

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktorin: Prof. Dr. med. Marianne Dieterich

Die Rolle der lateralisierenden Zeichen Dystonie
und Kopfversion auf den Anfallsverlauf bei
Patienten mit einer fokalen Epilepsie

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von Margret Kilian
aus Lauingen
2013

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Herr PD Dr. Dr. med. Berend Feddersen

Mitberichterstatter: Herr PD Dr. med. Ingo Borggräfe

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter: Herr PD Dr. Dr. med.
Berend Feddersen

Dekan: Herr Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 21.02.2013

Abkürzungsverzeichnis

ECD	^{99m} Tc-ethyl cysteinate dimer
ROI	Regions of interest
EEG	Elektroencephalographie
FLASH	Fast -Low Angle –Shot
FDG	2-[¹⁸ F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose
FLE	Frontallappenepilepsie
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
GTKA	Generalisiert tonisch-klonischer Anfall
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
CT	Computertomographie
mTLE	Mesiale Temporallappenepilepsie
nTLE	Neokortikale Temporallappenepilepsie
STN	Nucleus subthalamicus
SPECT	Iktale Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
SAK	Semiologische Anfallsklassifikation
sGTKA	Sekundär generalisierter tonisch-klonischer Anfall
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie
SN	Substantia nigra
SNR	Substantia nigra pars reticulata
HFS	Hochfrequenzstimulation

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	8
1.1. Entstehung klinischer Anfallssymptomatologie.....	8
1.2. Bedeutung der Anfallssemiologie für die Lokalisation und Lateralisation der Anfallsursprungszone.....	9
1.3. Epilepsiechirurgische Diagnostik.....	10
1.4. Die Temporallappenepilepsie (TLE).....	11
1.5. Anfallsformen der Semiologischen Anfallsklassifikation	12
1.5.1. Epileptischer Anfall.....	13
1.5.2. Aura	13
1.5.3. Dialeptischer Anfall	17
1.5.4. Vegetativer Anfall	17
1.5.5. Motorischer Anfall	17
1.5.6. Gelastischer Anfall	21
1.5.7. Besondere Anfallsformen.....	21
1.5.8. Unklassifizierbarer Anfall.....	22
1.6. Lateralisierende Zeichen	22
1.7. Anfallsevolution bei Dystonie und Version.....	23
1.8. Lateralisierende Zeichen Dystonie und Version und sekundäre Generalisierung	24
1.8.1. Unilaterale Dystonie.....	24
1.8.2. Version.....	26
1.8.3. Sekundäre Generalisierung	27
2. Fragestellung	28
3. Methoden.....	30

3.1. Patientenkollektiv	30
3.1.1. Einschlusskriterien	30
3.1.2. Ätiologie	31
3.2. Anfallsevolution	32
3.3. EEG-Video-Monitoring.....	32
3.4. Bildgebende Verfahren	33
3.4.1. Computertomographie (CT)	34
3.4.2. Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT).....	34
3.4.3. Positronen-Emissions-Tomographie (PET)	35
3.4.4. Iktale Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie (SPECT)	36
3.5. Statistische Verfahren	37
4. Ergebnisse	38
4.1. Patientenkollektiv	38
4.1.1. Dystonie	39
4.1.2. Dystonie <i>und</i> Version	40
4.1.3. Version	40
4.2. Patientenkollektiv und sekundäre Generalisierungsrate.....	41
5. Diskussion.....	43
6. Zusammenfassung	49
7. Abbildungsverzeichnis	50
8. Literaturverzeichnis	71
9. Danksagung	84

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anfallsformen der Semiologischen Anfallsklassifikation (SAK)	50
Abbildung 2: Anfallskategorie und Anfallsform.....	51
Abbildung 3: Lateralisierende Anfallsphänomene, deren epileptogene Lage im Kortex, Spezifität und relative Häufigkeit.....	52
Abbildung 4: Überblick über das Patientenkollektiv	53
Abbildung 5: Überblick über alle Patientengruppen und deren Anfallszahlen mit und ohne lateralisierende Zeichen	54
Abbildung 6: Ätiologie der Epilepsie der Patienten mit iktaler Dystonie	55
Abbildung 7: Ätiologie der Epilepsie der Patienten mit iktaler Version	56
Abbildung 8: Ätiologie der Epilepsie der Patienten mit iktaler Dystonie+Version.....	57
Abbildung 9: Auraformen der Patienten mit iktaler Dystonie.....	58
Abbildung 10: Auraformen der Patienten mit iktaler Version.....	59
Abbildung 11: Auraformen der Patienten mit iktaler Dystonie+Version	60
Abbildung 12: Anfallsformen der Patienten mit iktaler Dystonie.....	61
Abbildung 13: Anfallsformen der Patienten mit iktaler Version.....	62
Abbildung 14: Anfallsformen der Patienten mit iktaler Dystonie+Version...	63
Abbildung 15: Überblick der Gesamtanfallszahlen aller Patientengruppen und den jeweiligen sekundären Generalisierungsraten	64

Abbildung 16: Vergleich der sekundären Generalisierungsrate innerhalb des Patientenkollektivs mit Dystonie.....	65
Abbildung 17: Vergleich der sekundären Generalisierungsrate innerhalb des Patientenkollektivs mit Version	66
Abbildung 18: Vergleich der sekundären Generalisierungsrate innerhalb des Patientenkollektivs mit Dystonie+Version	67
Abbildung 19: Vergleich der sekundären Generalisierungsrate bei Anfällen mit Dystonie, Dystonie+Version und Version im Anfallsverlauf	68
Abbildung 20: Überblick über Häufigkeit, Sensitivität und Spezifität der iktalen Dystonie in verschiedenen Studien	69
Abbildung 21: Überblick über Häufigkeit, Sensitivität und Spezifität der iktalen Version in verschiedenen Studien	70

1. Einleitung

1.1. Entstehung klinischer Anfallssymptomatologie

In den 30er-Jahren des 20. Jahrhunderts entdeckte der Neurologe und Psychiater Prof. Dr. med. Hans Berger, dass die Elektroenzephalographie (EEG) typische Veränderungen bei Patienten mit Epilepsie aufweist. Daraufhin wurde das EEG als wichtiges diagnostisches Mittel in der Epileptologie eingeführt, um Anfälle besser klassifizieren zu können. Somit wurde die Definition elektro-klinischer Komplexe eine wichtige Grundlage, um epileptische Syndrome zu definieren (Pfänder, 2000).

Eine genauere Definition von epileptischen Syndromen war allerdings erst durch Fortschritte in der diagnostischen Technologie, vor allem in der Bildgebung, möglich (Lüders et al. 1999).

Auf dieser Verbindung klinisch beobachtbarer epileptischer Anfälle mit EEG-Befunden basiert die derzeit gültige Fassung der Klassifikation epileptischer Anfälle der Internationalen Liga gegen Epilepsie (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1981).

Es wurde jedoch deutlich, dass nicht zwingend eine vollständige Übereinstimmung zwischen epileptischen Anfällen oder EEG-Veränderungen und epileptischen Syndromen besteht (Lüders et al. 1999).

Deshalb wurde eine rein klinische Anfallsklassifikation vorgestellt, die sich in den letzten Jahren in vielen neurologischen Kliniken und deren epilepsiechirurgischen Zentren bewährt hat (Noachtar et al. 1998b). Die Semiologische Anfallsklassifikation (SAK) ordnet Anfallssymptome den vier Kategorien Wahrnehmung, Bewusstsein, Vegetativum und Motorik zu.

Die Anfallsformen werden nach dem jeweils klinisch dominierenden Anfallssymptom eingeteilt in: Aura, dialeptischer, vegetativer und motorischer Anfall (Abbildung 1 (S.50) und Abbildung 2 (S.51)).

Lokalisierende oder zumindest lateralisierende Hinweise gehen in die klinische Anfallssymptomatologie mit ein.

Die Anfallsevolution, welche die Anfallsausbreitung reflektiert, wird durch Aneinanderreihen der verschiedenen Anfallsformen erfasst (Noachtar et al. 1998b). Bei der Klassifikation wird klar zwischen den Begriffen Symptom (epileptische Anfallsform) und epileptischem Syndrom getrennt.

Die Klassifikation von epileptischen Syndromen beruht auf den gesamten zur Verfügung stehenden Informationen: aus Anamnese, neurologischer Untersuchung, verschiedenen Anfallsformen, EEG, sowie struktureller (MRT, CT) und funktioneller Bildgebung (SPECT, PET) (Lüders et al. 1999).

In der vorliegenden Studie wurden epileptische Anfälle bei Patienten mit fokaler Epilepsie systematisch nach der SAK klassifiziert und analysiert. Mit Hilfe einer retrospektiven Datenanalyse wurde untersucht, ob der Anfallsverlauf durch das Auftreten von lateralisierenden Zeichen beeinflusst wird. Die iktale Dystonie gilt dabei als Ausdruck der epileptischen Ausbreitung in die Basalganglien und die Version ist Zeichen der Ausbreitung in das frontale Augenfeld.

1.2. Bedeutung der Anfallssemiologie für die Lokalisation und Lateralisation der Anfallsursprungszone

Es werden verschiedene Zonen des Gehirns, die bei epileptischen Anfällen involviert sein können, unterschieden.

Die epileptogene Zone ist die Kortexregion, die epileptische Anfälle generiert. Die Anfallsursprungszone ist die Region des Gehirns, in der mit invasiven Elektroden ein Anfallsursprung aufgezeichnet werden kann (Lüders und Awad, 1992).

Definiert wird das epileptische Syndrom durch die Ausdehnung und Lokalisation der epileptogenen Zone. Wenn die epileptogene Zone gut identifiziert und vollständig reseziert werden kann, ist der Erfolg einer epilepsiechirurgischen Behandlung wahrscheinlich (Awad et al. 1991; Rosenow und Lüders, 2001).

