

Präoperative Diagnostik und chirurgische Therapie von Epilepsien

Martin Kurthen, Thomas Grunwald, Hans-Jürgen Huppertz

Schweizerisches Epilepsie-Zentrum, Zürich



Quintessenz

- Für Patienten mit pharmakoresistenten fokalen Epilepsien ist die resektive kurative Epilepsiechirurgie dann die Therapie der Wahl, wenn eine vorgängige präoperative Diagnostik das epileptogene Areal eingrenzen und zugleich zeigen kann, dass das Risiko unerwünschter postoperativer Folgen gering ist.
- Die aufwendige präoperative Epilepsiediagnostik wird in spezialisierten Zentren durchgeführt. Sie umfasst u. a. die Anfallsaufzeichnung mittels Video-EEG-Langzeitmonitoring, die strukturelle Bildgebung mit hochauflösendem MRT und eine neuropsychologische Evaluation. Wenn erforderlich kommen ergänzende Verfahren der funktionellen Bildgebung und eine invasive Anfallsaufzeichnung über chronisch implantierte intrakranielle Elektroden zur Anwendung.
- Zur epilepsiechirurgischen Behandlung steht eine Reihe standardisierter Resektionsverfahren zur Verfügung. Die Chance auf postoperative Anfallsfreiheit liegt bei rund 60% bei einem Komplikationsrisiko von 3 bis 5%.

Summary

Preoperative diagnostics and surgical treatment of epilepsy

- *Resective curative epilepsy surgery is the treatment of choice in patients with drug-resistant focal epilepsy, provided that presurgical evaluation demonstrates a circumscribed epileptogenic area and a low risk of unwanted sequelae after surgery.*
- *Expensive presurgical evaluation is performed in specialised epilepsy surgery centres. It comprises inter alia seizure recording by video-EEG long-term monitoring, structural imaging with high resolution MRT and neuropsychological evaluation. If necessary, supplementary functional imaging procedures and invasive seizure recording via chronically implanted intracranial electrodes are employed.*
- *For treatment a number of standardised surgical procedures are available. The rate of postsurgical freedom from seizures is some 60% and the risk of complications approx. 3–5%.*

Einführung

Mit einer Prävalenz von 0,5 bis 1% ist die Epilepsie eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. Epilepsien sind chronische Leiden, die durch wiederholte und dabei unvorhersehbare epileptische Anfälle gekennzeichnet sind. Epileptische Anfälle sind episodische Befindens- und/oder Verhaltensstörungen mit dem Korrelat einer kurzzeitig abnorm hohen Synchronität bioelektrischer Aktivität in grossen Nervenzellverbänden des Gehirns. Den idiopathischen Epilepsien liegt eine anlagebedingte verstärkte Nei-

gung zu epileptischen Anfällen zugrunde, während bei symptomatischen Epilepsien die Anfälle Ausdruck einer Hirnerkrankung (Missbildung, Entzündung, Tumor, Gefässmissbildung, Trauma) sind. Die meisten idiopathischen Epilepsien sind «generalisiert», d. h. die hypersynchrone Hirnaktivität betrifft unmittelbar das ganze Gehirn. Demgegenüber sind symptomatische Epilepsien meist «fokal» in dem Sinne, dass die Anfälle einen herdförmig umschriebenen Ursprungsort im Gehirn aufweisen, typischerweise im Bereich der meist ebenfalls fokalen Läsion. Als «kryptogen» werden Epilepsien mit dem klinischen Erscheinungsbild symptomatischer Epilepsien, jedoch ohne Nachweis einer zugrundeliegenden Läsion bezeichnet. Für alle Epilepsieformen gilt, dass nicht nur das gesundheitliche Handicap durch die Anfälle selbst, sondern auch die sozialen Folgen des Anfallsleidens wie berufliche Einschränkungen, Fahruntauglichkeit, sozialer Rückzug und die häufige psychiatrische Komorbidität (insbesondere depressive Störungen) die Lebensqualität der Betroffenen zum Teil beträchtlich mindern.

Die moderne antikonvulsive Pharmakotherapie führt heute bei 60–80% der Patienten zu einer zufriedenstellenden Anfallskontrolle bei fehlenden oder tolerablen Nebenwirkungen der Medikation. Lässt sich ein solcher Erfolg nicht erzielen, spricht man von «Pharmakoresistenz», umgangssprachlich auch von «Therapieresistenz» bzw. von «schwer behandelbaren Epilepsien». Sobald eine Pharmakoresistenz erwiesen ist, sollte die Frage nach der Indikation einer kurativen chirurgischen Therapie gestellt werden. Dabei steht die operative Behandlung nicht als ultima ratio am Ende von Jahre oder gar Jahrzehnte währenden medikamentösen Therapie- wechseln. Die Epilepsiechirurgie stellt heute eine wohletablierte, hochwertige Behandlungsform dar, die frühzeitig im Krankheitsverlauf erwogen werden sollte. Der weltweit einstimmig berichtete gute Erfolg dieser Behandlung ist mittlerweile auch in einer randomisierten Studie belegt worden [1]. Eine Therapieresistenz, die Anlass zur Erwägung einer operativen Therapie geben sollte, wird heute konstatiert, wenn zwei Pharmakotherapien der ersten Wahl (zwei Monotherapien oder eine Mono- und eine Kombinationstherapie) in ad-

äquater Dosierung und über einen angemessenen Zeitraum erfolglos geblieben sind. Die Chance, durch eine weitere medikamentöse Therapie anfallsfrei zu werden, liegt für den Patienten dann nur noch bei rund 10%. Die Chance auf Anfallsfreiheit kann durch die chirurgische Behandlung hingegen über 70% betragen (s.u.)!

Gemäss der oben erwähnten Einteilung der Epilepsien kommt die chirurgische Therapie fast ausschliesslich für Patienten mit fokalen symptomatischen oder kryptogenen Epilepsien in Betracht. Ziel der Therapie ist die Resektion des «epileptogenen Areals», also derjenigen Hirnregion, deren Entfernung notwendig und hinreichend ist, um eine dauerhafte Anfallsfreiheit zu erzielen. Somit ist diese Behandlung nur möglich, wenn bei einem betroffenen Patienten (1) ein umschriebenes epileptogenes Areal präzise einzugrenzen ist, und die Resektion dieses Areals (2)

voraussichtlich nicht zu zusätzlichen alltagsrelevanten Funktionseinbussen führen wird. Die Gesamtheit der Untersuchungen, welche die Erfüllung dieser Voraussetzungen zeigen sollen, wird «prächirurgische Epilepsiediagnostik» genannt [2, 3]. Diese sehr aufwendige Diagnostik sollte nur an epilepsiechirurgischen Zentren durchgeführt werden.

