantani G, Zentner J et al. A realistic multimodal modeling approach for the evaluation of distributed source analysis: application to sLORETA. *J Neural Eng* 2017; 14: 056008
28. Ramantani G, Cosandier-Rimélé D, Schulze-Bonhage A et al. Source reconstruction based on subdural EEG recordings adds to the presurgical evaluation in refractory frontal lobe epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2013; 124: 481-491



29. Ramantani G, Dümpelmann M, Koessler L et al. Simultaneous subdural and scalp EEG correlates of frontal lobe epileptic sources. *Epilepsia* 2014; 55: 278-288
30. Ramantani G, Maillard L, Koessler L. Correlation of invasive EEG and scalp EEG. *Seizure* 2016; 41: 196-200
31. Jacobs J, Stieh J, Zahneisen B et al. Fast fMRI provides high statistical power in the analysis of epileptic networks. *NeuroImage* 2014; 88: 282-294
32. Jacobs J, Menzel A, Ramantani G et al. Negative BOLD in default-mode structures measured with EEG-MREG is larger in temporal than extra-temporal epileptic spikes. *Front Neurosci* 2014; 8: 335
33. Jäger V, Dümpelmann M, LeVan P et al. Concordance of epileptic networks associated with epileptic spikes measured by high-density EEG and fast fMRI. *PLoS One* 2015; 10: e0140537
34. Jayakar P, Gotman J, Harvey AS et al. Diagnostic utility of invasive EEG for epilepsy surgery: Indications, modalities, and techniques. *Epilepsia* 2016; 57: 1735-1747
35. Koessler L, Cecchin T, Colnat-Coulbois S et al. Catching the invisible: Mesial temporal source contribution to simultaneous EEG and SEEG recordings. *Brain Topogr* 2015; 28: 5-20
36. Rikir E, Koessler L, Gavaret M et al. Electrical source imaging in cortical malformation-related epilepsy: a prospective EEG-SEEG concordance study. *Epilepsia* 2014; 55: 918-932
37. Paolicchi JM, Jayakar P, Dean P et al. Predictors of outcome in pediatric epilepsy surgery. *Neurology* 2000; 54: 642-647
38. Krsek P, Maton B, Jayakar P et al. Incomplete resection of focal cortical dysplasia is the main predictor of poor postsurgical outcome. *Neurology* 2009; 72: 217-223
39. Vachhrajani S, de Ribaupierre S, Otsubo H et al. Neurosurgical management of frontal lobe epilepsy in children. *J Neurosurg Pediatr* 2012; 10: 206-216
40. Tonini C, Beghi E, Berg AT et al. Predictors of epilepsy surgery outcome: a meta-analysis. *Epilepsy Res* 2004; 62: 75-87
41. Téllez-Zenteno JF, Hernández Ronquillo L, Moien-Afshari F, Wiebe S. Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res* 2010; 89: 310-318
42. Skirrow C, Cross JH, Cormack F et al. Long-term intellectual outcome after temporal lobe surgery in childhood. *Neurology* 2011; 76: 1330-1337
43. Simasathien T, Vadera S, Najm I et al. Improved outcomes with earlier surgery for intractable frontal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2013; 73: 646-654
44. Liava A, Mai R, Tassi L et al. Paediatric epilepsy surgery in the posterior cortex: a study of 62 cases. *Epileptic Disord* 2014; 16: 141-164
45. Hu W-H, Zhang C, Zhang K et al. Hemispheric surgery for refractory epilepsy: a systematic review and meta-analysis with emphasis on seizure predictors and outcomes. *J Neurosurg* 2016; 124: 952-961
46. Boshuisen K, van Schooneveld MMJ, Uiterwaal CSPM et al. Intelligence quotient improves after antiepileptic drug withdrawal following pediatric epilepsy surgery. *Ann Neurol* 2015; 78: 104-114
47. Honda R, Kaido T, Sugai K et al. Long-term developmental outcome after early hemispherotomy for hemimegalencephaly in infants with epileptic encephalopathy. *Epilepsy Behav* 2013; 29: 30-35
48. Bittigau P, Sifringer M, Genz K et al. Antiepileptic drugs and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Proc Natl Acad Sci U. S. A.* 2002; 99: 15089-15094
49. Kaindl AM, Asimiadou S, Manthey D et al. Antiepileptic drugs and the developing brain. *Cell Mol Life Sci* 2006; 63: 399-413
50. Ikonomidou C, Turski L. Antiepileptic drugs and brain development. *Epilepsy Res* 2010; 88: 11-22
51. Meador KJ, Loring DW. Developmental effects of antiepileptic drugs and the need for improved regulations. *Neurology* 2016; 86: 297-306
52. Loring DW, Meador KJ. Cognitive side effects of antiepileptic drugs in children. *Neurology* 2004; 62: 872-877
53. Meador KJ. Cognitive outcomes and predictive factors in epilepsy. *Neurology* 2002; 58: S21-26
54. Aldenkamp A, Besag F, Gobbi G et al. Psychiatric and behavioural disorders in children with epilepsy (ILAE Task Force Report): Adverse cognitive and behavioural effects of antiepileptic drugs in children. *Epileptic Disord* 2016; May Epub ahead of print
55. Boshuisen K, Arzimanoglou A, Cross JH et al. Timing of antiepileptic drug withdrawal and long-term seizure outcome after paediatric epilepsy surgery (TimeToStop): a retrospective observational study. *Lancet Neurol* 2012; 11: 784-791
56. Lah S. Neuropsychological outcome following focal cortical removal for intractable epilepsy in children. *Epilepsy Behav* 2004; 5: 804-817
57. Vasconcellos E, Wyllie E, Sullivan S et al. Mental retardation in pediatric candidates for epilepsy surgery: the role of early seizure onset. *Epilepsia* 2001; 42: 268-274
58. Roulet-Perez E, Davidoff V, Mayor-Dubois C et al. Impact of severe epilepsy on development: recovery potential after successful early epilepsy surgery. *Epilepsia* 2010; 51: 1266-1276
59. Holthausen H, Pieper T, Kudernatsch M. Towards early diagnosis and treatment to save children from catastrophic epilepsy – focus on epilepsy surgery. *Brain Dev* 2013; 35: 730-741

**Address for Correspondence:**  
**PD Dr. med. Georgia Ramantani**  
**Abteilung für Neurologie**  
**Universitäts-Kinderspital Zürich**  
**Steinwiesstrasse 75**  
**CH 8032 Zürich**  
**Tel. 0041 44 266 75 92**  
**Fax 0041 44 266 71 65**  
**[georgia.ramantani@kispi.uzh.ch](mailto:georgia.ramantani@kispi.uzh.ch)**

*Sarah Stricker<sup>1</sup>, Alexandre N. Datta<sup>2</sup>, Jehuda Soleman<sup>1</sup> and Raphael Guzman<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Department of Neurosurgery, Division of Pediatric Neurosurgery University Hospital and Children's Hospital Basel

<sup>2</sup> Department of Pediatric Neurology and Developmental Medicine, University Children's Hospital Basel

### Summary

Children with drug resistant focal epilepsy due to both low grade as well as high grade neuronal and glioneuronal tumors can be treated surgically. However the neurosurgical approach is challenging, especially the decision on extent of resection. The latter should be tailored to the individual patient based on the clinical presentation, the appearance and location of the lesion, the results of phase I and II epilepsy investigation and epidemiological data.

Familiarity with the clinical presentation and seizure semiology as well as the epidemiology of brain tumors in children, including age, localization and neuroimaging features, is pivotal for deciding on the appropriate surgical approach.

In this communication we aim to give an overview on the epidemiology of pediatric brain tumors associated with epilepsy and their clinical features. We discuss the surgical dilemma on the extent of resection in order to achieve favorable seizure control and oncological outcome, while minimizing morbidity and optimizing cognitive development.

**Epileptologie 2017; 34: 186 – 190**

**Key words:** Pediatric epilepsy surgery, temporal lobe tumors, lesionectomy, pediatric tumors of the central nervous system, focal symptomatic epilepsy

### Kinder mit tumorbedingter Epilepsie: ein chirurgisches Dilemma

Kinder mit arzneimittelrefraktärer fokaler Epilepsie aufgrund von niedriggradigen oder auch hochgradigen neuronalen und glioneuronalen Tumoren können chirurgisch behandelt werden. Allerdings stellt der chirurgische Ansatz eine Herausforderung dar, insbesondere hinsichtlich der Entscheidung über den Resek-

tionsumfang. Dieser sollte sich im Einzelfall nach dem klinischen Bild, dem Erscheinungsbild und der Lokalisation der Läsion, den Ergebnissen der Phase-I- und Phase-II-Diagnostik sowie nach epidemiologischen Kriterien richten.

Die Entscheidung über den angemessenen chirurgischen Ansatz setzt eine genaue Kenntnis der klinischen Merkmale und der Anfallssymptomatik sowie der Epidemiologie von Hirntumoren bei Kindern – unter anderem in Bezug auf Alter, Lokalisation und Charakterisierung in neurobildgebenden Studien – voraus.

Im Rahmen dieser Mitteilung wollen wir einen Überblick über die Epidemiologie und die klinischen Merkmale der mit Epilepsie assoziierten pädiatrischen Hirntumoren geben. Wir erörtern das chirurgische Dilemma des Resektionsumfangs, das darin besteht, einerseits eine gute Anfallskontrolle und ein günstiges onkologisches Resultat zu erzielen, gleichzeitig aber die Morbidität zu minimieren und die bestmögliche kognitive Entwicklung zu ermöglichen.

**Schlüsselwörter:** Pädiatrische Epilepsiechirurgie, Temporallappentumore, Läsionektomie, pädiatrische Tumore des Zentralnervensystems, fokale symptomatische Epilepsie

### Enfants souffrants d'épilepsie liée à une tumeur : un dilemme chirurgical

Les enfants atteints d'épilepsie focale pharmacorésistante liée à des tumeurs neuronales et glioneurales de faible grade comme de grade élevé peuvent être traités par chirurgie. L'approche neurochirurgicale est cependant délicate, notamment quant au choix de l'étendue de la résection. Cette dernière doit être adaptée à chaque patient en fonction de la présentation clinique, de l'apparence et de la localisation de la lésion, des résultats obtenus aux examens pratiqués en phase I et II sur l'épilepsie, et des données épidémiologiques.

La bonne connaissance de la présentation clinique et de la sémiologie des crises ainsi que de l'épidémiologie des tumeurs cérébrales chez l'enfant, y compris l'âge, la localisation et les caractéristiques de neuroimagerie, est cruciale pour décider de l'approche chirurgicale appropriée.

Cette communication vise à donner un aperçu de l'épidémiologie des tumeurs cérébrales pédiatriques associées à l'épilepsie et de leurs caractéristiques cliniques. Nous abordons ce dilemme que constitue en chirurgie le choix de l'étendue de la résection pour obtenir un contrôle favorable des crises et de bons résultats oncologiques, tout en réduisant le plus possible la morbidité et en optimisant le développement cognitif.

**Mots clés :** Chirurgie de l'épilepsie chez l'enfant, tumeurs du lobe temporal, léSIONnectomie, tumeurs pédiatriques du système nerveux, épilepsie symptomatique focale

## Introduction

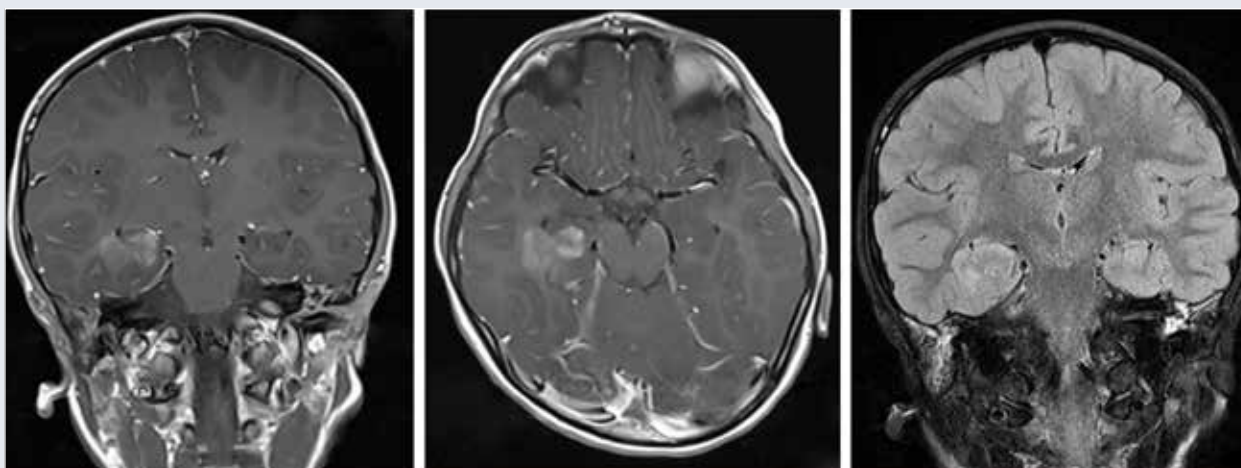
The aim of this communication is to highlight the surgical dilemma in the management of pediatric patients presenting with a seizure and a space occupying lesion in the neuroimaging evaluation.