Die symptomatogene Zone ist die Hirnregion, die durch epileptische Aktivierung bestimmte klinische Symptome hervorruft. Wenn sich Anfallsursprungszone und symptomatogene Zone nicht überlappen und die epileptische Entladung nur auf die Anfallsursprungszone beschränkt bleibt, müssen nicht unbedingt klinische Symptome auftreten (Lüders und Awad, 1992; Lüders und Noachtar, 1995). Solche Anfälle werden auch subklinische Anfälle genannt. Breitet sich hingegen der Anfall auf die symptomatogene Zone aus, kann durch das Auftreten klinischer Zeichen die Ausbreitung erst erkennbar werden.

1.3. Epilepsiechirurgische Diagnostik

Die chirurgische Behandlung von pharmakoresistenten Epilepsiepatienten hat Anfallsfreiheit zum Ziel (Noachtar et al. 1998).

Der Stellenwert eines resektiven chirurgischen Vorgehens in der Epilepsitherapie hat in den letzten Jahren durch eine verbesserte Methodik der Lokisationsdiagnostik zugenommen. Die Anfallsursprungszone kann mittels EEG-Video-Monitoring, PET, SPECT und MRT lokalisiert werden. Das „Herzstück“ der Epilepsiediagnostik stellt jedoch das EEG-Video-Monitoring dar (Penry et al. 1975; Noachtar et al. 1994).

Dabei erfolgt die Aufzeichnung von habituellen Anfällen mit auf der Schädeloberfläche angebrachten Elektroden. Zur Bestimmung der Lokalisation der epileptogenen Zone bietet diese Aufzeichnung mittels EEG und Video eine hohe Verlässlichkeit.

Nach exakter Zuordnung von kortikalen EEG-Aufzeichnungen zum Video kann Kenntnis über die Lokalisation verschiedener Anfallssemiologien erlangt werden. Das Epilepsiesyndrom wird durch klinische Daten (Anamnese, Anfallssemiologie, neurologischer und psychopathologischer Befund) sowie durch Zusatzuntersuchungen (z.B. MRT, EEG) bestimmt.

Liefern die nicht-invasiven Untersuchungsmethoden übereinstimmend Hinweise für eine Lokalisation und liegt dieser Fokus außerhalb eloquenter Kortexareale (Sprache und Motorik), kann die Indikation zur epilepsiechirurgischen Behandlung gestellt werden.

Bei ca. 75% der Patienten mit TLE ist das der Fall (Winkler et al. 1999; Sperling et al. 1992; Noachtar et al. 1994). Ansonsten müssen invasive Untersuchungen mit subduralen Streifen-, Platten- oder Tiefenelektroden durchgeführt werden. Als bester Indikator und Goldstandard für die korrekte Lokalisation der epileptogenen Zone gilt die postoperative Anfallsfreiheit. Die Syndromdiagnose wird ebenfalls durch den Operationserfolg bestätigt.

Bei allen Patienten unserer Studie wurde auf Grund einer pharmakoresistenten Epilepsie ein prächirurgisches Video-EEG-Monitoring durchgeführt. Postoperative Anfallsfreiheit war kein Einschlusskriterium für die Zulassung zur Studie.

1.4. Die Temporallappenepilepsie (TLE)

Die Temporallappenepilepsie ist das am häufigsten vorkommende Epilepsiesyndrom bei Erwachsenen. Ursache sind epileptische Entladungen, die in Regionen des Temporallappens entstehen. Der mesialen TLE (mTLE) liegt vor allem eine Neurodegeneration im Hippokampus - einem Teil des limbischen Systems - mit dem neuropathologischen Befund der Hippokampussklerose zugrunde.

Bei der neokortikalen TLE hingegen ist der laterale Teil des Temporallappens betroffen und wird auch als laterale TLE bezeichnet. Ätiologisch liegen meist ein Tumor, eine Malformation oder ein Schädel-Hirn-Traumata zugrunde.

Häufig werden Anfälle vom mesialen Temporallappen mit einer epigastrischen Aura eingeleitet. Der Patient beschreibt ein vages, unangenehmes Gefühl im Epigastrium, das die Tendenz hat, nach oben zu steigen.

Im weiteren Anfallsverlauf treten häufig automotorische Anfälle mit stereotypen Automatismen der distalen Extremitäten oder der Mundregion auf, wie Nesteln und Schmatzen (Henkel et al. 2002; Rosenow et al. 2001). Das lateralisierende Zeichen ictale Dystonie wird vor allem bei mTLE im Anfallsverlauf beobachtet, wohingegen Version bei mTLE und nTLE gleich häufig auftritt (Pfänder, 2000).

Oftmals verlieren Patienten mit TLE im Anfall ihr Bewusstsein (Gibbs et al. 1948; Kotagal et al. 1988). Dieses kann aber auch erhalten bleiben, wenn der Anfallsursprung in der nichtsprachdominanten Hemisphäre liegt (Ebner et al. 1995; Gloor, 1986; Noachtar et al. 1992). Bei weiterer Ausbreitung der Anfallsaktivität kann es zur sekundären Generalisierung kommen. Postiktal besteht meist eine Amnesie.

1.5. Anfallsformen der Semiologischen Anfallsklassifikation

Die in dieser Studie verwendete Anfallsklassifikation beruht ausschließlich auf der klinischen Anfallssemiologie, das bedeutet auf dem klinischen Anfallsgeschehen. Dabei werden alle im stationären Video-EEG-Monitoring beobachteten klinischen Anfallsphänomene integriert. Das EEG wird nur zur Unterscheidung von epileptischen und nichtepileptischen Anfällen benutzt.

Diese Klassifikation epileptischer Anfälle hat sich in den letzten Jahren im klinischen Alltag an mehreren neurologischen Kliniken und Epilepsiezentren bewährt (Noachtar et al. 1998b).

Es muss unterschieden werden zwischen den Symptomen (epileptische Anfallsformen) und den epileptischen Syndromen. Zur Syndrombestimmung werden alle klinisch verfügbaren Informationen herangezogen, d.h. die verschiedenen Anfallsformen, das Erkrankungsalter, der klinische Befund, EEG sowie funktionelle (SPECT, PET) und strukturell bildgebende Methoden (MRT, CT) (*Abbildung 1*; S.50).

Die Anfallssymptome lassen sich in folgende klinische Anfallskategorien und Anfallsformen aufteilen (*Abbildung 2*; S.51.).

[1.5.1. Epileptischer Anfall](#)

Ein Anfall, der den nachfolgenden Anfallsformen nicht entspricht, dessen Symptomatik jedoch auf eine epileptische Genese hinweist, wird als epileptischer Anfall bezeichnet.

[1.5.2. Aura](#)

Epileptische Anfälle, die nicht von objektiven Symptomen begleitet sind, bei denen also nur subjektive Symptome auftreten, werden als Auren bezeichnet. Charakteristischerweise liegt der Zeitrahmen von Auren im Sekunden- bis Minutenbereich.

Als epileptischen Anfall kann man eine Aura jedoch erst auslegen, wenn sie in eine andere epileptische Anfallsform übergegangen ist oder wenn das EEG epilepsietypische Zeichen zeigt. Jedoch kann eine Aura durchaus auch isoliert vorkommen.

Im Folgenden wird die Klassifikation aller spezifischen Auraformen aufgelistet:

1.5.2.1. Somatosensible Aura

Bei diesen Auren treten Parästhesien auf, vom Patienten als „Kribbeln“, „Taubheit“ oder einem „merkwürdigen Gefühl“ beschrieben. Die Parästhesien - Schmerzen werden extrem selten angegeben - sind dabei deutlich somatotop lokalisiert (Mauguière und Courjon, 1978).

1.5.2.2. Visuelle Aura

Sogenannte einfache Halluzinationen, wie Phosgene, klassifiziert man als visuelle Aura. Sie werden von den Patienten als „helle Flecken“, die weiß oder gefärbt sein können, beschrieben. Manchmal werden auch „dunkle Flecken“ geschildert. Nicht selten „blinken“ diese Phosgene und bewegen sich innerhalb eines Gesichtsfelds. Man sollte eine Aura nur dann als visuell einordnen, wenn der visuelle Anteil während einer Aura überwiegt. Ansonsten sollte sie als psychisch bezeichnet werden

1.5.2.3. Auditorische Aura

Auditorische Halluzinationen, bei denen zwar typischerweise Geräusche, aber auch manchmal Stimmen oder Melodien im Sinne eines komplexeren Geschehens wahrgenommen werden, nennt man auditorische Auren. Besteht zusätzlich ein verändertes psychisches Erleben (ein Gefühl der „Fremdheit“ oder „Vertrautheit“) sollte die Aura nur dann als auditorische Aura bezeichnet werden, wenn der auditorische Eindruck überwiegt.

1.5.2.4. Olfaktorische Aura

Olfaktorische Auren sind relativ selten. Die Beschreibung durch die Patienten gestaltet sich schwierig und wird meistens als „unangenehm“ beschrieben.

Ähnlich wie bei visuellen und auditorischen Auren sollte eine olfaktorische Aura nur als solche klassifiziert werden, wenn der olfaktorische Eindruck überwiegt.

1.5.2.5. Gustatorische Aura

Palmini und Gloor beschrieben im Jahre 1992 sogenannte gustatorische Auren. Bei dieser seltenen Auraform treten Geschmackswahrnehmungen auf, die zumeist schwer durch Worte klassifiziert werden können (Palmini und Gloor, 1992). Sie werden meist als „unangenehm“ erlebt. Diese Auraform ist in den meisten Fällen mit komplexen Wahrnehmungsänderungen verbunden und sollte nur dann klassifiziert werden, wenn der gustatorische Charakter im Mittelpunkt des Geschehens steht. Ansonsten würde man den Anfall als psychische Aura deuten.

1.5.2.6. Vegetative Aura

Diese Anfallsform wird vom Patienten durch „beschleunigten Herzschlag“, „Änderung der Atmung“ oder „Hitzewallungen“ beschrieben. Eine Objektivierung der Beschwerden gelingt in den seltensten Fällen, so dass der Untersuchende auf die Patientenbeschreibung angewiesen ist, um die Klassifizierung vornehmen zu können.