Prächirurgische Epilepsiediagnostik

Kandidatenselektion und ambulante Diagnostik

Welchen Patienten sollte nun eine prächirurgische Epilepsiediagnostik empfohlen werden? Voraussetzung ist die o.g. relative Pharmakoresistenz, d.h. das Nichtansprechen auf mindestens zwei medikamentöse Behandlungen der ersten Wahl sowie das Vorliegen einer fokalen Epilepsie. Der blosse Verdacht auf eine multifokale Epilepsie sollte nicht primär zum Ausschluss des Patienten von der Diagnostik führen. Auch eine Alters Einschränkung besteht nicht. Bei Säuglingen und Kleinkindern im ersten Lebensjahr jedoch sowie bei älteren Personen (>75. Lebensjahr) ist die Indikation zur Epilepsiechirurgie wegen der erhöhten allgemeinen Komplikationsrisiken besonders kritisch zu stellen.

Schon im Rahmen der ambulanten Epilepsiediagnostik kann eine Arbeitshypothese zur Lage des epileptogenen Areals erstellt werden. Die hierzu erforderlichen Untersuchungen sind nicht spezifisch «prächirurgisch», sondern dienen dazu, die jeweils vorliegende Epilepsie syndromatisch einzuordnen und insofern besser zu verstehen. Es sind dies die topodiagnostisch orientierte *Anfallsanamnese*, das *interiktale EEG* und das hochauflösende *MRT* des Gehirns.

Anfallsanamnese:


Hier steht die Erhebung der Anfallssemiologie, also der erlebbaren und/oder beobachtbaren Anfallszeichen, im Vordergrund. Aufgrund der topographischen Organisation des Grosshirns führt ein fokaler Anfall zu einer kurzen Funktionsstörung im betroffenen Hirnareal und somit zu einem topospezifisch veränderten Erleben und/oder Verhalten. Besonders anschaulich ist dies bei Anfällen in primär motorischen oder sensorischen Arealen (fokale Myoklonien gemäss dem motorischen Homunkulus, fokale somatosensible Phänomene, Veränderungen des Sehens oder Hörens usw.). Auch fokale Anfälle in anderen Hirnarealen können aber spezifische Symptome erzeugen, die dann einen Rückschluss auf das im Anfall alterierte Hirnareal («symptomogene Zone») erlauben: Sprachstörungen bei Anfällen in Sprachzentren, orolimentäre Automatismen bei Anfällen in temporalen limbischen Arealen, bilaterale Haltungsschablonen bei Anfällen im mittelliniennahen prämotorischen Kortex usw. (Tab. 1 .

Tabelle 1. Beispiele für lokalisierende Elemente der Anfallssemiologie.

Initiale Anfallszeichen	Wahrscheinlich involviertes Hirnareal
Epigastrische Aura	Hippokampus
Olfaktorische Aura	Uncus
Angst	Amygdala oder frontomedianer Kortex
Orolimentäre Automatismen	Mesialer Temporallappen
Auditive Auren	G. temporalis superior (posterior)
Fokale unilaterale Klioni	G. praecentralis
Fokale unilaterale somatosensible Phänomene	G. postcentralis
Elementare visuelle Pseudohalluzinationen	Okzipitaler visueller Kortex
Lachen	Hypothalamus
Schwindel, Liftgefühl	Inferiorer parietaler Kortex
Affektiv gefärbte Hypermotorik	Zingulärer Kortex

Es besteht keine eindeutige Zuordnung von Anfallszeichen und Hirnregionen. Dennoch erlaubt die genaue Erhebung vor allem der initialen Anfallszeichen eine erste Hypothese zum Areal des Anfallsursprungs. Semiologische Elemente, die erst im Verlauf des Anfalls hinzutreten, verweisen eher auf das zerebrale Ausbreitungsgebiet des Anfalls.

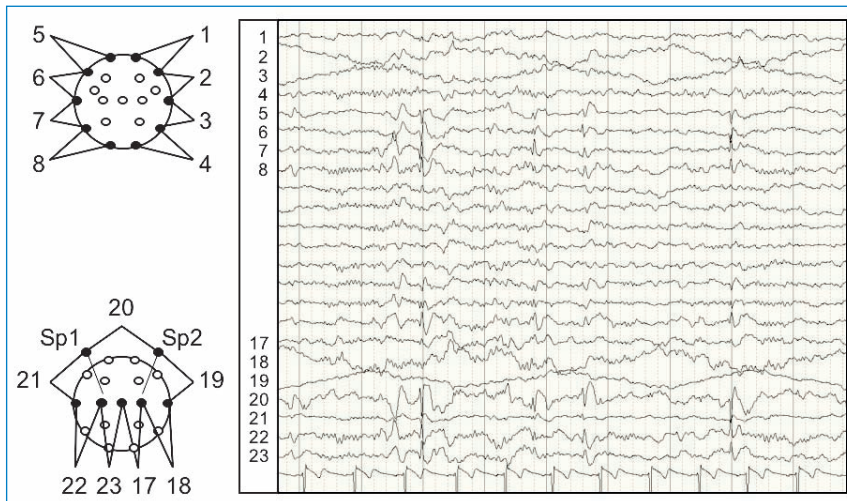
Tabelle 2. Typische Befunde bei dem Syndrom der Mesialen Temporallappenepilepsie (MTLE).

Untersuchungsverfahren	Typischer Befund bei MTLE
Anfallsanamnese (Semiologie)	Mesiotemporale Semiologie, u.a.: frühe orolimentäre Automatismen, Verharren und starrer Blick, dystone Haltung des kontralateralen Armes
MRT	Hippokampusklerose (Volumenminderung, Signalanhebung in T2-gewichteten und FLAIR-Sequenzen, entdifferenziertes Oberflächenrelief, Verlust der Binnenstruktur)
Interiktales EEG	Epilepsietypische Potentiale mesiotemporal bzw. anterior temporal
Iktales EEG	Rhythmische rund 5–9/sec.-Aktivität mesiotemporal bzw. anterior temporal
Neuropsychologie	Materialspezifische Defizite (links: verbal, rechts: nonverbal) im episodischen Gedächtnis
PET	Temporale Hypometabolismus
SPECT	Temporale Hypo-(interiktal-) bzw. Hyper-(iktal-)Perfusion