Children with drug resistant focal epilepsy due to structural anomaly can be treated surgically. Possible structural etiologies for focal epilepsy include focal cortical dysplasia, mesial sclerosis and both low grade as well as high grade neuronal and glioneuronal tumors. Criteria for consideration of surgical management include: Preoperative identification of the epileptogenic zone, the lack of involvement of eloquent cortical areas and the natural history of the underlying disease [1]. The latter is especially critical in cases of higher grade tumors, which demand a different, more radical surgi-

cal resection. Thus in these cases the surgical goal is primarily "tumor-surgery" with extensive resection for optimization of tumor outcome rather than the less aggressive "epilepsy-surgery" for seizure control only. Familiarity with the clinical presentation and seizure semiology as well as the epidemiology of brain tumors in children, including age, localization and neuroimaging features, is pivotal for deciding on the appropriate surgical approach. The following case demonstrates this challenge of decision making concerning the surgical strategy.

## Illustrative case

A five-year-old boy presented with a one-day history of vomiting and headache followed by a generalized seizure. The cranial magnetic resonance imaging (cMRI) (**Figure**) showed a space occupying lesion in the right mesial temporal lobe. It had an inhomogeneous appearance with two small cystic changes and with spotted contrast enhancement, no perifocal edema or midline shift were seen. The findings were consistent with glioma. Electroencephalogram (EEG) showed temporal slow activities corresponding to the location of the lesion, thus confirming the seizure semiology. The patient underwent temporal craniotomy and stereotactic total tumor resection under neuro-monitoring. The total resection was confirmed in the postoperative MRI. Unexpectedly, the histopathological diagnosis was an anaplastic astrocytoma IDH-wild type World Health Organization (WHO) Grade III, and one month later an MRI showed a new cystic lesion with perifocal edema. Therefore, the patient underwent a second operation, this time with fronto-temporal craniotomy, and extended resection followed by radiotherapy and chemotherapy.



**Figure:** MRI images of a 5-year-old boy presenting with headache, vomiting, reduced level of conscience and generalized seizure. From left to right: T1-MRI with contrast as well T2-FLAIR-MRI showing an inhomogeneous space occupying lesion in the right mesial temporal lobe with two cystic components without perifocal edema.

## Clinical features

Pediatric brain tumors are often associated with seizures, sometimes as the initial and only presentation. Epilepsy is a comorbidity in more than half of the children with supratentorial tumors [2, 3]. Supratentorial location, which in children is less common than infratentorial location, is considered a risk factor for seizures, especially when the neoplasm is in the temporal lobe [2, 4, 5]. Children with temporal lobe tumors and epilepsy tend to be of young age, to have a well differentiated histology, to lack additional neurological symptoms or signs and to have a long history of seizure disorder [5]. It is estimated that 80% of children with a temporal lobe neoplasm have epilepsy, probably because of its low threshold for convulsions. Epilepsy is usually the onset symptom, and often remains the only clinical manifestation in approximately 60% of the cases [2, 6, 7]. In a series of 37 pediatric patients with temporal lobe epileptogenic tumors Iannelli et al. found 14% to have simple focal seizures, 56% focal dyscognitive seizures and 16% secondarily generalized seizures and, another 14% had more than one seizure type. The range of age was between three months and 15 years and most subjects (73%) were male. Low grade neoplasms are the most common mass lesions in children with temporal tumor-related epilepsy [5]. Low-grade tumors tend to be more epileptogenic and are usually associated with chronic development of epilepsy as opposed to high-grade neoplasms, which are less epileptogenic and typically present with acute seizures and are often associated with other neurological signs such as increased intracranial pressure or focal neurological deficits caused by acute tissue damage [3]. Extratemporal epilepsy is less common and occurs predominantly in the periorlandic area, it presents with various clinical manifestations and origins [1, 8].

## Epidemiology

Brain tumors are the second most common tumors in pediatrics after leukemia, and the most common solid tumors, with a yearly incidence of approximately 5/100'000. They are the leading cause of pediatric cancer-related mortality [9]. The 2016 WHO classification of tumors of the central nervous system incorporates new molecular and genetic features to the older classifications which were based mostly on histology and tissue origin [9, 10]. The classification grades tumors according to increasing level of malignancy (I, II, III, IV).

Gliomas, which are tumors of neuroepithelial tissue derived from glial cells, namely, astrocytes, oligodendrocytes and ependymal cells, account for approximately half of brain tumors and are mostly of low grade [9, 11]. Glioneuronal tumors, mainly gangliogliomas (GGs) and dysembryoplastic neuro-epithelial tumors (DNETs) consist of a mixture of glial and neuronal

elements [12]. Medulloblastoma is the main tumor of embryonal origin [9].

In children approximately 60% of brain tumors are localised infratentorially and 40% supratentorially [13], the latter are more often associated with seizures. The most common infratentorial tumors are astrocytomas, especially pilocytic astrocytoma, followed by medulloblastomas and ependymomas. Supratentorially, astrocytomas are the most common type followed by GGs and DNETs, oligodendrogliomas and supratentorial primitive neuroectodermal tumors. Fortunately, low grade tumors are much more frequent than higher grade tumors.

Long term epilepsy associated tumors (LEATs), the benign and epilepsy associated neuro-epithelial brain tumors, constitute only 2 - 5% of the tumors of the central nervous system [14]. This term has been coined by the Epilepsy Group of Bonn in order to distinguish this entity from other brain tumors in which epilepsy is considered an epiphenomenon. LEAT's have an onset at young age, are characterized by a slow or no growth and are cortical and mostly located in the temporal lobe. Nevertheless they are the second most frequent focal pathology in epilepsy surgery, following hippocampal sclerosis in adults and focal cortical dysplasia in children [15]. These patients show a successful surgical outcome with a seizure free rate of 60 to 100% [16]. In contrast to pathologies such as focal cortical dysplasia the oncological outcome is of utmost importance in the management of LEAT's. The histological classification remains difficult and is subject to diverse interpretations, therefore special expertise is crucial [17, 18]. Immuno-histochemical, molecular genetic testing and novel biomarkers are of increasing importance in the classification of LEAT's and these new techniques will hopefully improve prognostic prediction and treatment of these tumors [10, 18, 19].

In a series of 129 pediatric patients, less than 19 years old, with intractable seizures associated with tumors, 60% of the tumors were located in the temporal lobe [7] and the following tumor types were found: GGs (WHO grade I) 48 (37%), low grade glial/glioneuronal tumor (WHO grade I/II) 18 (14%), DNETs (WHO grade I) 17 (13%), low grade astrocytoma (WHO grade II) 15 (12%), low grade mixed glioma (WHO grade II) 8 (6%), and other various tumors in smaller numbers of patients (1 - 4%).

GGs and DNETs most commonly arise in the temporal lobe and are an important cause of focal epilepsy in children [12], they are also the most common type of tumors causing long standing medically intractable epilepsies [20]. In a series 21 children (< 18 years) who underwent epilepsy surgery, 9 had DNET, 10 had GG and 2 had gangliocytomas (GC) [20]. In a study of mesial temporal lobe epilepsy, the histopathological distribution in a group of 30 patients (age of onset 7 - 51 years) with epilepsy-associated low-grade tumors included: 13 GG, 3 GC, 5 pleomorphic xanthoastrocytoma, 3 DNET, 2 an-



giocentric glioma, and 1 each: fibrillary astrocytoma, melanocytoma, neurocytoma, and papillary glioneuronal tumor [21]. GG is considered the most common neoplasm causing focal epilepsy, accounting for approximately 40% of all epileptogenic tumors [22].

Looking specifically at epileptic temporal lobe tumors, in a series of 37 patients Iannelli et al. found that 84% were benign: Oligodendroglioma, astrocytoma WHO Grade I or II, GG, cavernoma; and 16% malignant: Glioblastoma, ependymoma and astrocytoma WHO Grade III. A group of 30 children aged 3 - 18 years with focal epilepsy associated with low grade tumors were included in the study of Babini et al. [6]. In 83% of the patients the tumor was located in the temporal lobe. 67% had GG, 13% DNET and 5 patients had various other types. A study on supratentorial tumors in children younger than 3 years of age [23] showed the following histopathological findings in the group of patients with epilepsy: 5 cases with WHO Grade I tumors (3 pilocytic astrocytoma, 2 GG), 4 cases with WHO grade II (3 astrocytoma, 1 oligodendroglioma), 7 cases of WHO grade III (4 choroid plexus carcinoma, 1 anaplastic oligodendroglioma, 1 anaplastic ependymoma, 1 immature teratoma) and 4 cases with WHO grade IV tumors (2 glioblastoma multiforme, 1 primitive neuroectodermal tumor, 1 neuroblastoma).

## Surgical considerations

Tumor related epilepsy poses a challenge to the pediatric neurosurgeon because the pathological diagnosis is usually unknown when decisions regarding the extent of resection are made [3].

The preoperative likelihood that a lesion is benign is based on the clinical presentation, EEG and neuroimaging findings while bearing in mind epidemiological data. In these cases, the primary goal of surgery is to eliminate the epileptogenic focus without causing functional deficits [8, 24] in order to improve the patient's quality of life and psychosocial integration [8]. Some authors advocate early intervention [4, 8, 25] in order to prevent further brain injury from the underlying lesion, the seizures themselves or the antiepileptic medications and because of the beneficial effect on cognitive development [4]. Simple resection of the tumor alone, lesionectomy, is advocated by some investigators, while others recommend resection of the epileptogenic zones in addition [4]. In contrast when a high grade tumor is suspected radical resection is the main goal as this is the main prognostic factor for a good outcome while the ablation of the epileptogenic tissue is of a minor importance [2].

Despite the increasing reports and experience with surgery for tumor-related epilepsy in children, it is unfortunately inevitable that in exceptional cases second operations will be needed due to unexpected high grade histopathological findings. The importance of

serial post-surgical clinical and MRI follow ups cannot be overemphasized, especially in view of the fact that also low grade tumors, including GG's and DNET's, can recur [26, 27] or rarely undergo malignant transformation [28 - 30].

## Conclusion

The neurosurgical approach to children presenting with tumor-related epilepsy is challenging. The extent of resection should be tailored to the individual patient [27] based on the clinical presentation, the appearance and location of the lesion, the results of pre-epilepsy surgery evaluations and epidemiological data. The goal is to achieve favorable seizure control, excellent oncological outcome, while minimizing morbidity and optimizing cognitive development. Regardless of the surgical approach chosen, be it lesionectomy with or without epileptogenic zone resection or extensive tumor resection, serial post-surgical MRI follow up is invaluable, especially in patients with evidence of residual tumor [9, 26].