1.5.2.7. Epigastrische Aura

Diese Aura beschreibt ein „vages, unangenehmes Gefühl“ im Epigastrium, das die Tendenz hat, nach „oben“ aufzusteigen (Van Buren, 1963; Palmini und Gloor, 1992).

1.5.2.8. Psychische Aura

Hierbei beschreibt der Patient ein „merkwürdiges Gefühl“, wobei auffälligerweise seine innere oder äußere Welt nur auf eine verzernte Art registriert wird. Dabei werden häufiger déjà vu- und jamais vu-Sensationen angegeben: Der Patient schätzt Objekte, Situationen oder Konstellationen als bereits bekannt oder fremd ein. Er weiß aber, dass es sich um ein irrales, fremdes Gefühl handelt. Psychische Auren werden oftmals angstbesetzt erlebt.

1.5.3. Dialeptischer Anfall

Für Anfallsformen, die als wesentlichen Klassifizierungspunkt eine Bewusstseinsstörung aufweisen, wurde der Begriff „dialeptischer Anfall“ geprägt (Noachtar et al. 1998b; Noachtar et al. 1998).

In diesem Kontext wird Bewusstseinsstörung als Bewusstseinsverlust im Sinne einer Amnesie festgelegt. Auch ein Verlust von Kontaktfähigkeit ist damit gemeint. Während einer solchen Episode ist der Patient nicht oder nur eingeschränkt in der Lage, auf äußere Reize zu agieren. Auch motorische Abläufe sind kaum zu beobachten. Es kann jedoch ein rhythmisches Augenblinzeln mit einer Frequenz von 3 Hz auftreten. Für diese Zeitspanne besteht eine partielle Amnesie.

1.5.4. Vegetativer Anfall

Bei dieser seltenen Anfallsform handelt es sich um dokumentierbare, anfallsartige, epileptisch bedingte Veränderungen wie Herzrhythmus- oder Atmungsveränderungen. Diese werden nicht unbedingt vom Patienten wahrgenommen. Können die Veränderungen nicht objektiv dokumentiert werden, wird der Anfall als vegetative Aura bezeichnet.

1.5.5. Motorischer Anfall

Hauptmerkmal dieser Anfallsform sind motorische Entäußerungen, wobei weiter in einfach- und komplex-motorische Anfälle eingeteilt werden kann, je nachdem welches Bewegungsmuster im Vordergrund steht.

1.5.5.1. Einfach-motorischer Anfall

Hiermit sind Bewegungsabläufe gemeint, die sich der Willkürmotorik des Patienten entziehen. Sie differieren zur physiologischen Motorik durch pathologische Geschwindigkeit, durch die Haltung oder ihre zeitliche Abfolge. Auch kann elektrische Reizung des Motokortex genannte Bewegungsmuster induzieren.

1.5.5.1.1. Tonischer Anfall

Tonische Haltung meint eine anhaltende Kontraktion von einer oder mehreren Muskelgruppen. Hauptsächlich sind proximale Muskelgruppen auf beiden Seiten betroffen. Häufig wird das Geschehen jedoch auch nur unilateral beobachtet. Außerdem können sich Serien hochfrequenter repetitiver Muskelkontraktionen ($>10\text{Hz}$) als tonische Anfälle auszeichnen, was durch polygraphische Messungen verifiziert werden kann.

1.5.5.1.2. Klonischer Anfall

Regelmäßige Serien myoklonischer Episoden mit einer Frequenz von ca. 0,2-5 Hz stellen klonische Anfälle dar (Noachtar et al. 1998a). Beim klonischen Anfall auf einer Körperseite werden diese Episoden meist im Gesicht oder an den distalen Extremitäten registriert.

1.5.5.1.3. Tonisch-klonischer Anfall

Durch diesen Begriff wird der klassische große Anfall beschrieben (Grand mal = französisch: großes Übel). Zunächst kommt es zu einer Verkrampfung und Haltungsänderung aller Extremitäten (tonischer Anfall), danach finden repetitive Zuckungen statt. Dabei nimmt die Repetitionsrate allmählich ab und die Repetitionsamplitude zu (klonischer Anfall) (Noachtar et al. 1998).

1.5.5.1.4. Versivanfall

Mit Version wird eine horizontale Blickwendung bezeichnet, die mit einer Kopf- und gelegentlich auch Körperdrehung zur gleichen Seite einhergeht. Hierbei kann sich die initiale Blickrichtung zur Seite tonisch, aber auch sakkadisch äußern. In ähnlicher Weise wird auch der Kopf tonisch oder klonisch seitwärts bewegt, wobei das Kinn eine Aufwärtsbewegung vollzieht, was zu einer unnatürlichen Kopfhaltung führt. Nur extreme und anhaltende Wendungen werden als Versivanfall bezeichnet (Wyllie et al. 1986; O'Dwyer et al. 2007).

1.5.5.2. Komplex-motorischer Anfall

Stehen komplexe motorische Abläufe im Vordergrund des Anfalls, welche zwar starke Ähnlichkeit zu physiologischen Formen aufweisen, aber nicht situationsgerecht auftreten (zum Beispiel Automatismen), wird der Anfall als komplex-motorisch klassifiziert. Folgende drei Unterformen werden aufgrund der vorherrschenden Symptomatik unterschieden:

1.5.5.2.1. Hypermotorischer Anfall

Hypermotorische Anfälle zeichnen sich durch heftige, vor allem in der proximalen Muskulatur auftretende und eventuell skurril aussehende Bewegungsabläufe aus. Wie schon oben erwähnt, ist für die Klassifikation sehr wichtig, dass die Bewegung zwar physiologisch möglich ist, jedoch völlig inadäquat auftritt.

Beim hypermotorischen Anfall ist ein Bewusstseinsverlust nicht zwingend. Lüders und Noachtar prägten erstmals den Begriff für diese Anfallsform, die bislang keinen eigenen Namen hatte (Lüders und Noachtar, 1995; Noachtar et al. 1998; Williamson et al. 1985; Morris et al. 1988; Meierkord, 1992).

1.5.5.2.2. Automotorischer Anfall

Hier lassen sich vor allem Automatismen in der Mundregion sowie an der distalen Extremität beobachten. Eine Bewusstseinsbeschränkung ist beim automotorischen Anfall in den meisten Fällen zu verzeichnen (Gloor, 1986), wobei das Bewusstsein erhalten bleibt, wenn der Anfallsursprung in der nicht-sprachdominanten Hemisphäre lokalisiert ist (Noachtar et al. 1992). Es können erwähnte Automatismen neu im Anfall auftreten oder eine vorbestehende Bewegung wird während des Anfalls stereotypisiert weiter ausgeführt (Kotagal et al. 1995).

1.5.6. Gelastischer Anfall

Iktales „Lachen“ ist das typische Symptom dieser Anfallsform, es können aber auch komplex-motorische und einfach-motorische Phänomene hinzukommen. Hypothalamische Hamartome sind eine häufige Ursache, weshalb diese Anfallsform gesondert klassifiziert werden sollte.

1.5.7. Besondere Anfallsformen

Das Fehlen motorischer Phänomene charakterisiert diese Anfallsformen und sie werden deshalb auch als „negativ“ motorisch bezeichnet.

Folgende Anfälle werden unter den Begriff der besonderen Anfallsformen zusammengefasst:

- atonischer Anfall mit plötzlichem Muskeltonusverlust
- negativ myoklonischer Anfall mit abrupter Muskelatonie von ca. 100-400 ms Dauer
- astatischer Anfall (Sturzanfall epileptischer Genese)
- akinetischer Anfall mit der Unfähigkeit, willkürliche Bewegungen durchzuführen (bei erhaltenem Bewusstsein)
- aphasischer Anfall mit iktaler Sprachstörung
- hypomotorischer Anfall mit reduziertem Bewegungsausmaß bei nicht beurteilbarer Bewusstseinslage

1.5.8. Unklassifizierbarer Anfall

Anfälle, die aufgrund der unspezifischen Anamnese keine Zuordnung zulassen, werden als unklassifizierbare Anfälle beschrieben. Als Ursache für solche Ereignisse kommen aber natürlich auch nicht-epileptische Ursachen, wie beispielsweise kardiale Synkopen, in Frage.

1.6. Lateralisierende Zeichen

Lateralisierende Zeichen sind klinische Zeichen, die im Anfallsverlauf entstehen. Diese Phänomene werden durch epileptische Aktivierung bestimmter Kortexareale hervorgerufen, die aufgrund ihrer Funktion zu der entsprechenden klinischen Symptomatik führt. Wenn diese klinische Symptomatik einer Hemisphäre oder einem unilateralen Hirnlappen zugeordnet werden kann, hat sie lateralisierenden Charakter (Abbildung 3; S.52).

Durch sorgfältige, systematische Analyse von Videoaufnahmen der Anfälle von Patienten, die postoperativ anfallsfrei wurden, konnte die lokalisierende Bedeutung von Anfallsphänomenen gezeigt werden (Rosenow et al. 2001).

In unserer Studie wurden im Detail die Lateralisierungsphänomene Dystonie und Version untersucht: Die iktale Version ist gekennzeichnet durch eine anhaltende Kopf- und Augenwendung bis in die Endposition. Während der Ausbreitung des epileptischen Anfalls wird das frontale Augenfeld aktiviert, welches für die klinische Symptomatik der Augen- und Kopfversion verantwortlich ist. Die Version lateralisiert zur kontralateralen Hemisphäre (McLachlan, 1987; Steinhoff et al. 1998; Rosenow et al. 2001).

Die unilaterale Dystonie, eine unnatürliche tonische Bewegung der Hand mit einer rotatorischen Komponente, entsteht während eines Anfallsverlaufs durch Aktivierung der Basalganglien. Dieses klinische Zeichen gilt ebenso als zuverlässig zur kontralateralen Hemisphäre lateralisiert (Bleasel et al. 1997; Rosenow et al. 2001; Dupont et al. 1999).