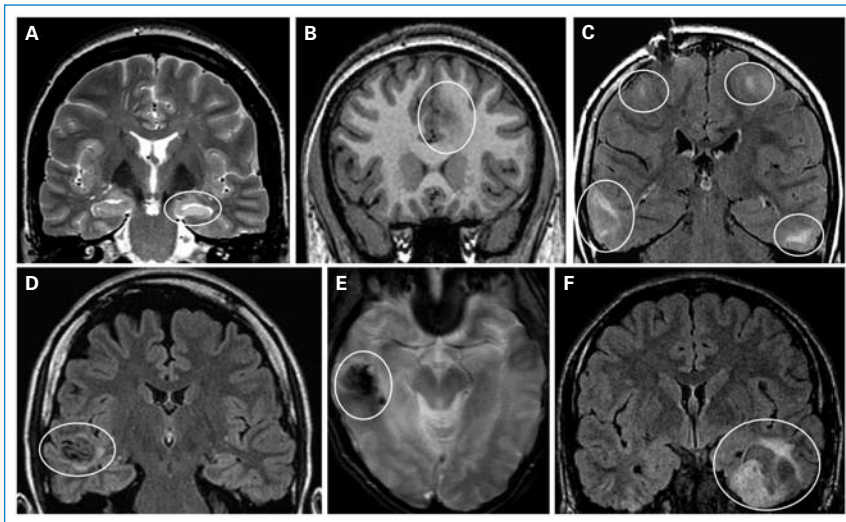
Zur Diagnose dieses Syndroms sind die Anfallssemiologie, der interiktale und ggf. iktale EEG-Befund und der MRT-Befund von entscheidender Relevanz. Die frühzeitige Diagnosestellung ist für die Behandlungsplanung und die Patientenaufklärung von grosser Bedeutung, da die MTLE einerseits oft pharmakotherapieresistent verläuft, andererseits aber bei klar unilateraler Erkrankung mit einer hohen Quote postoperativer Anfallsfreiheit nach selektiver Amygdalahippokampektomie einhergeht (>70%).

Interiktale EEG:

Auch die Lokalisation und Verteilung epilepsietypischer Potentiale im EEG («irritatives Areal») kann die Lage des epileptogenen Areals anzeigen. Allerdings ist das irritative Areal oft ausgedehnter als das epileptogene Areal, und es sind multifokale epilepsietypische Potentiale auch bei

**Abbildung 1**

Interiktale Spikes links temporal im Standard-EEG bei einer Patientin mit Temporallappenepilepsie. Oben: bipolare Längsreihen (Fp2 – F8, F8 – T4, T4 – T6, T6 – O2, Fp1 – F7, F7 – T3, T3 – T5, T5 – O1), unten: bipolare Ringschaltung (Cz – C4, C4 – T4, T4 – rechte Sphenoidalelektrode, rechte – linke Sphenoidalelektrode, linke Sphenoidalelektrode – T3, T3 – C3, C3 – Cz).

**Abbildung 2**

MRI-Beispiele von typischen epileptogenen Läsionen:

- A) Hippocampussklerose mit den charakteristischen kernspintomographischen Merkmalen Atrophie und konsekutive Erweiterung des Temporalhorns, Signalhyperintensität in T2- bzw. FLAIR-gewichteten MR-Sequenzen, Verlust der Binnenstruktur / Laminierung des Hippocampus sowie Verlust der Interdigitations des Hippocampuskopfes;
 B) Fokale kortikale Dysplasie mit abnormer Gyrierung, Verbreiterung des Kortexbandes und unscharfer Mark-Rinden-Grenze im linken Gyrus cinguli;
 C) Tuberöse Sklerose mit mehreren kortikalen, in der FLAIR-Sequenz hyperintensiven Tubera;
 D) Kavernom im rechten Temporallappen in Form einer umschriebenen, lobulierten Läsion ohne raumfordernden Effekt oder Ödem, aber mit deutlicher, z.T. über die Läsion hinausgehender Signalauslöschung in der T2*-gewichteten Sequenz;
 E) aufgrund des Hämorrhagierandsaums;
 F) Gangliogliom in Form einer (typischerweise) temporal lokalisierten, kortexbasierten, partiell zystischen, raumfordernden und normalerweise nur sehr langsam wachsenden Läsion mit leichter bis mässiger Hyperintensität der soliden Tumoranteile in der hier gezeigten FLAIR-Sequenz.

einer bezüglich des Anfallsursprungs monofokalen Epilepsie möglich. Bei der operativ besonders erfolgreich behandelbaren Mesialen Temporallappenepilepsie (MTLE [Tab. 2 [☞](#)]) finden sich typischerweise monofokale temporal anteriore bzw. mesiale epilepsietypische Potentiale (Abb. 1 [☞](#)).

Hochauflösendes MRT:

Häufig finden sich bei fokalen therapieresistenten Epilepsien gutartige Missbildungstumoren, Kavernome oder auch subtile Aufbaustörungen der Hirnrinde, z.B. «fokale kortikale Dysplasien». Das morphologische Korrelat der MTLE hingegen ist die Hippocampussklerose (Abb. 2 [☞](#)). Zur Detektion und präzisen Darstellung dieser Läsionen sind MR-Aufnahmen nach aufwendigen Untersuchungsprotokollen, idealerweise an einem 3-Tesla-MR-Gerät, durchzuführen (Abbildung 3 [☞](#) gibt eine eigene Empfehlung für ein solches Untersuchungsprotokoll wieder) [4]. Das Minimalprogramm für eine MRI-Untersuchung bei Epilepsiepatienten, inklusive einer ergänzenden T1-gewichteten kontrastmittelverstärkten Sequenz, erfordert nicht mehr als 30 Minuten Messzeit. Angesichts der möglichen Bedeutung eines positiven Befundes für die weiteren therapeutischen und insbesondere epilepsiechirurgischen Optionen bei dem untersuchten Patienten erscheint dieser Aufwand gerechtfertigt. Die Befundung muss durch einen in der prächirurgischen Diagnostik erfahrenen Arzt erfolgen, der über die epileptologische Hypothese zur Lage des epileptogenen Areals informiert ist [5]. Zu beachten ist, dass Läsion und epileptogenes Areal meist nicht genau deckungsgleich sind, so dass eine einfache Läsionektomie oft nicht zu Anfallsfreiheit führt. Zur Eingrenzung des epileptogenen Areals sind auch bei Nachweis einer umschriebenen mutmasslich epileptogenen Läsion weitere Untersuchungen erforderlich, insbesondere die Anfallsregistrierung im Video-EEG (s.u.). Verweisen Anfallssemiologie, interiktale EEG und MRT auf ein und dasselbe Hirnareal, so ergibt dies eine Arbeitshypothese zur Lage des epileptogenen Areals als Grundlage der weiterführenden stationären prächirurgischen Diagnostik. Auch bei zunächst divergenten Befunden sollte aber diese weitere Diagnostik erfolgen, es zeichnet sich dann lediglich ein aufwendigeres Prozedere (und möglicherweise eine geringere Chance auf Anfallsfreiheit nach einer resektiven Behandlung) ab. Auch bei gänzlicher Abwesenheit einer MR-tomographisch erkennbaren Läsion kann eine weiterführende Diagnostik und operative Behandlung erfolgreich sein.