## References

1. Raimondi AJ. Epilepsy. In: Raimondi AJ: *Pediatric Neurosurgery. Theoretical Principles – Art of Surgical Techniques*. New York, Berlin, Heidelberg et al: Springer, 1987: 169-179
2. Iannelli A, Guzzetta F, Battaglia D et al. Surgical treatment of temporal tumors associated with epilepsy in children. *Pediatr Neurosurg* 2000; 32: 248-254
3. Brahimaj B, Greiner HM, Leach JL et al. The surgical management of pediatric brain tumors causing epilepsy: consideration of the epileptic zone. *Childs Nerv Syst* 2014; 30: 1383-1391
4. Pelliccia V, Deleo F, Gozzo F et al. Early and late epilepsy surgery in focal epilepsies associated with long-term epilepsy-associated tumors. *J Neurosurg* 2017; 13: 1-6
5. Cataltepe O, Turanli G, Yalnizoglu D et al. Surgical management of temporal lobe tumor-related epilepsy in children. *J Neurosurg Pediatr* 2005; 102: 280-287
6. Babini M, Giulioni M, Galassi E et al. Seizure outcome of surgical treatment of focal epilepsy associated with low-grade tumors in children. *J Neurosurg Pediatr* 2013; 11: 214-223
7. Prayson RA. Tumours arising in the setting of paediatric chronic epilepsy. *Pathology* 2010; 42: 426-431
8. Centeno RS, Yacubian EM, Sakamoto AC et al. Pre-surgical evaluation and surgical treatment in children with extratemporal epilepsy. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 945-959
9. Sanchez Fernandez I, Loddenkemper T. Seizures caused by brain tumors in children. *Seizure* 2016; 44: 98-107
10. Louis DN, Perry A, Reiffenberger G et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol* 2016; 131: 803-820
11. Di Rocco C, Iannelli A. Intracranial supratentorial tumors: classification, clinical findings, surgical management. *Rays* 1996; 21: 9-25

12. Giulioni M, Rubboli G, Marucci G et al. Seizure outcome of epilepsy surgery in focal epilepsies associated with temporomesial glioneural tumors: lesionectomy compared with tailored resection. *J Neurosurg* 2009; 111: 1275-1282
13. Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro Oncol* 2015; 17: 1-62
14. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 106-130
15. Harvey AS, Cross JH, Shinnar S et al. Defining the spectrum of international practice in pediatric epilepsy surgery patients. *Epilepsia* 2008; 49: 146-155
16. Bonney PA, Boettcher LB, Conner AK et al. Review of seizure outcomes after surgical resection of dysembryoplastic neuroepithelial tumors. *J Neurooncol* 2016; 126: 1-10
17. Blümcke I, Russa GL, Najm I, Palmieri A. Pathology-based approach to epilepsy surgery. *Acta Neuropathol* 2014; 128: 1-3
18. Holthausen H, Blümcke I. Epilepsy-associated tumours: what epileptologists should know about neuropathology, terminology and classification systems. *Epileptic Disord* 2016; 18: 240-251
19. Blümcke I, Aronica E, Becker A et al. Low-grade epilepsy-associated neuroepithelial tumours – the 2016 WHO classification. *Nat Rev Neurol* 2016; 12: 732-740
20. Garcia-Fernandez M, Fournier-Del Castillo C, Ugalde-Canitrot A et al. Epilepsy surgery in children with developmental tumors. *Seizure* 2011; 20: 616-627
21. Giulioni M, Marucci G, Martinoni M et al. Seizure outcome in surgically treated drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy based on the recent histopathological classifications. *J Neurosurg* 2013; 119: 37-47
22. Ogiwara H, Nordli DR, DiPatri AJ et al. Pediatric epileptogenic gangliogliomas: seizure outcome and surgical results. *J Neurosurg Pediatr* 2010; 5: 271-276
23. Gaggero R, Consales A, Fazzini F et al. Epilepsy associated with supratentorial brain tumors under 3 years of life. *Epilepsy Res* 2009; 87: 184-189
24. Kim S, Wang KC, Hwang YS et al. Epilepsy surgery in children: outcomes and complications. *J Neurosurg Pediatr* 2008; 1: 227-283
25. Bourgeois M, Di Rooco F, Sainte-Rose C. Epilepsy and focal lesions in children. Surgical management. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 931-935
26. Tomita T, Volk JM, Shen W, Pundy T. Glioneuronal tumors of cerebral hemisphere in children: correlation of surgical resection with seizure outcomes and tumor recurrences. *Childs Nerv Syst* 2016; 32: 1839-1848
27. Fallah A, Weil AG, Sur S et al. Epilepsy surgery related to pediatric brain tumors: Miami Children's Hospital experience. *J Neurosurg Pediatr* 2015; 16: 675-680
28. Nakajima T, Kumabe T, Shamoto H et al. Malignant transformation of pleomorphic xantholastrocytoma. *Acta Neurochir (Wien)* 2006; 148: 67-71
29. Kim NR, Wang KC, Bang JS et al. Glioblastomatous transformation of ganglioglioma: Case report with reference to molecular genetic and flow cytometric analysis. *Pathol Int* 2003; 53: 874-882
30. Hammond RR, Duggal N, Woulfe JMJ, Girvin JP. Malignant transformation of a dysembryoplastic neuroepithelial tumor. *J Neurosurg* 2000; 92: 722-725

**Address for correspondence:**  
**Prof. Dr. Raphael Guzman**  
**Department of Neurosurgery**  
**Spitalstrasse 21**  
**CH 4031 Basel**  
**Tel. 0041 61 265 25 25**  
**Raphael.Guzman@usb.ch**

### Impact cognitif de la chirurgie de l'épilepsie de l'enfant

Si les facteurs déterminants pour le pronostic des crises après chirurgie de l'épilepsie chez l'enfant sont assez bien connus, ceux ayant trait au pronostic cognitif le sont moins. Il y d'un côté l'espoir d'un rattrapage cognitif, soit par arrêt de l'activité épileptique et/ou des antiépileptiques et de l'autre, la crainte d'une perte de compétences par résection de régions dites éloquentes. Dans la majorité des cas, les acquisitions cognitives se poursuivent au même rythme qu'avant l'intervention, sans détérioration, ce qui est un point positif. Le meilleur moment pour une chirurgie du point de vue du développement doit toujours être analysé de cas en cas et une intervention précoce même efficace n'est pas une garantie de gain cognitif. L'article résume des données importantes de la littérature et fournit quelques pistes utiles à la réflexion.

**Epileptologie 2017; 34: 191 – 195**

**Mots clés :** Chirurgie épileptique, pronostic, cognition, développement

### Kognitive Wirkung der Epilepsiechirurgie bei Kindern

Die entscheidenden Faktoren zur Prognose erneuter Anfälle nach erfolgter Epilepsiechirurgie beim Kind sind relativ gut bekannt; deutlich weniger bekannt sind die Bestimmungsfaktoren zur kognitiven Prognose. Einerseits besteht die Hoffnung auf eine kognitive Angleichung – entweder durch den Stopp der epileptischen Aktivität und/oder das Absetzen der Antiepileptika – andererseits gibt es die Furcht vor einem durch die Resektion eloquenter Areale bedingten Kompetenzverlust. Meist schreitet die kognitive Entwicklung im selben Rhythmus und ungestört voran, wie vor dem Eingriff – was positiv zu bewerten ist. Der aus entwicklungspezifischer Sicht optimale Zeitpunkt für einen Eingriff muss immer von Fall zu Fall analysiert werden. Eine frühzeitige Intervention ist – selbst wenn sie erfolgreich durchgeführt wurde – nicht immer Garant für

*Christine Kallay-Zetchi<sup>1</sup> et Eliane Roulet-Perez<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Service de Pédiatrie, Hôpital Pourtalès, Neuchâtel

<sup>2</sup> Département Mère-Enfant, CHUV, Lausanne

eine verbesserte Kognition. Dieser Artikel fasst wichtige Daten aus der entsprechenden Literatur zusammen und bietet sachdienliche Denkanstöße.

**Schlüsselwörter:** Epilepsiechirurgie, Prognose, Kognition, Entwicklung

### Cognitive Impact of Epilepsy Surgery in Children

If the determining factors for the prognosis of further seizures after epilepsy surgery in children are fairly well known, the decisive factors for the cognitive prognosis are far less well known. On the one hand there is the hope of cognitive adjustment, either by stopping the epileptic activity and/or the antiepileptics, whilst on the other hand there is the fear of a loss of competence due to the resection of eloquent areas. In the majority of cases cognitive development follows the same rhythm as it did prior to the surgical intervention, with no deterioration, which is a positive aspect. The best time for a surgical procedure from the point of view of development must always be analysed from case to case and an early surgical intervention – even if it is performed successfully – is not a guarantee of improved cognition. The article summarises the important information from the relevant literature and presents some pertinent issues for consideration.

**Key words:** Epilepsy surgery, prognosis, cognition, development

### 1. Introduction

Le but d'une chirurgie de l'épilepsie chez l'enfant n'est pas seulement l'arrêt des crises mais aussi de mettre fin aux troubles cognitifs et du comportement directement liés à l'activité épileptique. Il y a aussi l'espoir, qu'en cas de succès, les médicaments antiépileptiques puissent être diminués, voire arrêtés et ainsi de réduire leurs possibles effets secondaires sur les fonctions supérieures. A l'opposé, il y a la crainte que la chirurgie ne provoque des pertes de compétences par la résection ou la déconnection de régions cérébrales

dites «éloquentes», c'est à dire jouant un rôle important dans des fonction telles que le langage et la mémoire. Une chirurgie précoce est ainsi souvent prônée dans l'idée d'avoir le moins possible de conséquences négatives d'une épilepsie non contrôlée et un meilleur potentiel de récupération après l'opération. Si les facteurs pronostics quant à la disparition des crises en post-opératoire sont assez bien connus, il n'en va pas de même pour ceux qui concernent le devenir cognitif. Pourtant il s'agit d'une préoccupation majeure des parents et en parler fait partie de la discussion qu'il faut avoir avec les familles lorsqu'on envisage une sanction chirurgicale à une épilepsie réfractaire.

## 2. Etudes avant et après chirurgie

### 2.1 Limites

Ce n'est que depuis relativement peu de temps que l'on étudie de manière standardisée le devenir cognitif après une chirurgie de l'épilepsie. Par conséquent la plupart des études ont examiné son impact immédiat et à court terme (1 - 2 ans), souvent de manière rétrospective. La plupart des grandes études se limitent au quotient intellectuel (QI) ou au quotient de développement (QD), sans détailler les fonctions cognitives (mémoire, langage), plus souvent examinés dans des petites séries ou des études de cas. De nombreuses variables rendent l'interprétation des résultats délicate: en effet, pour d'objectiver l'effet de la chirurgie sur la cognition, il faut obtenir des évaluations fiables avant celle-ci, ce qui n'est pas facile chez le petit enfant avec une épilepsie active souvent en état critique et postcritique ou alors très perturbé dans son attention et son comportement. Il est également difficile d'obtenir un suivi post-opératoire régulier sur le long terme dans des centres qui reçoivent souvent des patients venus de loin. Les études comprennent souvent un petit nombre de patients avec des pathologies très différentes. Par ailleurs, les âges de début des crises et au moment de la chirurgie varient d'un enfant à l'autre, pouvant ou non correspondre à des moments-clé de la maturation de certaines fonctions cognitives. De plus, les réseaux impliqués dans l'épilepsie peuvent varier pour une même pathologie (dysplasie corticale par exemple) selon sa localisation et son étendue, même si le type de chirurgie est le même.

Enfin les médicaments utilisés en pré- ou post-opératoire peuvent avoir un effet sur la cognition tout comme la présence ou non de crises résiduelles.

### 2.2 Contributions

En 2005, Freitag et Tuxhorn [1] étudient 58 enfants opérés entre 3 et 7 ans et constatent que la majorité continue à évoluer à la même vitesse qu'auparavant (QI ou QD stables). Seule une minorité qui ne présentait plus de crise a réalisé un gain cognitif significatif (QI ou QD augmenté) : ceux-ci avaient une épilepsie de plus courte durée et un niveau avant la chirurgie plus bas. Notre propre étude [2] de 11 enfants opérés avec succès avant l'âge de 6 ans soit par chirurgie de résection (frontale ou temporale) soit de déconnexion (hémisphérotomie ou déconnexion postérieure) et suivis prospectivement durant une moyenne de 4 - 6 ans n'a montré des gains cognitifs (> 10 points de QD/QI) que chez 4 patients. Chez les autres, la vitesse de développement était soit inchangée soit ralentie sur le court terme (première année post chirurgie). Par la suite, il n'y a pas eu de gain substantiel inattendu. Seuls deux enfants parmi les 4 qui avaient déjà augmentés leur QI en post-opératoire ont continué à le faire, mais plus lentement. A souligner que le comportement d'une majorité s'était nettement amélioré. Notre interprétation était que le gain cognitif rapide était dû à l'interruption de l'activité épileptique intense et propagée sur les deux hémisphères (encéphalopathie épileptique). Le ralentissement des progrès sans véritable perte d'acquisition dans la première année post-opératoire s'expliquait peut-être par la résection/déconnexion de parenchyme cérébral encore partiellement fonctionnel. La rareté d'un rattrapage plus tardif nous paraissait être le plus probablement expliquée par un potentiel intellectuel de base diminué dans le cadre d'une pathologie du développement cérébral invisible à l'imagerie. Une autre possibilité était qu'il y avait une limitation de la plasticité de réparation liée à l'activité épileptique précoce dans des circuits cérébraux impliqués dans le développement cognitif [3].

Par la suite, van Schooneveld et Braun [4] ont revu 27 études publiées entre 1987 et 2012 qui traitent du devenir cognitif après chirurgie de l'épilepsie chez l'enfant dans le but d'identifier les variables déterminantes pour le pronostic. Ils en ont conclu qu'on peut surtout identifier les facteurs qui semblent ne pas jouer de rôle. L'étiologie de l'épilepsie en fait partie, ce qui est surprenant. Il faut cependant noter que les enfants avec malformations du développement cortical, qui ont souvent des niveaux cognitifs très bas avant la chirurgie semblent « profiter » le plus de l'opération en améliorant leur quotient de développement tout en restant ensuite souvent à un niveau faible reflétant la pathologie sous-jacente.