1.7. Anfallsevolution bei Dystonie und Version

Als Anfallsevolution wird die Ausbreitung von epileptischer Aktivität in verschiedene Kortexareale bezeichnet. Die nach Verlauf auftretenden aneinander gereihten semiologischen Anfallsformen ergeben hierbei den Anfallsverlauf. Im Anfall können klinische Zeichen auftreten, die Rückschlüsse auf den Ausbreitungsweg zulassen. Diese Zeichen entstehen durch epileptische Aktivierung von Kortexarealen, die aufgrund ihrer Funktion die klinische Symptomatik entstehen lassen. Weisen diese klinischen Phänomene auf eine bestimmte Hemisphäre hin, nennt man sie Lateralisierungszeichen.

Die in unserer Studie untersuchte unilaterale Dystonie gilt als Zeichen der Basalganglienaktivierung kontralateral zur Dystonie. Die Basalganglien haben möglicherweise einen modulatorischen Effekt auf den Anfallsverlauf (Dupont et al. 1999; Kotagal et al. 1989; Usui et al. 2005). Die Rolle der Basalganglien als „Gate of Control“ konnte im Tierversuch in unterschiedlichen Tiermodellen gezeigt werden (Gale, 1985; Depaulis et al. 1994; Feddersen et al. 2007). Dabei hatte die Inhibierung der Basalganglien entweder durch pharmakologischen Einfluss auf den Nucleus subthalamicus (STN) (Deransart et al. 1996, Veliskova et al. 1996; Dybdal und Gale, 2000) oder durch Hochfrequenzstimulation dieser Kernstrukturen (Usui et al. 2005; Vercueil et al. 1998; Lado et al. 2003; Feddersen et al. 2007) inhibitorische Effekte auf epileptische Aktivität.

Die ichtale Version entsteht durch epileptische Propagation in das kontralaterale frontale Kopf- und Augenfeld. Diese Region gilt aufgrund ihrer vielen Verbindungen zu anderen Gehirnarealen als zur sekundären Generalisierung neigend (Newton et al. 1992; Blumenfeld et al. 2003; McNally und Blumenfeld, 2004).

1.8. Lateralisierende Zeichen Dystonie und Version und sekundäre Generalisierung

1.8.1. Unilaterale Dystonie

Unter ichtaler Dystonie versteht man eine anhaltende, unnatürliche tonische Bewegung der Hand mit einer rotatorischen Komponente, die zu einer Supination führt. Sie wird vor allem bei fokalen epileptischen Anfällen bei mTLE beobachtet (Pfänder, 2000).

Man unterscheidet nach Rusu et al. drei verschiedene Formen:

Typ 1 besteht aus einer kurzen Tonuserhöhung (<10 sec., im Durchschnitt 5 sec.), wobei ein Faustschluss stattfindet und es zu einer Flexion im Metakarpophalangeal-Gelenk kommt. Dies ist verbunden mit einer Extension der Finger und einer leichten Abduktion.

Typ 2 hat eine längere Dauer (>15 sec., im Durchschnitt 30 sec.) und schreitet fort. Die Dystonie bezieht zu Beginn die Hand mit ein und kann im weiteren Verlauf den Unterarm oder Arm betreffen, aber verbleibt einseitig. Erzwungene distale Bewegungen sind komplexer als bei Typ 1.

Typ 3 dauert am längsten (>30 sec., im Durchschnitt 45 sec.) und nimmt an Komplexität weiter zu. Die Dystonie beginnt an der Hand, aber kann die gesamte obere Extremität betreffen. Sie äußert sich in einer unwillkürlichen Drehung und Beugung von verschiedenen Segmenten. Die Hand ist zu einer Faust zusammengeballt (Rusu et al. 2005).

In vielen Fällen ist die Dystonie verbunden mit einer Choreoathetose oder einem grobschlägigen Tremor mit einer Frequenz von 2-3 Schlägen/sec. in derselben Extremität (Kotagal et al. 1988). Vor allem bei mTLE konnte eine Assoziation einer kontralateralen Dystonie mit ipsilateralen Automatismen beobachtet werden (Dupont et al. 1999).

In mehreren Studien wurde als pathophysiologische Ursache der iktalen Dystonie eine Aktivierung der Basalganglien diskutiert. Klinische und anatomische Daten unterstützen die Hypothese, dass die iktale unilaterale Dystonie durch eine Anfallsausbreitung in diese Kernstrukturen verursacht wird, vor allem in die Region des Striatums (Dupont et al. 1999; Kotagal et al. 1989). In iktalen SPECT-Studien zeigte sich eine Aktivierung der Basalganglien kontralateral zur Dystonie und des supplementären Motokortex (Newton et al. 1992; Shin et al. 2002). Mittels FDG-PET konnte im Striatum ein Hypometabolismus bei Patienten mit einer TLE und Dystonie im Anfall gezeigt werden.

In den letzten Jahrzehnten erhielt man Hinweise darauf, dass im Zentralen Nervensystem (ZNS) ein endogener Mechanismus existiert, der einen hemmenden Einfluss auf verschiedene Formen von epileptischen Anfällen ausübt.

Vercueil konnte im Tiermodell die anfallsunterdrückende Wirkung durch direkte Stimulation des Nucleus subthalamicus und der Substantia nigra nachweisen (Vercueil et al. 1998). Im gleichen Tiermodell zeigte sich die Stimulation der SNr als noch effektiver (Feddersen et al. 2007).

1.8.2. Version

Die Kopfversion tritt häufig als lateralisiertes Zeichen bei fokalen Anfällen (vor allem bei Frontal- und Temporallappenepilepsie) auf. Dabei zeigt sich eine tonische, gezwungene Kopfdrehung mit gleichgerichteter Blickwendung, die in einer andauernden unnatürlichen Kopfhaltung endet. Dabei wird der Kopf bis in die Endposition gedreht. Nur die Extremvariante dieser Kopf- und Augenversion wird als Versivanfall bezeichnet (Wyllie et al. 1986; O'Dwyer et al. 2007).

Häufig werden zwei Richtungen der Blickwendung beschrieben: eine initiale Kopfbewegung, die ipsilateral zum Anfallsursprung stattfindet, und eine darauf folgende Kopfbewegung in die Gegenrichtung mit einem tonischen Charakter. Letztere dauert länger an und ist kontralateral zum Anfallsursprung. Erst bei der entgegen gerichteten, forcierten Blickbewegung konnte die Tendenz zur sekundären Generalisierung beschrieben werden (Yu et al. 2001; Abou-Khalil und Fakhoury, 1996).

In einigen Studien wurde einerseits bestritten, dass die ictale Version lateralisierende Bedeutung hat (Newton et al. 1992; Ochs et al. 1984; Robillard et al. 1983), während in anderen Studien dies wiederum belegt wurde (Chou et al. 2004; Shukla et al. 2002; McLachlan, 1987).

Als pathomorphologisches Korrelat liegt der Version eine ictale Aktivierung des frontalen Kopf- und Augenfeldes im kontralateralen Kortex zugrunde. Dieses Areal befindet sich anterior des Gyrus praecentralis im Frontallappen (Wyllie et al. 1986). Durch Stimulation der Brodmann-Areale 6 und 8 konnten diese Bewegungsmuster induziert werden (Rasmussen und Penfield, 1947).

Eine ictale SPECT-Studie zeigte eine signifikante Erhöhung des kortikalen Blutflusses in der kontralateral sich zur Version befindenden Hemisphäre. Jedoch konnte keine bestimmte Hirnregion identifiziert werden. Dies legt nahe, dass ein ganzes neuronales Netzwerk aktiviert ist (Newton et al. 1992).

1.8.3. Sekundäre Generalisierung

Der generalisierte tonisch-klonische Anfall gehört zu der Gruppe der motorischen Anfälle. Dies sind Anfälle, die hauptsächlich durch motorische Äußerungen auffallen. Der tonisch-klonische Anfall wird synonym für den „großen Anfall“ verwendet, den Grand mal-Anfall. Bei dieser Anfallsart kommt es zunächst zu einer Verkrampfung und starren Handlungsänderung aller Extremitäten (tonische Komponente). Diese geht in repetitive Zuckungen über (klonische Komponente). Schließlich nimmt die Repetitionsrate ab, während die Amplitude zunimmt (Noachtar et al. 1998).

Der primär generalisierte Anfall zeigt eine epileptische Aktivierung über allen Gehirnarealen. Beim primären GTKA lässt sich keine bestimmte Lokalisation der Anfallsentstehung ausmachen. Der sekundär generalisierte Anfall tritt erst im Verlauf eines zunächst lokal entstandenen Anfalls auf, nachdem sich die epileptische Aktivierung auf alle Gehirnareale ausgebreitet hat.

Während einerseits wie oben beschrieben bestimmte Gehirnareale den Verlauf eines sekundär generalisierten Anfalls möglicherweise triggern, scheinen andere Gehirnstrukturen andererseits die Anfallsausbreitung zu unterbrechen.

Zu diesen Strukturen gehören die Basalganglien (Deransart et al. 1996, Veliskova et al, 1996; Dybdal et al. 2000).

Die Frage, ob ein Anfall in seinem Verlauf generalisiert, liegt an der epileptischen Aktivierung von bestimmten Gehirnstrukturen. Wird im Anfall eine Struktur aktiviert, die viele Verbindungen mit anderen neuronalen Regionen besitzt, ist die Tendenz zur sekundären Generalisierung hoch.

2. Fragestellung

Die Klassifizierung von Anfällen erfolgt in unserer Studie nach einer rein klinisch orientierten Einteilung von Anfällen, die zwischen Anfallsformen, epileptischen Symptomen und Syndromen unterscheidet. Die semiologische Anfallsklassifikation (SAK) stellt den genauen semiologischen Anfallsablauf, die Anfallsevolution, dar. Dabei werden die einzelnen Anfallsformen je nach zeitlichem Auftreten aneinandergereiht. Ergebnis ist eine Anfallssemiologie, die leicht überschaubar ist. Häufigkeit und Anfallsevolution verschiedener Epilepsiesyndrome können so besser abgeschätzt werden.