Stationäre prächirurgische Diagnostik**Nichtinvasive Diagnostik:**

Um die Arbeitshypothese zur Lokalisation des epileptogenen Areals zu belegen, ist die Auf-

MRI-Protokoll für die Untersuchung von Epilepsiepatienten

(modifiziert nach: Serles W, et al.: Richtlinien für ein standardisiertes MRT-Protokoll für Patienten mit epileptischen Anfällen in Österreich. Mitteilungen der Österreichischen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie 2003; 3 (1), 2-13; <http://www.kup.at/ilae>)

TECHNISCHE VORAUSSETZUNG

MRI-Gerät mit einer Feldstärke von mindestens 1,5 Tesla, vorzugsweise 3 Tesla

MINIMALER UNTERSUCHUNGSUMFANG

- **T1-gewichteter 3D-Volumendatensatz**, in allen Ebenen rekonstruierbar, mit der für das Gerät höchstmöglichen Auflösung (1 – 1,5 mm), möglichst isotrope Voxel; Standarduntersuchung für beste strukturelle Darstellung (hoher Grau-Weiß-Kontrast, gute Darstellung von Kortex und heterotoper grauer Substanz, lückenlose Aufnahme, Überblick über das gesamte Gehirn, in allen Ebenen rekonstruierbar, hilfreich für Einstellung der Angulierung in den folgenden Sequenzen, erlaubt Beurteilung der Mittellinienstrukturen, Ausgangsbasis für viele MRI-Postprocessingverfahren)
- **transversale FLAIR-Sequenz** (= fluid attenuated inversion recovery) mit einer Schichtdicke von ≤ 5 mm, je nach klinischem Verdacht (d.h. temporale oder extratemporale Epilepsie) entweder in temporalen Angulierung entlang der langen Achse des Hippokampus oder in Angulierung entlang der Commissura anterior und posterior (AC-PC-Linie); Leitsequenz zur Aufdeckung von Signalveränderungen (stark T2-gewichtet, aber Unterdrückung des sonst hohen Liquorsignals, vorteilhaft bei gering ausgeprägten Veränderungen in der Nähe zum Liquorraum, jedoch hohe Anfälligkeit für Artefakte und falsch-positive Befunde)
- **coronare FLAIR-Sequenz**, vorzugsweise in temporalen Angulierung senkrecht zur langen Achse des Hippokampus mit einer Schichtdicke von ≤ 5 mm; Leitsequenz zur Aufdeckung von Signalveränderungen (s.o.)
- **coronare T2-gewichtete Sequenz** (z.B. FSE = fast spin echo, oder TSE = turbo spin echo) vorzugsweise in temporalen Angulierung senkrecht zur langen Achse des Hippokampus mit einer Schichtdicke von ≤ 3 mm; Sequenz zur Bestätigung von Befunden in den FLAIR-Aufnahmen (gute Darstellung gliotischer Veränderungen, Kontrast stark abhängig vom Myelinisierungsgrad der weißen Substanz, Quantifizierung durch T2-Relaxometrie möglich)
- **transversale T2*-Sequenz** (GRE = gradient recalled echo) in AC-PC-Angulierung mit einer Schichtdicke von ≤ 5 mm; sehr sensitive Sequenz zum Nachweis von Blutabbauprodukten und Verkalkungen

ZUSÄTZLICHE BZW. MODIFIZIERTE SEQUENZEN (z.B. im Rahmen der prächirurgischen Diagnostik)


- **T1-gewichtete Kontrastmittelverstärkte Sequenz**, empfohlen bei Verdacht auf Tumor oder Gefäßmalformation in den vorherigen Sequenzen, gehört aber in vielen Epilepsiezentren aus praktischen Gründen (i.e., Vermeidung von Zweituntersuchungen bei fraglichen Befunden im nativen MRI) zum Standard bzw. Minimalprogramm; entweder ebenfalls als 3D-Volumendatensatz wie oben angegeben oder in mindestens 2 Ebenen (vorzugsweise transversal und coronar) mit einer Schichtdicke von ≤ 5 mm
- **transversale T2-gewichtete Sequenz** (FSE, TSE) mit einer Schichtdicke von ≤ 5 mm, je nach klinischem Verdacht entweder in AC-PC-Angulierung oder in temporalen Angulierung entlang der langen Achse des Hippokampus
- **ggf. dünnere coronare Sequenzen** als oben angegeben: z.B. 3 mm für die FLAIR- und 2 mm für die T2-Sequenz (gehören in einigen Epilepsiezentren zum Standard und ersetzen die o.g. dickeren coronaren T2- und FLAIR-Aufnahmen)
- **coronare T1-gewichtete Inversion Recovery-Sequenz** (z.B. STIR = short tau inversion recovery); Sequenz mit dem höchsten Grau-Weiß-Kontrast (hervorragende Darstellung von Kortex, heterotoper grauer Substanz und Mark-Rinden-Differenzierungsstörungen)

ERGÄNZENDE SEQUENZEN / SPEZIELLE TECHNIKEN FÜR BESONDERE FRAGESTELLUNGEN

- **MR-Angiografie**, arteriell und venös, zunächst nur bei Hinweisen auf eine stattgehabte Hirnblutung oder das Vorliegen einer Gefäßmalformation
- **Diffusions-gewichtete Sequenz (DWI = diffusion weighted image)** in transversaler Schichtung (5 mm), nur bei Verdacht auf Ödem oder Ischämie
- **Diffusion-Tensor-MRI (DTI = diffusion tensor imaging)**, zur Beurteilung der Faserverläufe in der weißen Substanz und als Basis für eine Traktographie; klinischer Nutzen in der Epileptologie derzeit offen
- **T2-gewichtete Sequenzen** (z. B. FSE oder TSE) mit **langer** Repetitions- und Echozeit (TR 3000/TE 120 ms) zur Differenzierung von grauer und weißer Substanz innerhalb der ersten zwei Lebensjahre

Abbildung 3

MRI-Protokoll für die Untersuchung von Epilepsiepatienten. Die unter «minimaler Untersuchungsumfang» aufgeführten Sequenzen sollten möglichst schon im Rahmen der Erstdiagnostik einer Epilepsie durchgeführt werden. Die «zusätzlichen Sequenzen» werden vor allem für die prächirurgische Epilepsiediagnostik benötigt. Zu den «ergänzenden Sequenzen» siehe die Erläuterungen in der Textbox.