## 2.3 Quel est le meilleur moment pour opérer un enfant pour favoriser son développement ?

Van Schooneveld et al. [4] trouvent des associations significatives entre l'âge de la chirurgie et le pronostic cognitif dans certaines études. Cependant le moment «idéal» pour opérer diffère selon la pathologie, la chirurgie et le type d'épilepsie. Par exemple, dans une étude 6 mois après intervention, le QD s'améliorait presque exclusivement chez des enfants de bas niveau opérés à moins d'un an pour spasmes infantiles (diverses étiologies), notamment associés à une encéphalopathie épileptique sévère [5]. Il n'y avait pas de lien entre le pronostic post-opératoire et la pathologie de l'enfant dans ce sous-groupe [5], mais le devenir à plus long terme qui reflète mieux le potentiel cognitif sous-jacent n'a pas été étudié [2].

## 3. Impact cognitif des différents types de chirurgie

### 3.1 L'hémisphérotomie ou déconnexion hémisphérique

Cette opération qui représente environ 20 - 40% des interventions dans les centres de chirurgies de l'épilepsie de l'enfant est une procédure qui a souvent de très bons résultats au niveau du contrôle des crises, avec jusqu'à plus de 80% de patients sans récurrence post-opératoire. Elle s'applique principalement à des enfants de moins de 2 ans présentant des pathologies malformatives hémisphériques (hémimégalencéphalie, dysplasies corticales étendues) et à des enfants en âge préscolaire ou scolaire avec des séquelles étendues d'accident vasculaire cérébral (AVC) précoce ou avec encéphalite de Rasmussen.

Une étude rétrospective [6] montre que globalement, sur une population importante de 52 enfants opérés entre 6 mois et 18 ans (durée de suivi entre 1 et 10 ans, moyenne 3.3 ans) l'hémisphérotomie n'affecte pas les fonctions cognitives ni dans le sens d'une perte qu'on aurait pu redouter ni dans le sens de gains qu'on aurait espérés. Le devenir est meilleur si le contrôle des crises est obtenu et si l'enfant présente une pathologie acquise (AVC, Rasmussen). Van Schooneveld [7] va dans le même sens, à savoir une stabilité du QI (ou QD) à long terme pour la plupart des patients opérés entre 6 mois et 12 ans (n=31, follow-up moyen de 8 ans). Quelques enfants (4 sur 31) ont tout de même présentés un gain (> 10 points de QI), non remarqué au follow-up 2 ans post chirurgie que les auteurs attribuent à l'arrêt des antiépileptiques.

Les valeurs de QI (QD) préopératoires, la pathologie de base et le type de crise épileptique semblent être des facteurs importants pour le pronostic cognitif post-hémisphérotomie dans la plupart des études, mais pas dans toutes. Elles concordent par contre pour dire que

le côté opéré, la durée de l'épilepsie avant la chirurgie et la fréquence des crises en pré-opératoire ne sont pas déterminants.

En se focalisant rétrospectivement sur les enfants les plus jeunes (opérés avant 3 ans) qui avaient presque tous une pathologie malformative, Ramantani G. et al. [8] rapportent que le devenir cognitif est meilleur chez les patients opérés précocement. Meilleur signifiant ici stabilisation de la trajectoire développementale qui reste à un niveau similaire aux valeurs pré-opératoires, sans gain ni détérioration.

Quant au langage, une question souvent posée, de nombreuses études dont Liégeois F et al. [9] ont montré que son développement préopératoire et son évolution post-hémisphérotomie dépendent à la fois de l'âge de survenue de la lésion (congénitale versus postnatale) et du côté opéré. Après hémisphérotomie gauche, les enfants avec pathologie congénitale ont un langage quasi normal (en lien avec leur niveau cognitif général cependant) tandis que ceux avec une pathologie acquise après l'âge de 5 ans font des erreurs similaires aux enfants dysphasiques (manque du mot, phrases courtes). Les enfants opérés à droite avec pathologie postnatale développent un langage normal alors que cela n'est pas le cas pour ceux avec atteinte pré- ou périnatale. Une étude [10] analysant plus finement la parole (intelligibilité, articulation, phonologie) met en évidence une légère dysarthrie (coordination bucco-faciale, qualité de la voix, prosodie, articulation) 3 ans ou plus après hémisphérotomie réalisée à des âges très différents, quel que soit le côté opéré (13 patients de 9 et 23 ans, chirurgie entre 4 mois et 13 ans) : ces anomalies ressortaient des tests alors qu'au quotidien, les patients étaient bien intelligibles.

### 3.2. Chirurgie du lobe temporal

Environ ¼ des chirurgies de l'épilepsie de l'enfant intéressent le lobe temporal [11]. Comme chez l'adulte, se pose la question d'éventuelles pertes sur le plan de la mémoire et du langage et cela en fonction de l'âge et des compétences documentées avant l'opération. Les études rapportant les QI ne montrent pas de changement significatif avant et après l'intervention. A plus long terme (suivi moyen de 9 ans post chirurgie), Skirrow et al. [12] ont constaté une amélioration de plus de 10 points de QI chez 17/42 patients (41%) plus de 5 ans après l'intervention. A noter qu'il s'agissait d'un échantillon homogène d'enfants opérés après l'âge de 10 ans (moyenne 13 ans) pour cause de sclérose hippocampique ou DNET (dysembryoplastique neuroépithéliale tumorale) et que les «gagnants» de cette opération étaient à nouveau ceux qui avaient un QI moins élevé que la moyenne (< 80) avant la chirurgie. Pour la partie de la cohorte qui a eu plusieurs évaluations (env. 60%), ce gain cognitif n'était pas visible à la première évaluation (0 - 2 ans) post chirurgie : les auteurs l'expliquent

principalement par l'arrêt des médicaments, mais à notre avis une plasticité de réparation et de maturation est aussi possible ainsi que des biais méthodologiques (étude rétrospective dont le but n'était pas l'exploration de la dynamique des progrès).

Au niveau mnésique, les résultats des études ne sont pas univoques: pour Skirrow et al. [13] ayant étudiés 53 patients (âge moyen 13 ans lors de la chirurgie, durée de suivi 5 - 15 ans), la chirurgie a peu d'effet sur les fonctions mnésiques si on teste les patients plus d'une année après la chirurgie. Par contre, une étude prospective contrôlée de la mémoire verbale chez 21 enfants et adolescents âgés de 8 ans à 18 ans au moment de la chirurgie [14] a montré qu'elle était touchée en tout cas jusqu'à 2 ans post-opératoire (durée du follow-up dans cette étude) chez les patients avec lobectomie temporale gauche (amygdalo-hippocampectomie) alors qu'elle demeurait inchangée chez les autres (lobectomie temporale droite et autres interventions extra-temporales). Une perte de mémoire verbale (apprentissage d'une liste de mots) post-résection temporale interne est aussi rapportée dans une étude toute récente mais rétrospective [15] chez des patients opérés après l'âge de 5 ans (5 à 18 ans) et testés un an environ après la chirurgie. Comme chez l'adulte, elle était plus marquée chez les patients avec latéralisation du langage à gauche et ceux qui n'avaient pas de déficit mnésique en préopératoire.

Dans l'étude citée plus haut [13] une amélioration de la mémoire épisodique verbale a été observée après chirurgie temporale droite et en symétrie, une augmentation de la mémoire épisodique visuelle en cas de chirurgie à gauche. Cela suggère une «libération» fonctionnelle du lobe temporal non-opéré après arrêt ou diminution des crises épileptiques. De plus, le volume restant du lobe temporal opéré était aussi une variable significative pour le pronostic mnésique, surtout pour une chirurgie à gauche, soulignant l'importance d'une planification précise de la résection.

A souligner que la corrélation entre les résultats aux tests mnésiques formels et le fonctionnement au quotidien n'est pas toujours bonne, cette dernière impliquant la collaboration de plusieurs systèmes mnésiques et la contribution de fonctions attentionnelles et exécutives. Une étude prospective, via un questionnaire, de la mémoire au quotidien d'enfants avec épilepsie réfractaire, opérés ou non, [16] a montré que cette dernière était moins bonne chez les enfants épileptiques mais ne changeait pas significativement après chirurgie (quel que soit le type), malgré l'arrêt des crises. Ce champ d'investigation reste encore à explorer davantage.

En terme de langage, les enfants souffrant d'épilepsie temporale sévère ont souvent un retard de développement du langage oral [17], quel que soit l'hémisphère impliqué. La chirurgie n'aggrave pas les performances langagières d'une manière générale ni les déficits pré-existants [17] car une réorganisation des circuits langagiers intra- ou inter-hémisphérique était probablement

déjà en cours ou avait déjà eu lieu avant l'opération. Cependant la vitesse de développement de certaines fonctions spécifiques peut ralentir, par exemple le lexique en production lorsque le côté opéré est impliqué dans le langage. La chirurgie ne semble pas permettre de rattraper le décalage préopératoire, en tout cas dans les deux ans qui suivent l'intervention. Lorsque les déficits préopératoires sont plus légers [18], aucune modification significative n'a été constatée après l'intervention. A noter que ces études concernent des enfants âgés d'une dizaine d'années et qu'il n'y a pas, à notre connaissance, d'études spécifiques sur le développement langagier d'enfants opérés précocement (malgré quelques enfants plus jeunes dans l'étude) [17].

### 3.3 Chirurgies extra-temporales

Pour les chirurgies intéressant les lobes frontal, pariétal ou occipital, les études sont souvent basées sur un petit nombre de patients avec des résultats hétérogènes ne permettant pas de tirer des conclusions générales [19].

Retenons à titre d'exemple une étude de 5 enfants avec épilepsie réfractaire sur dysplasie corticale pariéto-occipitale étendue ayant bénéficié d'une résection du quadrant postérieur [20]: les résultats après 3 - 7 ans d'évolution montrent une amélioration significative des compétences verbales avec persistance de déficits d'attention visuelle et de reconnaissance d'objets, permettant cependant l'apprentissage de la lecture et du calcul.

## 4. Contribution de l'arrêt des médicaments

Les enfants candidats à la chirurgie ont souvent une polythérapie d'antiépileptiques et beaucoup de ces médicaments ont montrés avoir des répercussions sur certaines fonctions cognitives et le développement cérébral [21]. L'arrêt de certains antiépileptiques en post-opératoire pourrait donc améliorer le devenir cognitif. Une grande étude rétrospective multicentrique incluant 301 enfants opérés [22] le suggère effectivement : les patients chez qui un sevrage complet ou partiel a pu être effectué avaient un QI post-opératoire significativement plus élevé et davantage de gains cognitifs en comparaison d'enfants ayant gardé le même traitement, et cela apparemment indépendamment des autres variables pouvant affecter les fonctions cognitives. Pour démontrer cela, un protocole pour une évaluation prospective et randomisée a été établi par le même groupe [23].

A noter cependant que dans notre étude prospective [2], les gains cognitifs immédiats et l'amélioration du comportement ont été observés avant que les médicaments n'aient été modifiés. Par contre, l'arrêt des médicaments pourrait contribuer à l'amélioration à distance observée dans certaines études citées plus haut.

## 5. Conclusions

L'impact cognitif d'une chirurgie de l'épilepsie reste difficile à prédire et le meilleur moment d'une opération du point de vue du développement cognitif doit être analysé de cas en cas. Les véritables gains sont finalement moins fréquents qu'initialement espérés et les craintes de pertes souvent non confirmées. En général, on observe une amélioration du comportement et les acquisitions cognitives se poursuivent au même rythme qu'avant l'opération, sans détérioration, ce qui est déjà un point positif. On peut espérer un certain rattrapage si une pathologie focale est à l'origine d'une activité épileptique propagée associée à une régression chez un enfant qui avait déjà atteint un certain niveau de développement. Chez les tout petits, la cause sous-jacente à l'épilepsie affecte souvent le potentiel cognitif de base et même s'il y a un gain initial, un vrai rattrapage pour atteindre un niveau normal ou presque normal est rare. Une chirurgie précoce et efficace n'est donc pas une garantie de récupération sur le plan cognitif. Il reste encore beaucoup de travail de recherche à effectuer de manière longitudinale et prospective corrélant données cliniques, neuropsychologiques, électrophysiologiques, radiologiques et génétiques avec une méthodologie adéquate pour mieux identifier les variables clés et éventuellement les influencer. L'étude prospective multicentrique sur l'arrêt des médicaments en est un exemple.

Finalement, même en l'absence d'amélioration cognitive quantifiée, le ressenti des parents et la qualité de vie du patient après une chirurgie de l'épilepsie réussie changent le plus souvent de manière très positive, permettant ainsi de diminuer pour une part importante les répercussions psycho-sociales délétères des épilepsies infantiles réfractaires.