Im Anfall auftretende klinische Zeichen erleichtern Rückschlüsse auf das gerade epileptisch aktivierte Kortexareal (Lüders und Awad, 1992). In dieser Studie wurden die Einflüsse von der ictalen unilateralen Dystonie und der Kopfversion auf die Anfallsevolution untersucht: Die Dystonie ist hierbei Ausdruck der Anfallsausbreitung in die Basalganglien, während die Kopfversion als klinisches Zeichen der epileptischen Aktivität im frontalen Augenfeld gilt.

Wir haben Anfälle von Patienten retrospektiv analysiert und nach der SAK klassifiziert, um folgenden Fragen nachzugehen:

- Wie verhält sich die Anfallsevolution bei Patienten, in deren Anfall eine Dystonie vorkommt?
- Wie hoch ist die Generalisierungsneigung innerhalb des Kollektivs der Patienten mit ictaler Dystonie?
- Generalisieren Anfälle mit Dystonie im Anfallsverlauf häufiger als Anfälle ohne Dystonie?
- Generalisieren Anfälle, in deren Verlauf eine ictale Version auftritt, häufiger?
- Generalisieren Anfälle ohne ictale Version im Anfallsverlauf in dieser Patientengruppe genauso häufig?
- Wie ist die Generalisierungsrate bei Anfällen, in deren Verlauf sowohl eine ictale Dystonie als auch eine ictale Version auftreten?

- Wie häufig generalisieren bei diesem Patientenkollektiv die Anfälle ohne Dystonie oder Version?
- Wie hoch ist die sekundäre Generalisierungsrate, wenn man die einzelnen Gruppen miteinander vergleicht: Anfälle mit iktaler Dystonie, Anfälle mit iktaler Version und Anfälle mit beiden lateralisierten Zeichen im Anfallsverlauf?

3. Methoden

3.1. Patientenkollektiv

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurde zur Rekrutierung des Patientenkollektivs die Datenbank der Epilepsieeinheit der Neurologischen Klinik, Klinikum Großhadern der Universität München, nach den Begriffen Dystonie und Version durchsucht. Die auf diese Weise ermittelten 79 Patienten, bei denen als lateralisierende Zeichen eine ictale Dystonie (n= 29) oder eine Version (n= 41) oder sowohl eine Dystonie als auch eine Version (n=9) im Anfallsverlauf auftraten, wurden in die Studie eingeschlossen.

Die Patienten wurden in der Zeit zwischen 1994 und 2008 im Video-EEG-Monitoring im Rahmen einer prächirurgischen Epilepsiediagnostik untersucht. Alle aufgezeichneten Videos wurden erneut ausgewertet und nur Videoaufnahmen guter Qualität in die Studie eingeschlossen.

Die Klassifizierung der Epilepsie erfolgte nach der Einteilung der Epilepsiesyndrome von Lüders und Noachtar (Lüders und Noachtar, 1995; Noachtar und Lüders, 1997).

3.1.1. Einschlusskriterien

1. Diagnose eines Epilepsiesyndroms:

Bei den untersuchten 79 Patienten mussten mindestens zwei der folgenden Kriterien zur diagnostischen Einordnung und Klassifizierung eines Epilepsiesyndroms erfüllt sein: Dies waren zum einen bildgebende Kriterien wie MRT, interiktales FDG-PET und ictales SPECT, sowie zum anderen das ictale und interiktale EEG. Die Anfallssemiologie war kein Kriterium für die Syndromklassifizierung.

2. Auftreten der lateralisierenden Zeichen Dystonie oder Version:

Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die mindestens in einem Anfall im EEG-Video-Monitoring eine Dystonie oder Version oder beide Lateralisierungszeichen zeigten.

Die ictale Dystonie wurde als anhaltende und unnatürliche Bewegung der oberen oder unteren Extremität einer Seite mit rotatorischer Komponente definiert. Unilaterale tonische Anfallsverläufe wurden ausgeschlossen.

Bei einer Version oder einem Versivanfall trat initial eine ipsilaterale Kopfbewegung auf, auf die eine kontralaterale Kopfbewegung folgte.

3. Objektivierbare Anfälle im EEG-Video-Monitoring:

Während des Aufenthalts in der EEG-Video-Monitoring-Einheit musste mindestens ein Anfall mit Version oder Dystonie oder mit beiden lateralisierenden Zeichen aufgetreten sein. Patienten, die nur anamnestisch über Anfälle mit Version oder Dystonie berichtet hatten, aber diese lateralisierende Zeichen nicht mittels Video-EEG aufgezeichnet werden konnten, wurden ausgeschlossen.

3.1.2. Ätiologie

Ursache von symptomatischen Epilepsien können neoplastische, vaskuläre, traumatische, kongenitale, infektiöse, neurodegenerative, toxische, entzündliche und metabolische Ursachen haben.

Vaskuläre Ursachen sind Ischämien und Hämorrhagien, als kongenitale Missbildungen werden kortikale Dysplasien, Kavernome, Angiome, Arachnoidalzysten und AV-Malformationen zusammengefasst.

Die Entwicklung von Anfällen nach Fieberkrämpfen und Hippokampussklerose wurden als eigenständige Ätiologien verzeichnet.

3.2. Anfallsevolution

In der Anfallsevolution spiegelt sich die Ausbreitung der epileptischen Erregung wider. Für die Lokalisation der epileptogenen Zone ist die initiale Anfallssymptomatologie entscheidend (Lüders und Noachtar, 1995). Durch die semiologische Anfallsklassifikation (SAK) lassen sich verschiedene Anfallsevolutionen durch die Verbindung von Anfallsformen darstellen. Nach der SAK werden die einzelnen Anfallsformen als Komponenten der Anfallsentwicklung verstanden und durch Pfeile (=>) miteinander verbunden.

Beispiel:

Ein Patient hat eine epigastrische Aura und verliert danach das Bewusstsein. Im weiteren Verlauf zeigen sich Automatismen und eine Dystonie der rechten Hand, bevor es zu einer generalisierten Verkrampfung und später zu Zuckungen aller Extremitäten kommt:

Epigastrische Aura => links hemisphärisch automotorischer Anfall =>

Sekundär generalisierter tonisch-klonischer Anfall.

Die klinisch lateralisierten Anfallsphänomene werden bei der Videoanalyse aufgenommen.

3.3. EEG-Video-Monitoring

Unsere 79 Patienten wurden im Rahmen ihres klinischen Aufenthaltes mindestens einmal mittels EEG-Video-Monitoring untersucht. Hierbei wurde eine kontinuierliche Aufzeichnung gleichzeitig von EEG und Video vorgenommen.

Für diese Diagnostik erfolgte eine stationäre Aufnahme der Patienten. Während ihres stationären Aufenthaltes wurden sie durch speziell geschultes Personal beobachtet.

Die antiepileptische Medikation wurde in der Regel abgesetzt. In der Nacht ließen sich Aufzeichnungen per Video dank einer Infrarotanlage in schwarz-weiß aufzeichnen; tagsüber konnten die Aufzeichnungen in Farbe vorgenommen werden.

Die Ableitung des EEG erfolgte mit 32-128 Kanal EEG-Geräten (Vanguard, Cleveland/Ohio and XLTEK, London, Ontario/Canada). Das Signal des EEGs wurde verstärkt (Schwarzer, München und Lamont, Sydney/Australia) und digitalisiert (200 Hz bei 12 bit). Oberflächenelektroden wurden nach dem herkömmlichen internationalen 10-20-System bzw. 10-10-System angebracht (American Electroencephalographic Society, 1991).

Invasive Diagnostik mittels subduralen Streifen oder Plattenelektroden bzw. tiefen Hirnelektroden wurde nur durchgeführt, wenn die initial gewonnenen Informationen nicht zur Lokalisation des Anfallsursprungs ausreichten bzw. zur Abgrenzung von eloquentem Kortex non nicht-eloquenten Bereichen.

3.4. Bildgebende Verfahren

Die Untersuchungsdiagnostik beinhaltete folgende Verfahren: Computertomographie (CT), Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT), Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und Single-Photon-Emission-Computer-Tomographie (SPECT).

3.4.1. Computertomographie (CT)

Als CT wurde ein Somatom Plus 4 (Siemens, München) benutzt. Die Schichtdicke betrug 8 mm, das „field of view“ lag bei 22 cm.

Wegen der deutlich zunehmenden diagnostischen Überlegenheit der MRT verliert die CT bezüglich der Epilepsiediagnostik jedoch an Relevanz. Die MRT leistet besonders bei der Bildgebung mesialer Temporallappensklerosen, niedriggradiger Gliome und kortikaler Dysplasien die wertvolleren Ergebnisse. Deshalb wurden die CT-Befunde in dieser Studie nicht verwertet, sofern MRT-Befunde vorlagen.

3.4.2. Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT)

Verwendet wurde ein 1,5 Tesla Gerät (Siemens Vision oder Phillips Gyroscan) sowie ein 1,0 Tesla Gerät (Siemens Impact oder Siemens Magnetom). Es wurden hierbei Bilder des Kopfes in axialer, sagittaler und koronarer Schichtführung erstellt. Die Sequenzen wurden T1, T2 und Protonen gewichtet. Dabei betrug die Schichtdicke 5 mm.

Ließ sich damit kein Fortschritt in der Diagnostik verzeichnen, wurde eine MRT-Aufzeichnung in 1-3 mm Schichtdicke in folgenden weiteren Sequenzen gefahren: Inversion-Recovery (IR)-, Fast-Low Angle-Shot (FLASH)-, Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR)- und Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo (MPRAGE)-Technik (Laxer et al. 1993; Jackson et al. 1990).