zeichnung des patiententypischen Anfalls mittels simultaner EEG- und Videoaufzeichnung erforderlich. Dabei ist der Nachweis zu führen, dass ein Anfall mit patiententypischen, idealerweise topospezifischen Verhaltensänderungen von einem iktalen EEG-Muster (meist: rhythmische fokale epilepsietypische Aktivität [Abb. 4 

der jeweiligen Veränderungen genau analysiert werden kann. Wenn die Anfallsaufzeichnung die Arbeitshypothese bestätigt, kann das zu resezierende Areal bereits eingegrenzt werden. Bei noch nicht ausreichender Evidenz kann in manchen Fällen noch die funktionelle Bildgebung hilfreich sein, die ein mit dem epileptogenen Areal zumindest meist überlappendes Gebiet interiktal verminderter (und iktal vermehrter) Perfusion (SPECT) oder interiktal verminderten Stoffwechsels (PET) anzeigen kann. Lässt sich das epileptogene Areal schliesslich bestimmen, ist auch das Risiko unerwünschter postoperativer Funktionseinbussen zu klären. Es ist die Frage, ob das epileptogene Areal mit den sogenannten eloquenten Arealen, also denjenigen Hirngebieten, deren irreversible Schädigung zu dauerhaften alltagsrelevanten Einbussen wie Lähmungen, Sprach-, Wahrnehmungs- oder Gedächtnisstörungen führen, überlappt. Um dies zu beantworten, kann zunächst auf die Kenntnisse der individuellen übergreifenden topographischen Neuroanatomie zurückgegriffen werden. So wird man für die Lage des primär motorischen Areals (Gyrus praecentralis), der primär sensorischen Kortizes und auch des Broca-Areals bei fast allen Menschen von den bekannten anatomischen Zuordnungen ausgehen können. Auch andere «kognitive Knotenpunkte» des Gehirns variieren interindividuell kaum: der mesiale Temporallappen als Schlüsselareal für das episodische Gedächtnis, der frontomediane Kortex für die Handlungsplanung, -steuerung und -evaluation, der perisylvische posteriore Kortex der dominanten Hemisphäre für Lesen, Schreiben, Rechnen oder der posteriore Kortex der nichtdominanten Hemisphäre für die visuell-räumliche Kognition usw.

Allerdings führen auch diese topographischen Kenntnisse nur selten zur definitiven Ablehnung einer resektiven Behandlung (etwa im Falle des Nachweises eines epileptogenen Areals *im* primär motorischen Kortex), da viele eloquente Areale einer gewissen Plastizität unterliegen, also in Lage und Ausdehnung nicht zuletzt durch eine chronische Hirnerkrankung wie eine fokale Epilepsie verändert werden können. So können z.B. Sprachfunktionen als Folge eines linkshemisphärischen Krankheitsprozesses sogar komplett in die rechte Hirnhälfte «transferiert» werden. Aufgrund dieser Plastizität wird es oft erforderlich sein, die Lagebeziehung zwischen eloquenten Arealen und dem epileptogenen Areal individuell zu bestimmen.

Es wird hier zur Basisdiagnostik eine ausführliche, standardisierte neuropsychologische Testdiagnostik erfolgen. Durch eine differenzierte Bestimmung der Leistungen in den Bereichen Sprache, Gedächtnis, Aufmerksamkeit, visuell-räumliche Kognition usw. lassen sich epilepsieassoziierte fokale Einbussen ermitteln, die wiederum auf die betroffenen Hirnareale (das «Areal

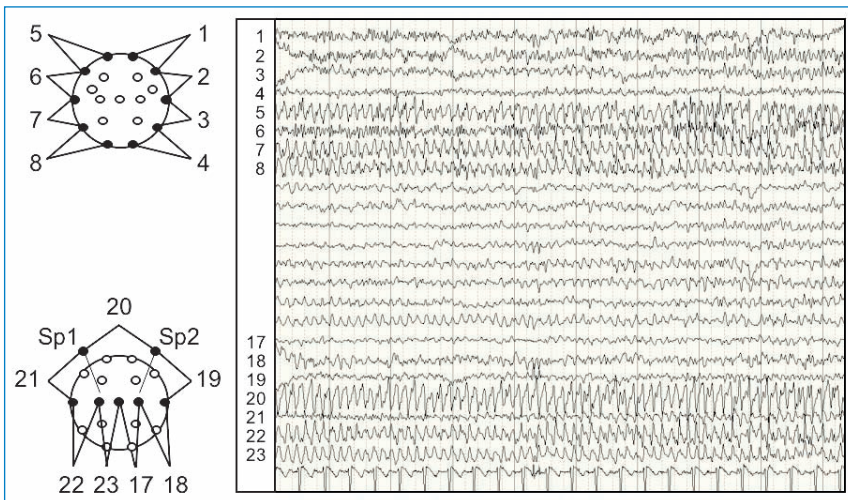


Abbildung 4


Ausschnitt eines ictalen EEGs bei einem komplex-fokalen Anfall. Die Registrierung des Anfallsereignisses erfolgte im Rahmen eines Langzeit-Monitorings bei einem Patienten mit linksseitiger Temporallappenepilepsie. Als typisches ictales EEG-Muster wird rhythmische rund 7/sec-Aktivität in den Elektroden erkennbar, welche den linken Temporallappen abgreifen. Oben: bipolare Längsreihen (Fp2 – F8, F8 – T4, T4 – T6, T6 – O2, Fp1 – F7, F7 – T3, T3 – T5, T5 – O1), unten: bipolare Ringschaltung (Cz – C4, C4 – T4, T4 – rechte Sphenoidalelektrode, rechte – linke Sphenoidalelektrode, linke Sphenoidalelektrode – T3, T3 – C3, C3 – Cz).

des funktionellen Defizits») verweisen. Daraus können sich u.U. erste Hinweise für plastische Verlagerungen eloquenter Areale ergeben, etwa wenn ein Patient mit einer epileptogenen Läsion im Broca-Areal nach testpsychologischen Kriterien keinerlei Sprachstörungen aufweist. Zur direkteren Darstellung der «kognitiven Topographie» ist mit Einschränkungen die funktionelle Kernspintomographie geeignet, in der unter selektiver kognitiver Aktivierung die beteiligten Hirnareale durch eine verstärkte Sauerstoffausschöpfung des arteriell zugeführten Blutes erkennbar werden.

Geht es hingegen «nur» um die Lateralisation einer Funktion, also ihre Zuordnung zu einer der beiden Hirnhälften, so hat sich seit Jahrzehnten der «Intrakarotidale Amobarbital-Test» (IAT oder «Wada-Test» nach dem Erstbeschreiber) bewährt. Dabei wird im Rahmen einer zerebralen Angiographie ein kurzwirksames Barbiturat in die A. carotis interna (oder einen weiter distal gelegenen Gefäßabschnitt) injiziert, welches das abhängige Hirnareal für wenige Minuten inaktiviert. Über eine kurze neuropsychologische Testung wird dann ermittelt, welche kognitive Funktionen unter diesen Bedingungen alteriert sind. Diese Verfahren – einzeln oder in Kombination – erlauben häufig schon die gewünschte Risikoabschätzung für Einbussen nach geplanten resektiven Epilepsiebehandlungen.