## 6. Références

1. Freitag H, Tuxhorn, I. Cognitive function in preschool children after epilepsy surgery: rationale for early intervention. *Epilepsia* 2005; 46: 561-567
2. Roulet-Perez E, Davidoff V, Mayor-Dubois C et al. Impact of severe epilepsy on development: recovery potential after successful early epilepsy surgery. *Epilepsia* 2010; 51: 1266-1276
3. Kallay C, Mayor-Dubois C, Maeder-Ingvar M et al. Reversible acquired epileptic frontal syndrome and CSWS suppression in a child with congenital hemiparesis treated by hemispherotomy. *Eur J Paediatr Neurol* 2009; 13: 430-438
4. Van Schooneveld M, Braun K. Cognitive outcome after epilepsy surgery in children. *Brain Dev* 2013; 35: 721-729
5. Loddenkemper T, Holland KD, Stanford LD et al. Developmental outcome after epilepsy surgery in infancy. *Pediatrics* 2007; 119: 930-935
6. Ramantani G, Kadish NE, Brandt A et al. Seizure control and developmental trajectories after hemispherotomy for refractory epilepsy in childhood and adolescence. *Epilepsia* 2013; 54: 1046-1055
7. Van Schooneveld M, Braun K, van Rijen PC et al. The spectrum of long-term cognitive and functional outcome after hemispherotomy in childhood. *Eur J Paediatr Neurol* 2016; 20: 376-384
8. Ramantani G, Kadish NE, Strobl K et al. Seizure and cognitive outcomes of epilepsy surgery in infancy and early childhood. *Eur J Paediatr Neurol* 2013; 17: 498-506
9. Liégeois F, Cross JH, Polkey C, Harkness W. Language after hemispherectomy in childhood: contributions from memory and intelligence. *Neuropsychologia* 2008; 46: 3101-3107
10. Liégeois F, Morgan AT, Stewart L et al. Speech and oral motor profile after childhood hemispherectomy. *Brain Lang* 2010; 114: 126-134
11. Harvey AS, Cross JH, Shinnar S, Mathern GW. Pediatric epilepsy surgery survey task-force. Defining the spectrum of international practice in pediatric epilepsy surgery patients. *Epilepsia* 2008; 49: 146-155
12. Skirrow C, Cross JH, Cormack F et al. Long-term intellectual outcome after temporal lobe surgery in childhood. *Neurology* 2011; 76: 1330-1337
13. Skirrow C, Cross JH, Harrison S et al. Temporal lobe surgery in childhood and neuroanatomical predictors of long-term declarative memory outcome. *Brain* 2015; 138: 80-93
14. Meekes J, Braams O, Braun KP et al. Verbal memory after epilepsy surgery in childhood. *Epilepsy Res* 2013; 107: 146-155
15. Law N, Benifla M, Rutka J, Smith ML. Verbal memory after temporal lobe epilepsy surgery in children: do only mesial structures matter? *Epilepsia* 2017; 58: 291-299
16. Oitment C, Vriezen E, Smith ML. Everyday memory in children after resective epilepsy surgery. *Epilepsy Behav* 2013; 28: 141-146
17. De Koning T, Versnel H, Jennekens-Schinkel A, van Schooneveld MM. Language development before and after temporal surgery in children with intractable epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50: 2408-2419
18. Blanchette N, Smith ML. Language after temporal or frontal lobe surgery in children with epilepsy. *Brain Cogn* 2002; 48: 280-284
19. Arzimanoglou A, Cross JH, Gaillard WD et al. Pediatric Epilepsy Surgery: Chapter 2: The Role and Limits of Surface EEG and Source Imaging, Chapter 4: The Role and Limitations of Cognitive Evaluation. Cobham, Surrey UK: Editions John Libbey Eurotext, 2016
20. Lippé S, Bulteau C, Dorfmueller G et al. Cognitive outcome of parietooccipital resection in children with epilepsy. *Epilepsia* 2010; 51: 2047-2057
21. Bourgeois BF. Determining the effects of antiepileptic drugs on cognitive function in pediatric patients with epilepsy. *J Child Neurol* 2004; 19(Suppl 1): S15-24
22. Boshuizen K, van Schooneveld M, Uiterwaal C et al. Intelligence quotient improves after antiepileptic drug withdrawal following pediatric epilepsy surgery. *Ann Neurol* 2015; 78: 104-114
23. Boshuizen K, Lamberink HJ, van Schooneveld M et al. Cognitive consequences of early versus late antiepileptic drug withdrawal after pediatric epilepsy surgery, the TimeToStop (TTS) trial: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015; 16: 482

**Adresse de correspondance :**  
**Prof. Eliane Roulet-Perez**  
**Neuropédiatre, Cheffe de Service**  
**Département Mère-Enfant**  
**CHUV**  
**Rue du Bugnon 46**  
**CH 1011 Lausanne**  
**Tél. 0041 21 314 35 63**  
**eliane.roulet-perez@chuv.ch**

### Forschungsförderungspreis

#### Förderung der wissenschaftlichen Forschung im Bereich der Epilepsie (vorwiegend Starthilfen) durch die Schweizerische Epilepsie-Liga

Die Epilepsie-Liga unterstützt wissenschaftliche Projekte im Bereich der Epileptologie im Gesamtbetrag von

**CHF 25'000.—**

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.

Falls der Antragsteller/die Antragstellerin bereits anderswo Anträge für Unterstützung gestellt hat, ist offen zu legen, bei wem und mit welchem Ergebnis.

#### Termin für die Einreichung von Gesuchen: 31. Dezember 2017

Gesuche sind in elektronischer Form einzureichen an [info@epi.ch](mailto:info@epi.ch)

Siehe Richtlinien [www.epi.ch/forschungsfoerderung](http://www.epi.ch/forschungsfoerderung)

#### Schweizerische Epilepsie-Liga

Seefeldstrasse 84

8008 Zürich

Tel. 043 488 67 77 | Fax 043 488 67 78

[info@epi.ch](mailto:info@epi.ch)

#### Bitte vormerken:

Die nächste Mitgliederversammlung findet am 30. Mai 2018 um 18.30 Uhr in Aarau statt.

### Vorschau Epileptologie 1 | 2018

#### Genetik

#### Génétique des épilepsies : évolution des connaissances et conséquences thérapeutiques

*Gaetan Lesca et Christian Korff | Lyon, Geneva*

#### Somatic Mosaicism in Epilepsy with Focal Cortical Dysplasia (FCD)

*Sara Baldassari and Stéphanie Baulac | Paris*

#### Genetics in "Epilepsy Plus": Focus on the Role of CGH Array

*Sarah Bürki | Bern*

#### Genetic and Immune Aspects in Channelopathy-Related Epilepsies: a Summary

*Christian Korff and Fabienne Picard | Geneva*

#### Genetic Testing for Epilepsy Surgery

*Bobby Koeleman, Maurits W.C.B. Sanders and Kees P.J. Braun | Utrecht*

### Promotionspreis

#### Die Schweizerische Epilepsie-Liga vergibt alle 3 Jahre einen Preis in Höhe von

**CHF 1'000.—**

#### für die beste Dissertation an einer Schweizer Hochschule 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.

Preisrichterkollegium ist die Forschungskommission der Epilepsie-Liga, die bei Bedarf zusätzlich externe Gutachter hinzuziehen kann. Es trifft seine Entscheidung in geheimer Wahl.

Falls der Antragsteller/die Antragstellerin bereits anderswo Anträge für Unterstützung gestellt hat, ist offen zu legen, bei wem und mit welchem Ergebnis.

Die Preisverleihung erfolgt jeweils im darauf folgenden Jahr anlässlich der Jahrestagung oder Mitgliederversammlung der Epilepsie-Liga. Bewerbungen sind elektronisch oder in fünf Exemplaren bis zum **31.12.2018**

**an die Geschäftsstelle der Epilepsie-Liga (Seefeldstrasse 84, 8008 Zürich, [info@epi.ch](mailto:info@epi.ch))** einzureichen und müssen beinhalten:

- die abgeschlossene und beim Dekanat eingereichte Dissertation
- und die Stellungnahme des Doktorvaters (dabei kann es sich auch um das entsprechende Gutachten für die Dissertation handeln).



# Gemeinsame Jahrestagung der SGKN und der Epilepsie-Liga

Mittwoch | Wednesday  
Donnerstag | Thursday  
30. & 31.05.2018  
Kultur & Kongresshaus Aarau

Informationen & Registration | [www.sgkn-congress.ch](http://www.sgkn-congress.ch)



Foto: www.photocase.de, Urheberrecht: Rawpixel



## ZUTREFFENDES BITTE ANKREUZEN

**D F I Anzahl**

**Senden Sie mir bitte:**

- |                          |  |
|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | Erste Hilfe bei epileptischen Anfällen*            |
| <input type="checkbox"/> | Was sind epileptische Anfälle und Epilepsien?*     |
| <input type="checkbox"/> | Führerschein und Epilepsie*                        |
| <input type="checkbox"/> | Wichtige Merkmale von Anfällen                     |
| <input type="checkbox"/> | Häufigste Ursachen von Epilepsien                  |
| <input type="checkbox"/> | Medikamentöse Behandlung                           |
| <input type="checkbox"/> | Reisen und Epilepsie                               |
| <input type="checkbox"/> | Sport und Epilepsie                                |
| <input type="checkbox"/> | Arbeit und Epilepsie                               |
| <input type="checkbox"/> | Epilepsie im Alter*                                |
| <input type="checkbox"/> | Häufige Anfallsformen bei Kindern und Jugendlichen |
| <input type="checkbox"/> | Kinderwunsch und Epilepsie                         |
| <input type="checkbox"/> | Frau und Epilepsie                                 |
| <input type="checkbox"/> | Mann und Epilepsie                                 |
| <input type="checkbox"/> | Zusammenarbeit mit dem Arzt                        |
| <input type="checkbox"/> | Vagusnervstimulation                               |
| <input type="checkbox"/> | Ketogene Diäten                                    |
| <input type="checkbox"/> | Nichtepileptische Anfälle                          |

\* Flyer auch auf Portugiesisch und Albanisch verfügbar.

- |                          |   |
|--------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | Fachzeitschrift «Epileptologie»                           |
| <input type="checkbox"/> | «Epilepsie News»  |
| <input type="checkbox"/> | SOS-Karte   |
| <input type="checkbox"/> | Ratgeber für Legate                                       |
| <input type="checkbox"/> | Programmheft Veranstaltungen der Epilepsie-Liga           |
| <input type="checkbox"/> | Einzahlungsschein(e) zur Unterstützung der Epilepsie-Liga |

**Ich (wir) möchte(n):**

- Einzelmitglied der Epilepsie-Liga werden (50 Franken jährlich).
- Kollektivmitglied der Epilepsie-Liga werden (100 Franken jährlich).
- Gönner/in der Epilepsie-Liga werden (min. 100 Franken jährlich).



# Annual Meeting of the Swiss Society of Clinical Neurophysiology and the Swiss League Against Epilepsy

**Aarau, 30.-31. Mai 2018**

Scheduled lectures regarding epilepsy:

- Valproate and Women of Childbearing Age
- Challenges and Pitfalls in the Antiepileptic Treatment at Adolescent Age
- Epilepsy Surgery During the First Year of Life
- Multicenter Outcome Data on Epilepsy-Surgery
- New IFCN Guideline: Routine EEG-Montage
- Guideline Fahrerlaubnis
- iEEG: Smart Devices in Epileptology
- Interactive Case Presentations EEG / Epileptology

Parallelsitzung des Schweizerischen Fachverband für Neurophysiologische Diagnostik (SFND)  
(auf Deutsch)

Mitgliederversammlung der Epilepsie-Liga mit Vorstandswahlen am 30. Mai um 18.30 h

Weitere Informationen & Anmeldung [www.sgkn-congress.ch](http://www.sgkn-congress.ch)

## Absender | in

Vorname | Name

Beruf | Funktion

Strasse | Nummer

PLZ | Ort

Telefon

E-Mail

Bitte  
frankieren

**Schweizerische Epilepsie-Liga**

Seefeldstrasse 84  
8008 Zürich  
Schweiz

## Valproat: Schäden vermeiden und melden

Die teratogene Wirkung von Valproat (Depakine, Orfiril, Convulex) ist seit den 80er Jahren bekannt. Seit 2006 warnen die Packungsbeilagen, dass es neben schwerwiegenden **Fehlbildungen** auch zu gravierenden **Entwicklungsstörungen** kommen kann. Nach entsprechenden Medienberichten in den letzten Monaten warnt nun zusätzlich ein Piktogramm auf der Packung vor den Gefahren einer Einnahme durch Schwangere und die Anwendungseinschränkungen wurden nochmals verschärft.

Trotzdem kommt es immer noch vor, dass junge Mädchen oder Frauen ohne zwingenden Grund Valproat verschrieben bekommen bzw. vor der Pubertät keine Umstellung stattfindet. Die Verordnung von Valproat an gebärfähige Mädchen und Frauen lässt sich **nur vertreten, wenn wirklich keine Alternative hilft**. In diesem Fall sollte die Betroffene gemäss den Swissmedic-Unterlagen ausführlich aufgeklärt werden.