Die ätiologische Zuordnung und die Klassifikation erfolgten nach Lüders und Noachtar (Lüders und Noachtar, 1995). Lag bei T2-Gewichtung Atrophie sowie Signalanhebung im Hippokampusbereich vor, sprachen wir von einer mesialen Hippokampussklerose.

Nicht ausreichend für die Diagnose war eine in T1 sichtbare Hippokampusatrophie. Dies wurde ausschließlich als Atrophie des mesialen Temporallappens gewertet.

3.4.3. Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

PET wurde mit dem Tracer 2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) durchgeführt. Der PET Scanner war ein Siemens 951 R/31 PET Scanner (CTI, Knoxville/TN) in 2D mode mit einem totalen axialen „field of view“ von 10,5 cm ohne interplanarem Totraum. Die Abschwächung wurde korrigiert mittels eines Transmissions-Scans mit einer externen ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga Stab Quelle, die vor der Tracerinjektion ermittelt wurde.

Bei standardisierten Ruhebedingungen (das heißt: Augen geschlossen, schwaches Raumlicht) wurde dem Patienten 370 MBq FDG injiziert. Eine halbe Stunde nach Injektion startete die Datenaquisition, was weitere 30 Minuten andauerte.

Außerdem wurde zur Dokumentation anfallsfreier Intervalle von subklinischen Anfällen ein EEG abgeleitet. Zwei erfahrene Auswerter, die keinen Zugang zu den Patientendaten hatten, begutachteten unabhängig voneinander die Ergebnisse.

Zusätzlich erfolgte mittels eines Standard-Sets anatomisch ausgerichteter „Regions of interest“ (ROI) (Henry et al. 1990) auch eine semi-quantitative Analyse. Es wurde ein Vergleich der ROIs mit entsprechenden Regionen der kontralateralen Hemisphäre vorgenommen.

Bei Bilateralität wurde eine im PET unauffällige Region zur Differenzierung herangezogen. Als pathologisch bezeichnet wurde jeweils eine Abweichung ab 15% (Theodore et al. 1990).

3.4.4. Iktale Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie (SPECT)

Wegen eines zu geringen Aussagewertes wurden SPECT-Untersuchungen nur im Falle eines Anfalls zur Diagnostik herangezogen (Duncan, 1997; Spencer, 1994).

Das SPECT-Verfahren folgte einem vorgeschriebenen Protokoll (Noachtar et al. 1998a): Speziell ausgebildetes Personal überwachte die Patienten während des Monitorings genau.

Zu Beginn des Anfalls erhielten die Patienten eine intravenöse Gabe von 550-700 MBq eines ^{99m}Tc -ethyl cysteinate dimer (ECD) im Bolus.

Die Latenz vom Anfallsbeginn bis zur Tracerinjektion wurde bestimmt. Innerhalb der nächsten beiden Stunden nach Injektion diente eine dreiköpfige Gammakamera mit hochauflösenden Kollimatoren (Multispect 3, Siemens) der Erstellung der Bildgebung.

Auch hier kam es zu einer semiquantitativen Auswertung bezüglich der regionalen Gehirndurchblutung. Hierfür erfolgte der Vergleich zuvor definierter ROIs mit homologen Regionen der kontralateralen Gehirnhälfte (Henry et al. 1990).

Unter Berücksichtigung der jeweiligen Anatomie des Patienten wurden die ROIs manuell berechnet und mithilfe des Computers kontralateral projiziert. Die Unterschiede der Blutflussrate zur Gegenseite wurden berechnet, wobei ein Anstieg über 10% Krankheitswert besaß (Noachtar et al. 1998a).

3.5. Statistische Verfahren

Zur statistischen Berechnung wurde der Chi-Quadrat-Test bzw. der Exakte Fisher-Test verwendet. Über eine Kontingenztabelle wurde die Signifikanz zwischen Anfällen mit Dystonie und/oder Version und der sekundären Generalisierung im Anfallsverlauf berechnet. Als signifikant wurde angenommen, wenn $p < 0,05$ war.

Für die statistische Auswertung wurden die Programme SPSS 11.5 und MS Excel 2000 verwendet.

4. Ergebnisse

Die von uns durchgeführte Studie schloss 79 Patienten ein. Von diesen Patienten wurden insgesamt 678 Anfälle ausgewertet.

Zunächst wird ein Überblick über die Patientendaten gegeben (Abbildung 4; S.53). Sodann folgt eine Darstellung der sekundären Generalisierungsraten der hier zu analysierenden Lateralisierungsphänomene ictale Dystonie und Version (Abbildung 5; S.54).

4.1. Patientenkollektiv

Das Gesamtkollektiv der 79 untersuchten Patienten umfasste 36 Frauen und 43 Männer.

Das Alter der Patienten lag zum Zeitpunkt des stationären Aufenthaltes im Durchschnitt bei 36 ± 11 Jahren (13-67 Jahre). Das Alter bei Erkrankungsbeginn lag durchschnittlich bei 16 ± 12 Jahren (1-55 Jahre) und bis zum Untersuchungszeitpunkt bestand die Epilepsie im Schnitt 22 ± 12 Jahre (2-49 Jahre).

Bei 58 Patienten konnte die Epilepsie im Temporallappen lokalisiert werden, von denen 23 Patienten eine mTLE, 29 Patienten eine nTLE und 6 Patienten eine bitemporale TLE hatten.

Bei 10 Patienten bestand eine Frontallappenepilepsie und bei einem Patient eine Parietallappenepilepsie. Bei 10 Patienten konnte der Ursprung der Epilepsie nicht näher lokalisiert werden.

Ätiologisch lag mit 23 Patienten am häufigsten eine Hippokampusklerose vor. Bei 20 Patienten konnte keine Ursache für die Epilepsie gefunden werden.

19 Patienten hatten einen Tumor (davon 2x Cavernom, 1x Z.n. Cavernomresektion, 1x Oligodendrogliom und 1x Hämangiom). In kleineren Anteilen kamen 1x V.a. kortikale Dysplasie, 1x Atrophie, 1x posttraumatische Gliose, 1x Dermoidzyste, 2x Läsion unbekannter Ursache, 1x perinatale Hypoxie, 3x Kontusionsdefekt, 4x Z.n. Meningitis oder Enzephalitis, 1x SHT, 1x Z.n. Hirnblutung und 1x AV-Malformation vor.

4.1.1. Dystonie

Von den 79 Patienten wiesen 29 Patienten das lateralisierende Zeichen ichtale Dystonie während mindestens eines Anfallsverlaufs auf (davon 13 Frauen und 16 Männer).

Bei diesen 29 Patienten wurden 232 Anfälle im Video-EEG-Monitoring aufgezeichnet. Dabei kam es in 72 Anfällen zu einer ichtalen Dystonie.

Zum Untersuchungszeitpunkt betrug in diesem Kollektiv das errechnete Durchschnittsalter 36 ± 11 Jahre (13-59 Jahre), wobei das Alter bei Beginn der Epilepsie im Schnitt bei 14 ± 11 Jahren (1-39 Jahre) lag. Die Epilepsiedauer lag bis zum Untersuchungszeitpunkt bei durchschnittlich 22 ± 12 Jahren (2-46 Jahre).

Zur Lokalisation der Epilepsie in der „Dystoniegruppe“ ergaben sich folgende Daten: 22 Patienten hatten eine TLE, wovon 10 Patienten eine mTLE, 10 weitere Patienten eine nTLE und 2 Patienten eine bitemporale TLE hatten. 1 Patient hatte eine Frontallappenepilepsie, 1 Patient eine Parietallappenepilepsie und bei 5 Patienten konnte keine genaue Lokalisation ausgemacht werden. Die genaue Ätiologie wird in Abbildung 6 (S.55) präsentiert.

Die verschiedenen Anfallsformen und Auraformen der Patienten mit einer ichtalen Dystonie werden in Abbildung 9 (S.58) und Abbildung 12 (S.61) dargestellt.

4.1.2. Dystonie und Version

9 Patienten hatten in 21 von 83 Anfällen während eines Anfallsverlaufs sowohl eine ictale unilaterale Dystonie als auch eine Version.

Diese Gruppe bestand aus 5 Frauen und 4 Männern mit dem Durchschnittsalter von 37 ± 12 Jahren (25-52 Jahre). Der Erkrankungsbeginn lag bei 10 ± 11 Jahren (1-28 Jahre) und zum Untersuchungszeitpunkt bestand die Epilepsie bereits 26 ± 11 Jahre (7-49 Jahre).

Bei 7 Patienten dieser Gruppe wurde eine TLE diagnostiziert, wovon 3 eine mTLE, 2 eine nTLE und 2 eine bitemporale TLE hatten. Bei 2 Patienten konnte keine genauere Lokalisation ausgemacht werden.

Ätiologie, Auraformen und Anfallsformen dieser Gruppe zeigen Abbildung 8, (S.57) Abbildung 11 (S.60) und Abbildung 14 (S.63).

4.1.3. Version

41 der 79 Patienten zeigten während eines Anfalls das lateralisierende Zeichen Version, darunter 18 Frauen und 23 Männer.

Es wurden 330 Anfälle ausgewertet, wovon in 86 Anfallsverläufen eine Version auftrat.

Das Durchschnittsalter lag bei 36 ± 11 Jahren (14-67 Jahre). Das Alter bei Beginn der Epilepsie lag bei 18 ± 13 Jahren (1-55 Jahre) und bis zum Untersuchungszeitpunkt war der Patient durchschnittlich 18 ± 11 Jahre (2-37 Jahre) daran erkrankt.

Die meisten Patienten hatten eine TLE (n=29). 10 Patienten davon wiesen eine mTLE, 17 eine nTLE und 2 eine bitemporale TLE auf. Bei 9 Patienten wurde die Diagnose einer Frontallappenepilepsie gestellt und bei 3 Patienten konnte die Epilepsie nicht näher lokalisiert werden: Abbildung 8 (S.57).