Invasive Diagnostik:

Wenn im Rahmen der nichtinvasiven Diagnostik das epileptogene Areal nicht präzise eingegrenzt und/oder seine Lagebeziehung zu eloquenten Arealen nicht genau bestimmt werden kann, ist

ggf. eine invasive Diagnostik mittels chronisch implantierter subduraler Elektroden oder intrazerebraler Tiefenelektroden indiziert. Bei völliger Abwesenheit struktureller Veränderungen gemäss MRT ist eine solche invasive Diagnostik ohnehin zu empfehlen. Eine Implantation setzt allerdings voraus, dass zumindest eine tragfähige Arbeitshypothese zur Lage des epileptogenen Areals besteht. Gemäss dieser Hypothese wird sodann das zu evaluierende Areal durch ein individuell bestimmtes Implantationsschema abgedeckt. Für gut zugängliche oberflächliche Areale kommen subdurale Streifen- oder Gitterelektroden zur Anwendung, die über Bohrlöcher, Schlitztrepanationen oder Kraniotomien direkt auf dem Kortex platziert werden (Abb. 5 ). Für schwer über die Kortexoberfläche abzuleitende Areale, etwa den Hippocampus, werden bevorzugt stereotaktisch implantierte intrazerebrale Tiefenelektroden verwendet. Über all diese Elektroden kann nun mit einer besseren räumlichen Auflösung, mit hohem Signal/Rausch-Verhältnis und weitgehender Artefaktfreiheit erneut eine Anfallsaufzeichnung, diesmal direkt vom Kortex, erfolgen, um das mit dem epileptogenen Areal meist weitgehend deckungsgleiche Areal des Anfallsursprungs (*ictal onset area*) zu bestimmen. Zur Abgrenzung dieser Region gegenüber elo-

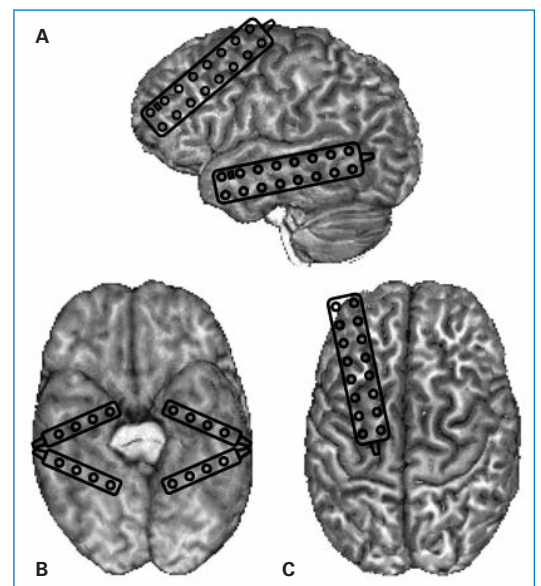


Abbildung 5

Schema für die Implantation subduraler Streifenelektroden. Die Abbildung zeigt eine 3-D-Rekonstruktion des Gehirns eines zur prächirurgischen Diagnostik zugewiesenen Patienten von (A) lateral, (B) basal und (C) oben gesehen. Bei diesem Patienten war es mit nicht-invasiven Methoden nicht möglich, eine links temporal vermutete Lokalisation des epileptogenen Areals nachzuweisen. Trotz kernspintomographischen Nachweises einer links mesio-temporalen Läsion deuteten das ictale und das interiktale Oberflächen-EEG auf einen möglichen bitemporalen und insbesondere auch unabhängigen links fronto-dorsalen Anfallsursprung. Daher wurde der invasive Nachweis eines links temporalen Anfallsursprungs erforderlich.

quenten Arealen kann dieselbe Elektrodenanordnung für eine sogenannte elektrische Hirnkartierung genutzt werden. Dabei werden mittels eines externen Stimulationsgeräts kurze, niederamplitudige elektrische Reize umschrieben und über die einzelnen Elektroden auf den Kortex übermittelt, der dadurch kurz aktiviert (motorischer Kortex) bzw. inaktiviert (z.B. Sprachzentren) wird. Dies bestätigt eine simultane Verhaltenstestung. Auf diese Weise lässt sich nach und nach eine «Hirnkarte» alltagsrelevanter Funktionen im Implantationsareal erstellen, und es können für den Operateur diejenigen Areale gekennzeichnet werden, die bei einer späteren Resektion auszusparen sind, um entsprechende Defizite zu vermeiden.

Wenn die Befunde aus all diesen Untersuchungen eine Bestimmung des epileptogenen Areals bei zugleich niedrigen bzw. vertretbaren Risiken bezüglich postoperativer Defizite ergeben, kann die Operationsindikation gestellt werden. Die Entscheidung für oder gegen eine Operation fällt der Patient dann nach eingehender Aufklärung über das individuelle Nutzen/Risiko-Profil. Da es sich bei epilepsiechirurgischen Operationen praktisch immer um elektive Eingriffe handelt, wird der Patient die Entscheidung auch vor dem Hintergrund seines individuellen Lebensentwurfs treffen. Ein Patient, für den die Anfallsfreiheit von grösster psychosozialer Bedeutung ist (wenn z.B. seine Berufsausübung davon abhängt), wird sich evtl. schon bei einem eingeschränkt positiven Ergebnis für einen Eingriff entscheiden, während ein prinzipiell vorsichtiger oder ängstlicher Mensch, der sich psychosozial besser «mit seinen Anfällen arrangieren» kann, selbst bei einem sehr positiven Abklärungsergebnis noch schwanken mag. Generell gilt, dass etwa 60% der operierten Patienten anfallsfrei werden. Komplikationen mit dauerhaften Einbussen unterschiedlichen Schweregrades treten bei etwa 3–5% der Patienten auf. Hinzu kommt ein hoher Prozentsatz von Patienten mit unerwünschten, aber vorab in Kauf genommenen Operationsfolgen, etwa homonyme Quadrantenanopsien nach oben bei Temporallappenresektionen. Zur individuellen Einschätzung der Chancen auf Anfallsfreiheit und der Risiken postoperativer Einbussen wird der behandelnde Arzt neben den Einzelergebnissen aus der Diagnostik auch das durch entsprechende Verlaufsstudien etablierte Wissen über positive und negative Prädiktoren des Operationsergebnisses berücksichtigen (s. u. zum Outcome).

Epilepsiechirurgische Verfahren

Zur resektiven chirurgischen Behandlung stehen verschiedene standardisierte Verfahren zur Verfügung (Abb. 6 [6]):

Bei läsionellen Epilepsien (Missbildungstumoren, Kavernome, Dysplasien) wird häufig eine *erwei-*

terte Läsionektomie durchgeführt, also eine Entfernung der Läsion und des unmittelbar angrenzenden, meist ausschliesslich oder zusätzlich epileptogenen Gewebes. In manchen Fällen sind das Ausmass und die Richtung der Resektionserweiterung mittels invasiver Anfallsaufzeichnungen festzulegen, dies ist z.B. häufig bei fokalen kortikalen Dysplasien erforderlich.