Falls Sie Mütter behandeln, die während der Schwangerschaft Valproat genommen haben: Machen Sie diese auf mögliche Nebenwirkungen aufmerksam. Insbesondere Entwicklungsstörungen wie intellektuelle Einschränkungen oder Autismus bei Kindern, die vor ihrer Geburt Valproat ausgesetzt waren, sollten unbedingt dem zuständigen **Pharmacovigilance-Zentrum** gemeldet werden, bevorzugt über das elektronische Meldeportal ELViS ([www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch) → Marktüberwachung → Pharmacovigilance). Bitte klären Sie auch Ihr Umfeld diesbezüglich auf – jedes vermeidbar geschädigte Kind ist eines zu viel!

Mehr zum Thema: [www.epi.ch/valproat](http://www.epi.ch/valproat)



Anlässlich des 32th International Epilepsy Congress im vergangenen September in Barcelona erhielt Dr. Günter Krämer (links) den Service Award für die Tätigkeit als Editor-in-Chief der ILAE-Wikipedia Initiative. In der Mitte ILAE-Präsident (2013-2017) Prof. Emilio Perucca (Italien), rechts Professor Edward Bertram, ILAE-Generalsekretär.

### Prix d'encouragement de la recherche

Promotion de la recherche scientifique dans le domaine de l'épilepsie (surtout sous forme d'aide initiale) par la Ligue Suisse contre l'Epilepsie (Ligue contre l'Epilepsie)

La Ligue contre l'Epilepsie soutient les projets scientifiques dans le domaine de l'épileptologie par un montant total de

**CHF 25'000.—**

par an, la priorité étant accordée aux projets cherchant à élucider les causes et à mettre au point des traitements de l'épilepsie.

Aucune bourse ne sera octroyée pour la formation de base ou continue ou pour des séjours à l'étranger. En revanche, la prise en charge de frais de voyage et de séjour (sans salaire) est possible pour les séjours de courte durée (quelques semaines au maximum) lorsque ces séjours servent à apprendre des méthodes appliquées dans le cadre d'un projet bénéficiant de soutien en Suisse.

Si le requérant a déjà fait une demande de soutien ailleurs, il faut nous en informer en spécifiant où et avec quel résultat.

Délai de remise des demandes :

**31 décembre 2017**

Les demandes sont à adresser par voie électronique à [info@epi.ch](mailto:info@epi.ch).

Voir instructions : [www.epi.ch/soutien\\_recherche](http://www.epi.ch/soutien_recherche)

**Ligue Suisse contre l'Epilepsie**  
Seefeldstrasse 84  
8008 Zurich  
Tél. 043 488 67 77  
Fax 043 488 67 78  
[info@epi.ch](mailto:info@epi.ch)

### Prix de la meilleure thèse

La Ligue Suisse contre l'Epilepsie (Ligue contre l'Epilepsie) décerne tous les 3 ans un prix d'un montant de

**CHF 1'000.—**

pour la meilleure thèse de doctorat à une université suisse dans le domaine de l'épileptologie.

Tous les domaines spécialisés et tous les groupes professionnels couvrant les disciplines fondamentales ou cliniques sont invités à soumettre leur candidature. Aucune limite d'âge n'a été fixée.

Le jury décernant le prix se compose de la Commission de la recherche de la Ligue contre l'Epilepsie. Il peut être complété au besoin par des experts externes. La décision est prise par vote secret.

Si le requérant a déjà fait une demande de soutien ailleurs, il faut nous en informer en spécifiant où et avec quel résultat.

Le prix est toujours décerné l'année suivante dans le cadre de l'assemblée annuelle ou générale de la Ligue contre l'Epilepsie.

Les dossiers de candidature doivent parvenir au Secrétariat général de la Ligue contre l'Epilepsie (Seefeldstrasse 84, 8008 Zurich, [info@epi.ch](mailto:info@epi.ch)), sous forme électronique ou en cinq exemplaires, jusqu'au

**31 décembre 2018**

et comporter les pièces suivantes :

- la dissertation achevée et remise au décanat,
- une prise de position du directeur de thèse (il peut par exemple s'agir de l'expertise concernant la thèse).

#### **A noter s.v.p. (en langue allemande)**

La prochaine assemblée générale aura lieu à Aarau le 30 mai 2018 à 18h30.



## Valproate : éviter et signaler les troubles et malformations

L'effet tératogène du valproate (Depakine, Orfiril, Convulex) est connu depuis les années 80. Depuis 2006, les notices mettent en garde contre la survenue potentielle de **troubles graves du développement**, qui viennent s'ajouter aux **malformations** sévères. Selon les informations rapportées ces derniers mois par les médias, un pictogramme a été ajouté sur l'emballage pour avertir les patients des risques liés à la prise de ce médicament par des femmes enceintes, et les limitations d'utilisation ont encore été renforcées.

Malgré ces mesures, ce médicament est encore prescrit aux adolescentes et aux femmes sans raison impérative ou n'est pas remplacé par un autre traitement avant la puberté. La prescription du valproate aux filles pubères et femmes en âge de procréer n'est **justifiable qu'en l'absence d'alternatives**. Dans un tel cas, la patiente concernée doit recevoir des explications détaillées conformément aux documents Swissmedic.

Si vous soignez des mères qui ont pris du valproate pendant leur grossesse : attirez leur attention sur les éventuels effets secondaires. Les troubles du développement, tels que les déficiences intellectuelles ou l'autisme chez les enfants qui ont été exposés au valproate avant leur naissance, doivent en particulier être impérativement signalés au centre de **pharmacovigilance** compétent, de préférence via le portail de vigilance et d'annonce électronique ELVIS ([www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch) → Surveillance du marché → Pharmacovigilance). Merci d'en parler également dans votre entourage – car tout enfant victime d'un trouble évitable est une victime de trop !

Plus d'informations à ce sujet : [www.epi.ch/valproate](http://www.epi.ch/valproate)



A l'occasion du 32e Congrès international de l'Epilepsie qui s'est déroulé en septembre dernier à Barcelone, le Dr Günter Krämer (à gauche) a reçu le Service Award pour son activité d'éditeur en chef de l'initiative ILAE-Wikipédia. Au centre, le président de l'ILAE (de 2013 à 2017) Prof. Emilio Perucca (Italie), à droite, le Professeur Edward Bertram, secrétaire général de l'ILAE.

### 2018

**30.-31.1.2018** | Dubai, Vereinigte Arabische Emirate  
**20th International Conference on Cognitive Neuroscience (ICCN)**

<https://waset.org/conference/2018/01/dubai/ICCN>

**14.-17.3.2018** | Berlin, Deutschland

**62. Wissenschaftliche Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung (DGKN; mit Richard-Jung-Kolleg Fortbildungsakademie)**

Information: Conventus Congressmanagement & Marketing GmbH, Nora Caune/Claudia Ibold, Carl-Pulfrich-Strasse 1, 07745 Jena, Deutschland, Tel. 0049 / 3641 / 31 / 16318/-343, Fax 0049 / 3641 / 31 / 16243, e-mail: dgkn@conventus.de, www.conventus.de, www.dgkn-kongress.de

**22.-25.3.2018** | Warschau, Polen

**12th World Congress on Controversies in Neurology (CONY)**

Information: comtecMED, Medical Congresses, 53 Rothschild Boulevard, PO Box 68, Tel Aviv, 6100001, Israel, Tel. 00972 / 3 / 5666166, Fax 00972 / 3 / 5666177, e-mail: Info@comtecmed.com, www.comtecmed.com/Cony

**1.-6.5.2018** | Washington, D.C., USA

**31st International Congress of Clinical Neurophysiology (ICCN) of the International Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN)**

Information: International Congress of Clinical Neurophysiology, 555 E. Wells St., Suite 1100, Milwaukee, WI 53202-3823, USA, Tel. 001 / 414 / 9189803, Fax 001 / 414 / 2763349, e-mail: ICCN2018@acns.org, <http://iccn2018.acns.org/>

**30.-31.5.2018** | Aarau, Kongresshaus

**37. Jahrestagung der Schweiz. Gesellschaft für klinische Neurophysiologie zusammen mit der Schweizerischen Epilepsie-Liga**

Information: Epilepsie-Liga, Seefeldstrasse 84, 8008 Zürich, Tel. 0041 / 43 / 4886777, Fax 0041 / 43 / 4886778, e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

**13.-16.6.2018** | Fürth, Deutschland

**54. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie e.V.**

Information: Conventus Congressmanagement & Marketing GmbH, Juliane Schönau, Carl-Pulfrich-Strasse 1, 07745 Jena, Deutschland, Tel. 0049 / 3641 / 31 / 16347, Fax 0049 / 3641 / 31 / 16243, e-mail: juliane.schoenau@conventus.de, www.conventus.de, www.epilepsie-tagung.de

**28.6.-1.7.2018** | Bali, Indonesien

**12th Asian & Oceanian Epilepsy Congress**

Information: ILAE/IBE Congress Secretariat, 7 Priory Office Park, Stillorgan Road, Blackrock, Co. Dublin, A94 FN26, Irland, Tel. 00353 / 1 / 2056720, Fax 00353 / 1 / 2056156, e-mail: bali@epilepsycongress.org, www.epilepsybali2018.org/

**7.-11.7.2018** | Berlin, Deutschland

**11th Forum of Neuroscience (FENS)**

Information: Kenes International Organizers of Congresses S.A., rue François-Versonnex 7, 1207 Genf, Tel. 0041 / 22 / 908 0488, Fax 0041 / 22 / 9089140, www.forum2018.fens.org/

**26.-30.8.2018** | Wien, Österreich

**13th European Congress on Epileptology**

Information: ILAE/IBE Congress Secretariat, 7 Priory Office Park, Stillorgan Road, Blackrock, Co. Dublin, A94 FN26, Irland, Tel. 00353 / 1 / 2056720, Fax 00353 / 1 / 2056156, email: vienna@epilepsycongress.org, www.epilepsyvienna2018.org

**29.9.-2.10.2018** | San José, Costa Rica  
**10th Latin American Congress on Epilepsy**  
[http://www.epilepsycongress.org/  
10th-latin-american-congress-on-epilepsy-2018/](http://www.epilepsycongress.org/10th-latin-american-congress-on-epilepsy-2018/)

**30.11.-4.12.2018** | New Orleans, Louisiana, USA  
**72nd Annual Meeting of the American Epilepsy Society (AES)**  
e-mail: [aes@experient-inc.com](mailto:aes@experient-inc.com), [www.aesnet.org/  
annual\\_meeting](http://www.aesnet.org/annual_meeting)

## 2019

**22.-26.6.2019** | Bangkok, Thailand  
**33. Internationaler Epilepsie-Kongress (IEC)**  
[www.epilepsybangkok2019.org](http://www.epilepsybangkok2019.org)

## Impressum

### Herausgeber | Administration | Schlussredaktion

Schweizerische Epilepsie-Liga  
Margret Becker, lic. phil. I  
Seefeldstrasse 84  
CH-8008 Zürich  
Tel. 0041 43 477 01 39  
Fax 0041 43 488 67 78  
[becker@epi.ch](mailto:becker@epi.ch)

### Konzeption | Gestaltung | Reinzeichnung

screenblue Büro für Design | Birgit Depping  
Gazellenkamp 99, D-22529 Hamburg  
[bd@screenblue.de](mailto:bd@screenblue.de),  
[www.screenblue.de](http://www.screenblue.de)

### Titelbild

[www.istockphoto.com](http://www.istockphoto.com), Urheber: jallfree

### Belichtung | Druck

Bruns Druckwelt GmbH & Co. KG  
D-32423 Minden, [www.bruns-druckwelt.de](http://www.bruns-druckwelt.de)