Die verschiedenen Anfallsformen und Auraformen des Versionskollektivs werden in Abbildung 10 (S.59) und Abbildung 13 (S.62) dargestellt.

4.2. Patientenkollektiv und sekundäre Generalisierungsrate

Im Gesamtpatientenkollektiv der 79 Patienten wurden insgesamt 678 Anfallsverläufe untersucht, bei denen es in 72 Fällen zur iktalen Dystonie, in 86 Fällen zur Version und in 21 Fällen sowohl zur Dystonie als auch Version kam. In 136 Anfallsverläufen kam es im weiteren Anfallsverlauf zur sekundären Generalisierung (20%) Abbildung 15 (S.64).

Bei 29 Patienten mit Dystonie im Anfallsverlauf wurden insgesamt 232 Anfälle untersucht. In 72 Anfallsverläufen kam es zur iktalen Dystonie, wovon wiederum 6 Anfälle sekundär generalisierten (8%).

Die sekundäre Generalisierungsrate war in der Dystoniegruppe - unabhängig davon, ob im Anfall eine Dystonie auftrat oder nicht- in etwa gleich hoch: 3% (5 von 160 Anfällen) mit Dystonie versus 8% (6 von 72 Anfällen ohne Dystonie); $p =$ nicht signifikant (ns) Abbildung 16 (S.65). Es bestand jedoch eine signifikante negative Korrelation zum Vorkommen einer sekundären Generalisierung ($\kappa = -0,744$; $p < 0,0001$).

9 Patienten zeigten im Anfallsverlauf sowohl eine iktale Dystonie als auch eine Version. In dieser Gruppe wurden insgesamt 83 Anfälle ausgewertet. Im Verlauf von 21 Anfällen traten sowohl iktale Dystonie als auch Version auf, wohingegen bei 62 Anfällen weder Dystonie noch Version beobachtet werden konnten. Anfälle mit Dystonie und Version generalisierten signifikant häufiger (62%; 13 von 21 Anfällen) verglichen mit Anfällen ohne Dystonie und ohne Version (8%; 5 von 62 Anfällen; $p < 0,0001$) Abbildung 18 (S.67).

Im Kollektiv der 41 Patienten mit Version im Anfallsverlauf wurden insgesamt 330 Anfälle ausgewertet. Von 86 Anfällen mit Version generalisierten sekundär 95% (82 von 86 Anfällen). Kam es zu keiner Version im Anfallsverlauf, lag die Rate der sekundären Generalisierung signifikant niedriger (10%; 25 von 244 Anfällen; $p < 0.0001$) Abbildung 17 (S.66).

Vergleicht man die Anfälle mit lateralisierenden Zeichen im Anfallsverlauf untereinander, kommt man zu folgendem Ergebnis (Abbildung 19; S.68):

Die niedrigste Generalisierungsrate wurde bei Anfällen mit iktaler Dystonie beobachtet (8%; 6 von 72 Anfällen).

Traten sowohl Dystonie als auch Version im Anfall auf, war die sekundäre Generalisierungsrate gegenüber der „Dystoniegruppe“ signifikant häufiger (62% versus 8%; $p < 0.000$). Im Vergleich zu der sekundären Generalisierungsrate der Patienten mit alleiniger Version im Anfall ist sie jedoch signifikant geringer (62%; 13 von 21 Anfällen; $p < 0,001$).

Am häufigsten generalisierten Anfälle sekundär, wenn im Verlauf nur das lateralisierende Zeichen Version auftrat (95%; 82 von 86 Anfällen). Verglichen mit der Gruppe der niedrigsten Generalisierungsrate, also der „Dystoniegruppe“, war auch hier der Unterschied der sekundären Generalisierungsraten signifikant (8% versus 95%; $p < 0.001$).

5. Diskussion

In unserer retrospektiv analysierten Studie wurden 678 Anfälle von 79 Patienten mit einer fokalen Epilepsie mit Hinblick auf den Anfallsverlauf ausgewertet. Aus einem Kollektiv von Patienten mit TLE, die sich zu einem prächirurgischen Epilepsiemonitoring im Video-EEG-Monitoring der Neurologischen Klinik und Poliklinik Großhadern vorstellten, wurden 79 Patienten untersucht, die in mindestens einem objektivierbaren Anfall das lateralisierende Zeichen ictale Version oder unilaterale Dystonie aufwiesen. Die Anfälle wurden mittels Video-Monitoring aufgezeichnet, analysiert und nach der Semiologischen Anfallsklassifikation ausgewertet (Lüders und Noachtar, 1995; Noachtar et al. 1998).

Lateralisierungsphänomene wie Dystonie und Version sind während eines Anfalls auftretende klinische Zeichen, die Rückschlüsse auf die Lokalisation der epileptogenen Zone (Anfallsursprungszone) zulassen. Die unilaterale Dystonie gilt als ein zuverlässig zur kontralateralen Kortexseite lateralisierendes klinisches Zeichen (Bleasel et al. 1997; Steinhoff et al. 1998; Rosenow et al. 2001) und kommt häufiger bei TLE als bei extratemporaler TLE vor (Bleasel et al. 1997) beziehungsweise häufiger bei mTLE als bei nTLE (Dupont et al. 1999; Pfänder, 2000); Abbildung 20 (S.69).

Auch die Version gilt ebenso als zuverlässig zur kontralateralen Kortexseite lateralisierend (Steinhoff et al. 1998; Rosenow et al. 2001; O'Dwyer et al. 2007) und wird vor allem bei Frontal- und Temporallappenepilepsie beschrieben (Ochs et al. 1984); Abbildung 21 (S.70).

In unserer Studie erfolgte die Untersuchung von 3 Gruppen im Hinblick auf ihre Rate an sekundärer Generalisierung: Alleiniges Auftreten einer ictalen Dystonie, alleiniges Auftreten einer Version und Auftreten von sowohl Dystonie als auch Version im Anfallsverlauf. Traten weder Dystonie noch Version im Anfallsverlauf auf, war die Rate der sekundären Generalisierung in etwa gleich hoch.

Dies beweist die Homogenität der 3 Gruppen und ihre Vergleichbarkeit. Die sekundäre Generalisierungsrate von den klinischen Zeichen Version und Dystonie ist damit nur auf das Auftreten dieser zurückzuführen.

In unserer Studie war die Rate der sekundären Generalisierung signifikant am höchsten in der Gruppe der Patienten mit alleiniger Version im Anfallsverlauf. Dieses Ergebnis stimmt mit Studien überein, die ebenfalls den Einfluss der ictalen Version auf die sekundäre Generalisierung untersuchten (Wyllie et al. 1986).

Die ictale Version gilt als Ausdruck ictaler Aktivität im frontalen Augenfeld (Godoy et al. 1990). Diese Region ist über ein großes neuronales Netzwerk mit dem gesamten Kortex verbunden (Croxson et al. 2005). Das frontale Augenfeld liegt anterior des Gyrus praecentralis zwischen der Repräsentation der oberen Extremität und des Gesichtes und ist mit vielen anatomischen Gehirnarealen über neuronale Netzwerke verknüpft (Penfield und Rasmussen, 1950; Godoy et al. 1990; Newton et al. 1992). Epileptische Aktivierung des frontalen Augenfelds führt zu einer kontralateralen Augen- und Kopfbewegung. Eine Stimulation der Brodmann-Areale 6 und 8 konnte diese Versivbewegung reproduzieren (Rasmussen und Penfield, 1947).

SPECT-Untersuchungen zeigten, dass bei Version kein bestimmtes anatomisches Areal stärker durchblutet wurde. Vielmehr fand sich eine Hyperperfusion der gesamten kontralateralen Hemisphäre. Signifikant waren die parietale, zentrale und lateral frontale Region betroffen. Weitere Kortexareale waren Temporallappen, Insula, Basalganglien und andere Frontallappenareale (Shin et al. 2002; Newton et al. 1992; McNally und Blumenfeld, 2004).

Diese Ergebnisse lassen die Vermutung zu, dass bei Version zwar das frontale Augenfeld epileptisch aktiviert wird, die Ausbreitung aber rasch über andere Strukturen in den gesamten Kortex erfolgen kann bis zur sekundären Generalisierung. Ein direkter Zusammenhang zwischen Version und nachfolgender sekundärer Generalisierung wurde häufig beobachtet (Wyllie et al. 1986; Ochs et al. 1984; Abou-Khalil und Fakhoury, 1996).

Traten im Anfallsverlauf sowohl Dystonie als auch Version auf, war die Rate an sekundärer Generalisierung signifikant geringer als bei Anfällen mit alleiniger Version im Anfallsverlauf. Im Vergleich zu Anfällen mit alleiniger Dystonie war die sekundäre Generalisierungsrate jedoch signifikant erhöht. Wahrscheinlich wirkt die Dystonie abschwächend auf den Anfallsverlauf bei gleichzeitigem Auftreten einer Version und senkt die Generalisierungsrate. Beide klinischen Zeichen treten selten in einem Anfallsverlauf auf. In unserer Studie wurden sie bei nur neun Patienten beobachtet. Aufgrund dieser kleinen Fallzahl lässt sich keine definitive Aussage hinsichtlich einer möglichen Inhibition der Basalganglien auf den Anfallsverlauf ableiten. In eventuell größer angelegten späteren Studien könnte dieser signifikante Effekt noch zu prüfen sein.

Die Gruppe der Patienten mit alleiniger Dystonie im Anfallsverlauf zeigt die geringste Generalisierungsrate im Vergleich zu den anderen Gruppen.

Wie in unserer Studie bestätigt auch eine andere aktuelle Studie eine negative Korrelation von Dystonie und dem Auftreten von tonischen und klonischen Anfallsmustern bei Patienten mit TLE (Cleto Dal-Col et al. 2008). Die These jener Studie lautet, dass Patienten mit Dystonie als Zeichen der Aktivität in den Basalganglien eine niedrige sekundäre Generalisierungsrate zeigen. Bei 25% der Patienten ohne Dystonie und 29% der Patienten mit Dystonie traten bilateral tonisch-klonische Anfälle auf (Cleto Dal-Col et al. 2008).