Eine umschriebene kortikale Resektion des epileptogenen Areals bei nichtläsionellen Patienten wird als *Topektomie* bezeichnet. Lokalisation und Ausdehnung der Topektomie werden in erster Linie anhand der invasiven Bestimmung des Anfallsursprungs festgelegt.

Erweist sich ein Grosshirnnapfen als komplett oder in weiten Teilen epileptogen, wird eine *Lobektomie* durchgeführt, sofern im Resektionsareal keine eloquenten Areale angesiedelt sind. Eine früher sehr häufig durchgeführte Variante ist die *anteriore Zweidrittelresektion des Temporallappens* bei einseitigen Temporallappenepilepsien. Mit den technischen Fortschritten in Bildgebung und elektrophysiologischer Diagnostik tritt die Bedeutung dieses Eingriffs zurück zugunsten der individuell zugeschnittenen Resektionen. Beim Syndrom der mesialen Temporallappenepilepsie (MTLE) schliesslich setzt sich zunehmend die operationstechnisch anspruchsvollere *selektive Amygdalahippokampektomie* durch, bei der unter Belassung des lateralen und basalen temporalen Neokortex lediglich Hippocampus, Amygdala und Gyrus parahippocampalis der betroffenen Seite reseziert werden (Abb. 7 [6]).

Fokale Epilepsien, die eine gesamte Hirnhälfte betreffen (etwa bei der Rasmussen-Enzephalitis oder bei monohemisphärischen perinatalen vaskulären Schädigungen), können mittels einer *funktionellen Hemisphärektomie* bzw. *Hemi-*

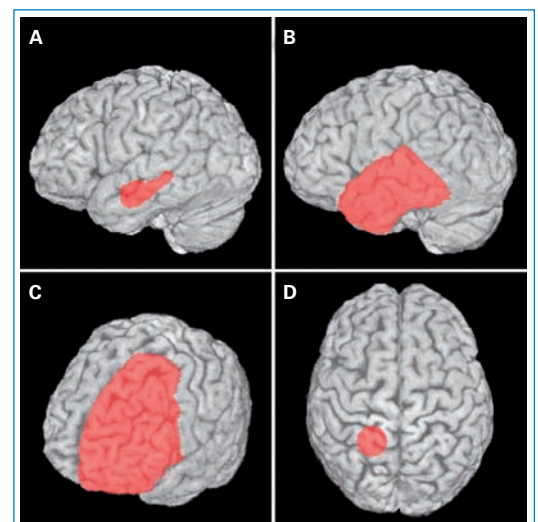


Abbildung 6

Beispiele für standardisierte epilepsiechirurgische Verfahren: A) selektive Amygdalahippokampektomie, B) anteriore Zweidrittelresektion des Temporallappens, C) Lobektomie und D) Topektomie.

sphärotomie behandelt werden. Hierbei handelt es sich um eine komplette Diskonnektion der erkrankten Hemisphäre mit nur geringer Resektion im Zugangsweg. Die Indikation zur Hemisphärotomie setzt selbstverständlich voraus, dass die erkrankte Hemisphäre keine unverzichtbaren Funktionen mehr trägt.

Als palliative Operationsverfahren sind die Kallosotomie und die multiplen subpialen Transektionen (MST) zu erwähnen. Die Durchtrennung des Corpus callosum kommt vor allem bei anderweitig inoperablen Patienten mit verletzungs-trächtigen Sturzanfällen in Frage, da ictale Stürze häufig auf eine schnelle transkallosale Anfallsausbreitung zurückgehen. Bei den MST werden in Abständen von wenigen Millimetern feine Durchtrennungen des Kortex durchgeführt, um die Anfallsausbreitung über die horizontalen kortikalen Verbindungen zu unterbinden und zugleich die funktionstragenden vertikalen Kolumnen weitgehend zu erhalten. Die MST können wegen des weitgehenden Funktionserhalts des operierten Gebiets auch in eloquenten Arealen durchgeführt werden und werden daher gerne mit Teilresektionen epileptogener Areale in solchen Regionen kombiniert.

Postoperatives Ergebnis

Anfallsergebnis:

Das primäre Ziel der epilepsiechirurgischen Behandlung ist die dauerhafte Anfallsfreiheit, die bei etwa 60% der Operierten erreicht wird. Ein grosser Anteil der nicht anfallsfreien Patienten kann zumindest mit einer Reduktion der Anfallsfrequenz rechnen. Individuell kann die Chance auf Anfallsfreiheit stark variieren, so dass eine

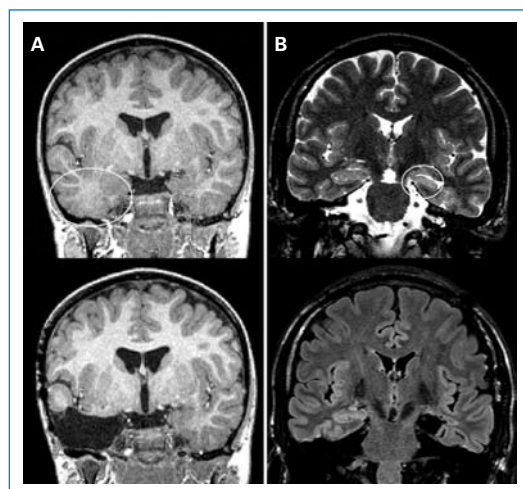


Abbildung 7

Präoperative (obere Reihe) und postoperative MRI-Aufnahmen (untere Reihe): A) anteriore Zweidrittelresektion des rechten Temporallappens bei fokaler kortikaler Dysplasie des rechten Temporallappens, B) selektive Amygdalalippokampektomie bei Hippocampussklerose links; postoperativ Anfallsfreiheit bei beiden Patienten.

genauere Kenntnis der positiven wie negativen Prädiktoren der Anfallsfreiheit wünschenswert ist. Die Outcome-Forschung der letzten Jahrzehnte hat eine Reihe solcher Vorhersageparameter ermittelt; die genauesten Erkenntnisse liegen für die am häufigsten anfallenden temporalen Resektionen vor [7]. Wichtige positive Prädiktoren sind hier: das Vorliegen einer Hippokampussklerose oder eines temporalen Missbildungstumors, eine kurze präoperative Krankheitsdauer, das präoperative Fehlen generalisierter tonisch-klonischer Anfälle, das Vorliegen nur ipsilateraler interiktaler epilepsietypischer Potentiale im EEG und generell ein Läsionsnachweis im präoperativen MRT. Negativ hingegen: präoperative Status epilepticus, höheres Patientenalter bei Operation, bilaterale interiktale Spikes im EEG, Krankheitsdauer >20 Jahre. Während die Erfolgsquoten bei extratemporalen Eingriffen früher deutlich unter denen der Temporallappenchirurgie lagen, hat hier durch die verbesserten Untersuchungstechniken und die zunehmende klinische Erfahrung eine weitgehende Angleichung stattgefunden.