### Auflage

1.100 Exemplare

### Versand

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

- **Arnet I**  
Initiierung, Implementierung, Abbruch – Die neue Taxonomie der Adhärenz und ihre Bedeutung für die Betreuung von Epilepsiepatienten  
52 - 59
- Arnet I, siehe Hersberger K  
60 - 68
- **Bartoli A**, siehe Guzman R  
173 - 178
- **Berrut-Maréchaud S**, siehe Korff C  
168 - 172
- **Braatz V**, siehe Sander JW  
124 - 127
- **Ciomas C**  
Sudden Unexpected Death in Epilepsy  
128 - 132
- **Datta AN**, siehe Guzman R  
186 - 190
- **Gschwind M**  
Transcranial Direct-Current Stimulation as Treatment in Epilepsy  
10 - 18
- **Guzman R**  
Surgical Aspects in the Treatment of Pediatric Epilepsy  
173 - 178
- **Guzman R**  
Children with Tumor-Related Epilepsy: A Surgical Dilemma  
186 - 190
- **Haag M**, siehe Arnet I  
52 - 59
- **Hauf M**  
Vagusnervstimulation in der Epilepsie – Patientenselektion  
4 - 9
- **Hauf M**, siehe Kindler J  
31 - 37
- **Hersberger K**, siehe Arnet I  
52 - 59
- **Hersberger K**  
Mögliche Beiträge der Apotheke bei der medikamentösen Epilepsiebehandlung  
60 - 68
- **Hubl D**, siehe Kindler J  
31 - 37
- **Imfeld-Isenegger TL**, siehe Hersberger K  
60 - 68
- **Kallay-Zetchi C**, siehe Roulet-Perez E  
191 - 195
- **Kindler J**  
The Effects of Transcranial Stimulation on Language Related Large Scale Brain Networks  
31 - 37
- **Korff C**  
Bilan préchirurgical des épilepsies : spécificités et difficultés chez l'enfant  
168 - 172
- **Krämer G**  
Brivaracetam  
77 - 86
- **Krayenbühl N**, siehe Ramantani G  
179 - 185
- **Meyer K**, siehe Hauf M  
4 - 9
- **Neligan A**  
The Mortality of Status Epilepticus  
153 - 160
- **Novy J**, siehe Serkedaki A  
133 - 144
- **Novy J**  
Somatic Comorbidities and Mortality in Epilepsy  
145 - 152
- **Pollo C**  
Deep Brain Stimulation for Epilepsy: an Update  
19 - 24
- **Ramantani G**  
Strategies and Outcomes of Epilepsy Surgery from Infancy to Adolescence  
179 - 185
- **Roulet-Perez E**  
Impact cognitif de la chirurgie de l'épilepsie de l'enfant  
191 - 195
- **Rüegg S**  
Zukünftige Antiepileptika  
87 - 99
- **Ryvlin P**, siehe Ciomas C  
128 - 132



- Sander JW  
Premature Mortality in People with Epilepsy  
124 - 127
- Schaller K, siehe Guzman R  
173 - 178
- Schindler K, siehe Pollo C  
19 - 24
- Schönbacher G  
Placebo – Die Apotheke im Kopf  
69 - 76
- Seeck M, siehe Korff C  
168 - 172
- Serkedaki A  
Somatic Comorbidities in Epilepsy  
133 - 144
- Soleman J, siehe Guzman R  
173 - 178
- Soleman J, siehe Guzman R  
186 - 190
- Strehl U  
Neurofeedback in der Epilepsie  
25 - 30
- Stricker S, siehe Guzman R  
186 - 190
  
- Tsampikaki E, siehe Hauf M  
4 - 9
  
- Zagaglia S, siehe Sander JW  
124 - 127

**Nummer 1 – April 2017**  
**Neurostimulation**

<b>Editorial</b>	<b>1 - 3</b>
<b>Vagusnervstimulation in der Epilepsie – Patientenselektion</b> <i>Martinus Hauf, Eirini Tsampikaki und Klaus Meyer</i>	<b>4 - 9</b>
<b>Transcranial Direct-Current Stimulation as Treatment in Epilepsy</b> <i>Markus Gschwind</i>	<b>10 - 18</b>
<b>Deep Brain Stimulation for Epilepsy: an Update</b> <i>Claudio Pollo and Kaspar Schindler</i>	<b>19 - 24</b>
<b>Neurofeedback in der Epilepsie</b> <i>Ute Strehl</i>	<b>25 - 30</b>
<b>The Effects of Transcranial Stimulation on Language Related Large Scale Brain Networks</b> <i>Jochen Kindler, Martinus Hauf and Daniela Hubl</i>	<b>31 - 37</b>
<b>Epilepsie-Liga-Mitteilungen</b>	<b>38 - 46</b>
<b>Kongresskalender</b>	<b>47 - 48</b>

**Nummer 2 – Juli 2017**  
**Aktuelles aus der Pharmakotherapie der Epilepsie**

<b>Editorial</b>	<b>49 - 51</b>
<b>Initiierung, Implementierung, Abbruch – Die neue Taxonomie der Adhärenz und ihre Bedeutung für die Betreuung von Epilepsiepatienten</b> <i>Isabelle Arnet, Melanie Haag und Kurt E. Hersberger</i>	<b>52 - 59</b>
<b>Mögliche Beiträge der Apotheke bei der medikamentösen Epilepsiebehandlung</b> <i>Kurt E. Hersberger, Tamara L. Imfeld-Isenegger und Isabelle Arnet</i>	<b>60 - 68</b>
<b>Placebo – Die Apotheke im Kopf</b> <i>Georg Schönbächler</i>	<b>69 - 76</b>
<b>Brivaracetam</b> <i>Günter Krämer</i>	<b>77 - 86</b>
<b>Zukünftige Antiepileptika</b> <i>Stephan Rüegg</i>	<b>87 - 99</b>
<b>Epilepsie-Liga-Mitteilungen</b>	<b>100 - 118</b>
<b>Kongresskalender</b>	<b>119 - 120</b>

**Nummer 3 – September 2017**  
**Mortality in Epilepsy**

<b>Editorial</b>	<b>121 - 123</b>
<b>Premature Mortality in People with Epilepsy</b> <i>Sara Zagaglia, Vera Braatz and Josemir W. Sander</i>	<b>124 - 127</b>
<b>Sudden Unexpected Death in Epilepsy</b> <i>Carolina Ciumas and Philippe Ryvlin</i>	<b>128 - 132</b>
<b>Somatic Comorbidities in Epilepsy</b> <i>Aikaterini Serkedaki and Jan Novy</i>	<b>133 - 144</b>
<b>Somatic Comorbidities and Mortality in Epilepsy</b> <i>Jan Novy</i>	<b>145 - 152</b>
<b>The Mortality of Status Epilepticus</b> <i>Aidan Neligan</i>	<b>153 - 160</b>
<b>Epilepsie-Liga-Mitteilungen</b>	<b>161 - 162</b>
<b>Kongresskalender</b>	<b>163 - 164</b>

**Nummer 4 – Dezember 2017**  
**La chirurgie de l'épilepsie chez l'enfant**

<b>Editorial</b>	<b>165 - 167</b>
<b>Bilan préchirurgical des epilepsies : spécificités et difficultés chez l'enfant</b> <i>Sarah Berrut-Maréchaud, Margitta Seeck et Christian M. Korff</i>	<b>168 - 172</b>
<b>Surgical Aspects in the Treatment of Pediatric Epilepsy</b> <i>Andrea Bartoli, Jehuda Soleman, Karl Schaller and Raphael Guzman</i>	<b>173 - 178</b>
<b>Strategies and Outcomes of Epilepsy Surgery from Infancy to Adolescence</b> <i>Georgia Ramantani and Niklaus Krayenbühl</i>	<b>179 - 185</b>
<b>Children with Tumor-Related Epilepsy: A Surgical Dilemma</b> <i>Sarah Stricker, Alexandre N. Datta, Jehuda Soleman and Raphael Guzman</i>	<b>186 - 190</b>
<b>Impact cognitif de la chirurgie de l'épilepsie de l'enfant</b> <i>Christine Kallay-Zetchi et Eliane Roulet-Perez</i>	<b>191 - 195</b>
<b>Epilepsie-Liga-Mitteilungen</b>	<b>196 - 201</b>
<b>Kongresskalender</b>	<b>202 - 203</b>

<b>A</b>		<b>Deep brain stimulation</b>	19
Adhärenz	60	Definition	52
Adhärenz mit Medikamenten	52	Définition	52
Adherence	53, 60	Development	191
Adhésion	52	Développement	191
Amygdalo-hippocampectomie sélective	173	Développement cognitif	180
Anfall	125	Drug therapy	10
Anfälle	146	Dysplasies corticales focales	180
Anterior nucleus	19		
Antiepileptika	87	<b>EEG</b>	4, 25
Antiépileptiques	88	Effets neurologiques	4
Antiseizure drugs	87	Efficacité du traitement	10
Auditive Halluzinationen	31	Endorphine	69
Auditory hallucinations	31	Endorphines	69
		Endorphins	69
<b>B</b>		Enfants	168
Begleiterkrankungen	125	Entwicklung	191
Behandlungserfolg	10	Entzündung	146
Bilan pré-chirurgical	168	Epidemiologie	153
Brivaracetam	77	Epidémiologie	153
Brivaracétam	78	Epidemiology	153
		Epilepsie	10, 19, 20, 25, 128, 133, 168
<b>C</b>		Epilepsie-Chirurgie	173
Callosotomie	173	Epilepsiechirurgie	186, 191
Causes de mort	125	Epilepsie pédiatrique	173
Causes of death	124	Epilepsie réfractaire	173
Centro-median nucleus	19	Epilepsie symptomatique focale	187
Children	168	Epilepsy	10, 19, 128, 133, 168
Chirurgie de l'épilepsie chez l'enfant	187	Epilepsy surgery	173, 191
Chirurgie épileptique	173, 191	Etat de mal épileptique	153
Chirurgie épileptique pédiatrique	180		
Clinical	87	<b>Focal cortical displasia</b>	179
Clinique	88	Focal seizures	25
Closed-loop stimulation	19	Focal symptomatic epilepsy	186
Cognition	191	Fokale Anfälle	25, 77
Cognitive development	179	Fokale kortikale Dysplasien	180
Collaboration interprofessionnelle	60	Fokale symptomatische Epilepsie	186
Community pharmacy	60	Forschung	87
Comorbidités	125, 133	Functional MRI	4
Comorbidities	124, 133	Funktionelle MRT	4
Connectivité	32		
Connectivity	31		
Corpus callosotomy	173		
Crises	145		
Crises focales	25		
Crises partielles	78		



<b>Generic substitution</b>	60	<b>Neue Antiepileptika</b>	77
Generikasubstitution	60	Neurofeedback	25
Gesundheit	133, 146	New antiepileptic drugs	78
Glioneuronal tumors	179	Nocebo	69
Glioneuronale Hirntumore	180	Nouvel antiépileptique	78
<b>Hallucinations auditives</b>	32	Noyau antérieur	20
Health	133, 145	Noyau centro-médian	20
Hemisphärotomie	180	Nukleus anterior	20
Hémisphérotomie	180	<b>Observance thérapeutique</b>	52, 60
Hemispherotomy	179	Öffentliche Apotheke	60
Hippocampe	20	Outcome	10
Hippocampus	19	<b>Pädiatrische Epilepsiechirurgie</b>	186
Hippokampus	20	Pädiatrische Epilepsie-Chirurgie	180
<b>Inflammation</b>	145	Pädiatrische Epilepsien	173
Interprofessional collaboration	60	Pädiatrische Tumore des Zentralnervensystems	186
Interprofessionelle Zusammenarbeit	60	Pediatric epilepsy	173
IRM fonctionelle	4	Pediatric epilepsy surgery	179, 186
<b>Kinder</b>	168	Pediatric tumors of the central nervous system	186
Klinisch	87	Pharmaceutical care	60
Kognition	191	Pharmacie d'officine	60
Kognitive Entwicklung	180	Pharmacocinétique	88
Kombinationstherapie bei Erwachsenen	77	Pharmacokinetics	87
Komorbiditäten	133	Pharmakokinetik	87
Konnektivität	31	Placebo	69
Korpus-Kallosotomie	173	Plötzlicher unerwarteter Tod bei Epilepsie	125
<b>Langsame kortikale Potenziale</b>	25	Potentiels corticaux lents	25
Language system	31	Prächirurgische Abklärung	168
Large scale networks	31	Prädiktion	4
« large scale » Netzwerke	31	Präklinisch	87
Läsionektomie	186	Préclinique	88
Lesionectomy	186	Pre-clinical	87
Lésionnectomie	187	Prediction	4
<b>Medication adherence</b>	53	Prédiction	4
Medikamentöse Behandlung	10	Presurgical evaluation	168
Mode d'action	88	Prognose	191
Mode of action	4, 87	Prognosis	191
Mort subite et inexpliquée du patient épileptique	125	Pronostic	191
Mortalität	153	Protéine 2A de la vésicule synaptique	78
Mortalité	128		
Mortality	153		
Mortality in epilepsy	128		

<b>Recherche</b>	88	<b>Vagusnervstimulation</b>	4
Refractory epilepsy	25, 173	Vagus nerve stimulation	4
Refraktäre Epilepsie	173		
Research	87	<b>Wirkmechanismus</b>	87
Réseaux « large scale »	32	Wirkungsmechanismen	4
Résistance au traitement	25		
		<b>Zentro-medianer Nukleus</b>	20
<b>Saise</b>	125		
Santé	133, 145		
Seizure(s)	124, 145		
Selective amygdala-hippocampectomy	173		
Selektive Amygdala-Hippokampektomie	173		
Setting thérapeutique	69		
Slow cortical potentials	25		
Somatic	133		
Somatiques	133		
Somatische	133		
Sprachsystem	31		
Status epilepticus	153		
Status epilepticus convulsivus	153		
Sterblichkeit	128		
Stimulation cérébrale profonde	20		
Stimulation « closed-loop »	20		
Stimulation du nerf vague	4		
Stimulation transcrânienne	32		
Stimulation transcrânienne à courant continu	10		
Substitution des génériques	60		
SUDEP	124, 128		
Synaptisches Vesikelprotein 2A	77		
Système de langage	32		
<b>Taxonomie</b>	52		
Taxonomy	53		
tDCS	10		
Temporal lobe tumors	186		
Temporallappentumore	186		
Therapeutic setting	69		
Therapeutisches Setting	69		
Thérapie combinée chez l'adulte	78		
Therapieresistenz	25		
Tiefe Hirnstimulation	20		
Todesursachen	125		
Traitement médicamenteux	10		
Transcranial direct-current stimulation	10		
Transcranial stimulation	31		
Transkranielle Gleichstromstimulation	10		
Transkranielle Stimulation	31		
Tumeurs cérébrales glioneurales	180		
Tumeurs du lobe temporal	187		
Tumeurs pédiatriques du système nerveux	187		

Das Original

# Lamotrigin Lamictal®

Die bewährte Therapie bei Epilepsie\*<sup>1,2</sup>

\* Zur Behandlung von partieller Epilepsie mit oder ohne sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle und von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen.

- Monotherapie oder Zusatztherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.
- Zusatztherapie bei Kindern von 2-12 Jahren. Nicht als initiale Monotherapie.



Weiterhin  
nur 10%  
Selbstbehalt  
für Patienten<sup>3</sup>

**Lamictal®. W:** Lamotrigin. **I:** Epilepsie (partielle und generalisierte tonisch-klonische Anfälle), als Monotherapie ab 12 Jahren, als Add-on-Therapie ab 2 Jahren. **D:** Monotherapie: Übliche Erhaltungsdosis: 100-200 mg/Tag in 1-2 Dosen. **Add-on-Therapie:** Übliche Erhaltungsdosis: Erwachsene und Jugendliche ab 12 J.: 100-400 mg/Tag je nach Begleitmedikation; Kinder von 2-12 J.: 1-15 mg/kg/Tag je nach Begleitmedikation. Details wie Eindosierungsschemata, Dosisanpassung bei mässiger bis schwerer Leberinsuffizienz und bei Änderungen der Begleitmedikation: siehe Fachinformation. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber einem der Inhaltsstoffe, schwere Niereninsuffizienz. **W/V:** Vorsicht bei leichter bis mässiger Niereninsuffizienz. (Dosisabhängiges) Risiko schwerer Hautreaktionen: alle Patienten mit Hautausschlag umgehend untersuchen und Lamictal® sofort absetzen, sofern Kausalzusammenhang nicht sicher ausschliessbar. Risiko eines Überempfindlichkeitsyndroms (u.a. Kontrolle der Leberfunktionsparameter). Risiko einer aseptischen Meningitis. Rebound-Anfälle bei plötzlichem Absetzen von Lamictal®. Erhöhtes Risiko für Suizidalität. **IA:** Glukuronidierung-induzierende Medikamente (z.B. Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Phenobarbital, Rifampicin, gewisse HIV-Medikamente, Ethinylestradiol/Levonorgestrel) verkürzen Eliminationshalbwertszeit von Lamictal®. Glukuronidierung-inhibierende Medikamente (z.B. Valproat) verlängern diese. Lamotrigin hemmt die renale tubuläre Sekretion über OCT2-Proteine. Wirkung von Lamotrigin auf die Pharmakokinetik hormonaler Kontrazeptiva: Eine verminderte Wirksamkeit der Kontrazeptiva kann nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. **S:** Lamictal® soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich (tiefst mögliche therapeutische Dosis verwenden). Die physiologischen Veränderungen während der Schwangerschaft können Lamotriginspiegel und/oder Wirkung

beeinflussen. **UW:** *Sehr häufig:* Exanthem, Schwindel, Kopfschmerzen, Ataxie, Schläfrigkeit, Diplopie, Verschwommensehen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Müdigkeit. *Häufig:* Aggressivität, Reizbarkeit, Schlaflosigkeit, Tremor, Nystagmus. *Selten oder sehr selten:* u.a. Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Lupus-ähnliche Reaktionen, Alopezie, aseptische Meningitis, Leberversagen, Angioödem, Überempfindlichkeitsyndrom, hämatologische Auffälligkeiten (u.a. aplastische Anämie), Halluzinationen, Alpträume, Bewegungsstörungen, extrapyramidale Effekte, Zunahme der Anfallshäufigkeit. **P:** Tabletten zu 2 mg, 30 Stk. Tabletten zu 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 56 Stk. **AK:** B. **Stand der Information:** Oktober 2016. GlaxoSmithKline AG. Ausführliche Angaben finden Sie unter [www.swissmedinfo.ch](http://www.swissmedinfo.ch). Unerwünschte Arzneimittelwirkungen melden Sie bitte unter [pv.swiss@gsk.com](mailto:pv.swiss@gsk.com).

#### Referenzen:

1. Marson AG et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 1000-1015.
2. Fachinformation Lamictal®, [www.swissmedinfo.ch](http://www.swissmedinfo.ch)
3. [www.spezialistaetenliste.ch](http://www.spezialistaetenliste.ch), 01.02.2017; Der reguläre Selbstbehalt von 10% ist für alle GSK-Medikamente gewährleistet.



GlaxoSmithKline AG, Talstrasse 3--5, CH-3053 Münchenbuchsee, [www.glaxosmithkline.ch](http://www.glaxosmithkline.ch)

# Raus aus der Wartezone mit therapeutischer Dosis ab Tag 1



BRIVIACT® ist als Zusatztherapie bei der Behandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen Epilepsie-Patienten indiziert.

## Tag 1

- Therapeutische Dosis ab Tag 1<sup>1</sup>
- Ohne Aufdosierung<sup>1</sup>

## Vertrauen

- Starke Wirksamkeit<sup>1</sup>
- Gute Verträglichkeit<sup>1</sup>
- Wirkmechanismus SV2A<sup>1</sup>

## Unkompliziert

- Verschiedene Darreichungsformen<sup>1</sup>
- Einfache 1:1 Umstellung<sup>1</sup>
- Geringes Interaktionspotential<sup>1</sup>

Referenzen: 1. BRIVIACT® Fachinformationen Stand Mai 2016. Detaillierte Informationen siehe [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch).

**Brivact®-Filmtabletten, -Lösung zum Einnehmen und -Injektionslösung.** Brivaracetam I: Zusatztherapie bei der Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen Epilepsie-Patienten. **D:** Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 50 mg/Tag. Basierend auf der ärztlichen Beurteilung kann auch mit 100 mg/Tag begonnen werden. Die Tagesdosis wird aufgeteilt in zwei gleiche Dosen. Je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit kann die Dosis im Dosierungsbereich von 50 mg/Tag bis 200 mg/Tag angepasst werden. Lösung zum Einnehmen: Die Lösung zum Einnehmen muss vor der Einnahme nicht verdünnt werden. Injektionslösung: Es liegen keine Erfahrungswerte für die zweimal tägliche intravenöse Verabreichung von Brivaracetam über einen Zeitraum von mehr als 4 Tagen vor. Intravenöser Bolus: Brivaracetam kann unverdünnt als intravenöser Bolus verabreicht werden. Intravenöse Infusion: Brivaracetam kann mit einer verträglichen Infusionslösung verdünnt und als 15-minütige intravenöse Infusion verabreicht werden. Brivaracetam kann anfänglich intravenös oder oral verabreicht werden. Bei einem Wechsel der Verabreichungsform von oral zu intravenös oder umgekehrt sollte die gesamte Tagesdosis sowie die Häufigkeit der Verabreichung beibehalten werden. Bei Patienten mit mild eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Patienten mit moderat oder schwer eingeschränkter Nierenfunktion sollen nicht mit Brivaracetam behandelt werden. Bei Patienten mit Lebererkrankungen ist eine Anfangsdosis von 50 mg/Tag zu bevorzugen. Eine maximale Tagesdosis von 150 mg, die in zwei gleich grossen Dosen verabreicht wird, wird bei Leberfunktionsstörung in allen Stadien empfohlen. Die klinische Erfahrung mit Brivaracetam in älteren Patienten  $\geq 65$  Jahre ist limitiert. Eine Erstbehandlung von älteren Patienten  $\geq 75$  Jahre sollte nicht erfolgen. **Absetzen der Behandlung:** Im Fall eines Abbruchs der Behandlung sollte Brivaracetam in wöchentlichen Schritten von 50 mg/Tag ausgeschlichen werden. Nach 50 mg/Tag über eine Woche sollte eine weitere Woche mit 20 mg/Tag folgen, ehe gänzlich sistiert wird. **KI:** Hypersensitivität gegenüber Brivaracetam bzw. verwandten Substanzen oder einem der Hilfsstoffe. **VM: Suizidale Gedanken und Verhaltensweisen:** Bei Patienten, die mit Antiepileptika behandelt werden, einschliesslich Brivaracetam, wurde von suizidalen Gedanken und suizidalem Verhalten bei verschiedenen Indikationen berichtet. Die Patienten (und deren Betreuer) sind darauf hinzuweisen, beim Auftreten suizidaler Gedanken oder Verhaltensweisen sofort ärztlichen Rat zu suchen. **Laktoseintoleranz:** Jede Filmtablette mit 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg und 100 mg Brivaracetam enthält entsprechend 88, 94, 189, 283 bzw. 377 mg Laktose. Patienten mit seltener erblicher Galaktose-Intoleranz, Lapp-Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten die Filmtabletten nicht einnehmen. Die Lösung zum Einnehmen enthält Methylparahydroxybenzoesäure (E218), was eine allergische Reaktion (ggf. auch zeitverzögert) auslösen kann. Da ihre Zusammensetzung auch Sorbitol enthält, ist die orale Lösung für Patienten mit Fruktoseintoleranz ungeeignet. Jeder ml der Lösung zum Einnehmen enthält 1,16 mg Natrium, was in Patienten, die auf einer natriumarmen Diät sind, berücksichtigt werden sollte. Aufgrund einer möglichen individuell unterschiedlichen Empfindlichkeit können bei einigen Patienten zu Behandlungsbeginn oder nach einer Dosissteigerung Somnolenz, Schwindel und andere zentralnervöse Störungen auftreten. Patienten sollten nahegelegt werden, solange nicht Auto zu fahren und keine anderen potenziell gefährlichen Maschinen zu bedienen, bis sie die Auswirkung von Brivaracetam auf ihre Fähigkeit, solche Handlungen durchzuführen, kennen. Während der Schwangerschaft darf Brivaracetam nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Es ist nicht bekannt, ob Brivaracetam in die menschliche Muttermilch übergeht. Unter Berücksichtigung des Nutzens des Arzneimittels für die Mutter sollte entschieden werden, ob das Stillen und die Gabe von Brivaracetam abgebrochen wird. **IA:** Eine Einnahme von Brivaracetam mit Alkohol wird nicht empfohlen. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich, wenn Brivaracetam gleichzeitig mit anderen Antiepileptika genommen wird. Ein Wirkungsverlust oraler Kontrazeptiva nach Gabe von 200 mg Brivaracetam pro Tag kann nicht ausgeschlossen werden. Es sollten daher nicht-hormonelle Verhütungsmethoden verwendet werden. **UW:** Sehr häufig: Schwindel, Somnolenz. **Packungen:** Filmtabletten: 10 mg; 14<sup>1</sup>; 25 mg; 56<sup>1</sup>; 50 mg; 56<sup>1</sup>; 75 mg; 56<sup>1</sup> und 100 mg; 56<sup>1</sup>; Klinikpackung 100 mg; 100<sup>1</sup> Lösung zum Einnehmen (10 mg/ml); 300 ml<sup>1</sup>. Injektionslösung (50 mg/5 ml): 5 ml<sup>1</sup> (10 Durchstechflaschen). Abgabekategorie B.\*Kassenzulässig (Limitatio: Zusatztherapie bei der Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen Epilepsie-Patienten). Stand der Information: Mai 2016. Ausführliche Informationen entnehmen Sie bitte der Arzneimittelinformation der Schweiz ([www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)) Stand Mai 2016. Ein Original-Präparat von UCB-Pharma AG, 1630 Bulle, Tel. +41 58 822 31 80. © UCB-Pharma AG, all rights reserved, 2016.

 Inspired by patients.  
Driven by science.

**UCB-Pharma AG**  
Chemin de Croix Blanche 10, CH-1630 Bulle  
© 2016 All rights reserved [www.uceb.com](http://www.uceb.com)