Komplikationen und unerwünschte Folgen:

Komplikationen wie perioperative Entzündungen, Blutungen, Infarkte, Hirnödeme oder traumatische Schädigungen können zu nicht vollständig reversiblen Funktionseinbussen führen. Hiervon sind 3–5% der epilepsiechirurgischen Patienten betroffen, wiederum mit beträchtlichen Spannen der individuellen Risikoprofile. Die Art der Ausfälle hängt von der Lokalisation der betroffenen Areale ab: Paresen, Sensibilitätsstörungen, Sprachstörungen, Wahrnehmungsstörungen, Gedächtnisstörungen, Neglect, Handlungsantriebsstörungen u.a. – Sehr viel häufiger treten unerwünschte, aber unvermeidbare Operationsfolgen auf wie die homonyme Quadrantenanopsie nach oben (bei temporalen Resektionen) oder kosmetische Einbussen, z.B. durch Gesichtsrelieveränderung bei Atrophie des M. temporalis oder Schädigung des N. facialis-Stirnnastes. Das perioperative Sterberisiko liegt bei der resektiven Epilepsiechirurgie bei 1–5 Promille.

Neuropsychologisches Ergebnis:

Generell ist das Risiko eines schlechten neuropsychologischen Ergebnisses höher, wenn Resektionen in der Nähe kognitiv eloquenter Areale (oder auch nur in der sprachdominanten Hemisphäre) durchgeführt werden müssen. Allerdings korreliert das kognitive Ergebnis auch stark mit dem Anfallsergebnis. Von besonderer Relevanz ist das Outcome für Gedächtnisstörungen nach Temporallappenresektionen. Patienten mit Temporallappenepilepsien leiden ohnehin oft an Störungen im episodischen Gedächtnis, insbesondere wenn bei Epilepsien in der dominanten Hemisphäre das sprachlich gebundene Gedächtnis alteriert ist. Eine Resektion der Strukturen

des linksseitigen mesiotemporalen Gedächtnissystems, speziell des Hippokampus, geht häufig mit einer nochmaligen Verschlechterung dieser Leistungen einher. Auch hierfür lassen sich klinische Prädiktoren ermitteln, die in der Operationaufklärung dann berücksichtigt werden können.

Ausblick

Für die speziellen Verhältnisse in der Schweiz gilt, dass die prächirurgische Epilepsiediagnostik und Epilepsiechirurgie zunächst in der Versorgungskette tiefer verankert werden müssen, bevor über zukünftige klinische und wissenschaftliche Fortschritte in diesen Bereichen diskutiert werden kann. Die meisten Abklärungen und Behandlungen werden derzeit in den gut ausgerüsteten epilepsiechirurgischen Zentren in Zürich (Schweizerisches Epilepsie-Zentrum, Neurochirurgische Klinik USZ und Neurologische Klinik USZ) und in Genf (Universitätsspital) durchgeführt. Entscheidend für die Verbesserung der epilepsiechirurgischen Versorgung wird sein, ob zukünftig schweizweit eine gezielte ambulante Identifizierung und Zuweisung von potenziellen Operationskandidaten zu den entsprechenden Zentren gelingt. In diesem Zusammenhang wird auch die breite Aufklärung der Patienten über diese Therapieverfahren von grosser Bedeutung sein. Derzeit gelangen aufgrund mangelnder Infor-

miertheit und diagnostischer Kenntnis noch zu wenige Operationskandidaten zur prächirurgischen Diagnostik.

In der Diagnostik sind nennenswerte Fortschritte vor allem bei den bildgebenden Verfahren zu antizipieren, besonders in der EDV-gestützten Verarbeitung von MRT-Daten, die es z.B. erlaubt, subtile, aber hoch epileptogene fokale Aufbaustörungen des Kortex sichtbar zu machen [8].

Auch die Operationstechnik wird von der verstärkten intraoperativen Verwendung bildgebender Daten zunehmend profitieren, etwa im Rahmen der Anwendung der Neuronavigation und der intraoperativen MR-Bildgebung. Zudem wird die Wertigkeit neuerer invasiver Therapieverfahren wie der chronischen Tiefenhirnstimulation und der Radiochirurgie zu überprüfen sein. In der klinischen Forschung ist in den nächsten Jahren ein Fortschritt durch die laufenden Studien zum postoperativen Langzeit-Outcome zu erwarten. Aus diesen Studien werden zusätzliche Erkenntnisse zu den Prädiktoren des Langzeitergebnisses (mehr als zehn Jahre) für Patienten hervorgehen, die unter den modernen diagnostischen Voraussetzungen einer Operation zugeführt wurden [9].

Anmerkung

Das Copyright für die Abbildungen liegt bei den Autoren.

Literatur

- Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal lobe epilepsy. *N Engl J Med.* 2001;345:311–8.
- Rosenow F, Lüders HO, editors. *Presurgical assessment of the epilepsies with clinical neurophysiology and functional imaging.* Amsterdam, Boston: Elsevier; 2004.
- Lüders H, Comair YG, editors. *Epilepsy surgery, 2nd edition.* New York: Blackwell; 2001.
- Serles W, Baumgartner C, Feichtinger M, Felber S, Feucht M, Podreka I, et al. Richtlinien für ein standardisiertes MRT-Protokoll für Patienten mit epileptischen Anfällen in Österreich. *Mitteilungen der Österreichischen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie.* 2003;3:2–13.
- Von Oertzen J, Urbach H, Jungbluth S, Kurthen M, Reuber M, Fernandez G, Elger CE. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2002;73:612–3.
- Shorvon SD, Perucca E, Fish DR, Dodson WE, editors. *The treatment of epilepsy, 2nd edition.* New York: Blackwell; 2004.
- Kurthen M, Grunwald T. Prädiktoren der kurz- und langfristigen Anfallskontrolle nach resektiver Epilepsiechirurgie. *Epileptologie.* 2006;23:131–9.
- Huppertz HJ, Grimm C, Fauser S, Kassubek J, Mader I, Hochmuth A, et al. Enhanced visualization of blurred gray-white matter junctions in focal cortical dysplasia by voxel-based 3D MRI analysis. *Epilepsy Res.* 2005;67:35–50.
- Télez-Zenteno JF, Dhar R, Hernandez-Ronquillo L, Wiebe S. Long-term outcomes in epilepsy surgery: antiepileptic drugs, mortality, cognitive and psychosocial aspects. *Brain.* 2007; 130:334–45.

Korrespondenz:
Prof. Dr. Martin Kurthen
Schweizerisches
Epilepsie-Zentrum
CH-8008 Zürich
martin.kurthen@swissepi.ch