Unsere Studie bestätigt diese Daten, die zeigen, dass es zwischen den beiden Gruppen mit und ohne Dystonie etwa gleich häufig zu einer sekundären Generalisierung kommt. Anfallsverläufe mit oder ohne Dystonie weisen eine ähnliche Rate an sekundärer Generalisierung auf.

Das Auftreten einer Dystonie allein beweist noch nicht die geringe sekundäre Generalisierungsrate, auch wenn die Dystonie negativ mit der sekundären Generalisierungsrate korreliert.

Unsere Ergebnisse zeigen lediglich eine signifikant geringere Generalisierungsrate, wenn sowohl Dystonie als auch Version im Anfallsverlauf auftreten. Eine plausible Erklärung hierfür wäre, dass ictale Dystonie als Ausdruck für die Aktivierung inhibierender Mechanismen steht - die auf die Verbindungen zwischen Frontallappen und Basalganglien zurückzuführen sind - und modulierend auf den Anfallsverlauf einwirken (Leh et al. 2007).

Der Zusammenhang zwischen ictaler Dystonie der Hand und ictaler Aktivität in den kontralateralen Basalganglien wurde in SPECT-Studien untersucht: Während einer Dystonie konnte als Zeichen einer gesteigerten Aktivität gleichzeitig eine Hyperperfusion in den kontralateralen Basalganglien gemessen werden (Mizobuchi et al. 2004; Joo et al. 2004; Shin et al. 2002). Im interiktalen Zustand wurde im FDG-PET ein Hypometabolismus der Basalganglienregion beobachtet (Dupont et al. 1998; Rusu et al. 2005).

Es bleibt unklar, ob in der SPECT-Studie die Hyperperfusion im Striatum ein Hinweis auf physiologische Aktivität oder auf Inhibierung dieser Struktur ist.

Patienten mit Dystonie weisen einen Hypometabolismus in temporalen und extratemporalen Bereichen auf, unter anderem im Putamen. Das könnte ein Hinweis sein, dass während dem Auftreten einer Dystonie sowohl Putamen als auch extratemporale Bereiche involviert sind (Rusu et al. 2005).

Später wurde der Zusammenhang einer Dystonie mit einer höheren sekundären Generalisierung festgestellt. Eine Erklärung für die Unterdrückung der sekundären Generalisierungsrate bei Anfällen mit Dystonie und Version könnte im Zusammenhang mit der Anatomie stehen. Anfälle ausgehend vom Temporallappen und im Besonderen vom mesialen Temporallappen verbleiben länger im limbischen Bereich und breiten sich erst spät in die suprasylvische Region aus (als Ausdruck klonischer Bewegungsmuster und Version).

In den letzten Jahrzehnten konnte gezeigt werden, dass die Basalganglien einen modulatorischen Einfluss auf den Verlauf von epileptischen Anfällen ausüben (Gale, 1985; Depaulis et al. 1994; Usui et al. 2005).

Durch eine pharmakologische Manipulation verschiedener Anteile der Basalganglien konnte ein antiepileptischer Effekt gezeigt werden.

Lokale Injektion eines GABA-Agonisten in die Substantia nigra pars reticulata (SNpr) führte bei verschiedenen Tiermodellen zu einer Anfallsunterdrückung (Depaulis et al. 1994; Deransart et al. 1996, Dybdal und Gale, 2000). Blockierte man hingegen die Rezeptoren durch Injektion eines Antagonisten, kam es zu einem gegenteiligen Effekt mit Aggravation der Anfälle (Deransart et al. 1998).

In ähnlichen Tierversuchen konnte durch pharmakologische Aktivierung des Striatums (Deransart et al. 1998), des Nucleus subthalamicus (STN) (Deransart et al. 1998; Veliskova et al. 1996; Vercueil et al. 1998), des Pallidums (Deransart et al. 1998; Deransart et al. 1999) oder der Colliculi superiores (Dybdal und Gale, 2000) eine antiepileptische Wirkung erzielt werden. Durch pharmakologische Hemmung einiger dieser Strukturen kam es zu einer Aggravation (Deransart et al. 1998).

Ebenfalls im Tiermodell konnte eine antiepileptische Wirkung durch direkte Stimulation von subkortikalen Kernregionen (STN oder Substantia nigra pars reticulata (SNR)) nachgewiesen werden. Eine Hochfrequenzstimulation (HFS) dieser Strukturen führte zur Reduktion der Schwere eines Anfalls (Dybdal und Gale, 2000; Usui et al. 2005). Dauerhafte Stimulierung dieser Gebiete hatte jedoch eine Erhöhung der Anfallsfrequenz zur Folge (Feddersen et al. 2007).

Eine andere pathophysiologische Erklärung für diesen antikonvulsiven Effekt der Basalganglien könnte die Unterbrechung der physiologischen Übertragungsrate der Neuronen der SNR sein, was zu einer Hemmung der kortikalen Neuronen führen könnte, um damit einer sekundären Generalisierung vorzubeugen (Paz et al. 2007).

Die Ergebnisse der Tiermodelle versuchte man auf den Menschen zu übertragen. Patienten mit therapierefraktärer Epilepsie wurden ausgewählt und mittels Hochfrequenzstimulierung des STN behandelt.

Es gab erste Erfolge, aber nicht bei allen Patienten konnte eine antiepileptische Wirkung erzielt werden (Chabardes et al. 2002; Benabid et al. 2002; Loddenkemper et al. 2001; Handforth et al. 2006).

Biraben et al. beschrieben als erste die Beteiligung der Basalganglien in einigen epileptischen Syndromen beim Menschen. Patienten mit Ring-Chromosom 20 hatten eine geringere Aufnahme von ^{18}F fluoro-L-DOPA im bilateralen Putamen und Nucleus caudatus. Bei diesen Patienten wurden lang anhaltende generalisierte Anfälle, die häufig in einen Status epilepticus übergehen, beobachtet. Die Dysfunktion der striatalen dopaminergen Neurotransmission könnte das antikonvulsive System und das endogene System beeinträchtigen (Biraben et al. 2004). Ähnliche Ergebnisse wurden auch bei Patienten mit therapierefraktärer TLE beschrieben (Bouilleret et al. 2008).

Ergebnisse aus Tierversuchen sind nur bedingt auf den Menschen übertragbar. Beim Menschen bleibt es unklar, ob Dystonie als Ausdruck für eine Aktivierung oder Inhibierung der Basalganglien steht. Eine iktale Dystonie stellt gleichzeitig eine Verbreitung des Anfalls im Bereich vieler kortikaler Strukturen dar. Dabei ist es schwierig, die Rolle des Kortex von den Basalganglien zu trennen und zu unterscheiden. Im Tiermodell konnte durch elektrophysiologische Stimulierung oder pharmakologische Manipulation der Basalganglien mit ihren Verbindungen eine Anfallsunterbrechung erzeugt werden (Deransart et al. 2003; Paz et al. 2005).

Zur genaueren Differenzierung und Übertragung auf den Menschen fehlen noch Studien. Unsere Daten lassen vermuten, dass die Basalganglien eine Rolle in der Anfallsausbreitung spielen. Ein tieferes Verständnis dieser Kontrollmechanismen könnte zukünftig neue therapeutische Strategien wie zum Beispiel eine tiefe Hirnstimulation ermöglichen. Auch ein pharmakologischer Behandlungsansatz durch Gabe von dopaminergen Substanzen ist vorstellbar.

6. Zusammenfassung

Durch Beobachtung des semiologischen Anfallsverlaufs konnte gezeigt werden, dass eine iktale Dystonie zu einer Hemmung der sekundären Generalisierung führt, insbesondere wenn die Bereitschaft zur sekundären Generalisierung durch eine Aktivierung des frontalen Augenfelds, sichtbar als iktale Version, erhöht ist.

7. Abbildungsverzeichnis

<u>1. Epileptischer Anfall</u>	
<u>2. Aura</u>	
	2.1. Somatosensible Aura ²
	2.2. Visuelle Aura ²
	2.3. Auditorische Aura ²
	2.4. Olfaktorische Aura
	2.5. Gustatorische Aura
	2.6. Vegetative Aura
	2.7. Epigastrische Aura
	2.8. Psychische Aura
<u>3. Dialeptischer Anfall</u> ¹	
	3.1. Typischer dialeptischer Anfall ¹
<u>4. Vegetativer Anfall</u> ²	
<u>5. Motorischer Anfall</u> ^{2 1}	5.1. Einfach-motorischer Anfall ²
	5.1.1. Epileptischer Spasmus ²
	5.1.1.1. Myoklonischer Anfall ²
	5.1.1.2. Tonischer Anfall ²
	5.1.2. Klonischer Anfall ²
	5.1.3. Tonisch-klonischer Anfall ²
	5.1.4. Versiver Anfall ²
	5.2. Komplex-motorischer Anfall ¹
	5.2.1. Hypermotorischer Anfall ¹
	5.2.2. Automotorischer Anfall ¹
	5.2.3. Gelastischer Anfall ¹
<u>6. Besondere Anfallsformen</u>	
	6.1 Atonischer Anfall ²
	6.2 Negativ myoklonischer Anfall ²
	6.3. Astatischer Anfall
	6.4. Akinetischer Anfall ^{2 1}
	6.5. Aphasischer Anfall ¹
	6.6. Hypomotorischer Anfall ¹
<u>7. Unklassifizierter Anfall</u>	

¹ Anfallsformen, deren ictale oder postiktale Semiologie auf die Hemisphäre des Anfallsursprungs weist

² Anfallsformen, deren somatotopie Lokalisation angegeben werden kann

Jede Anfallsform kann auch als Status epilepticus auftreten

Abbildung 1: Anfallsformen der Semiologischen Anfallsklassifikation (SAK)

<u>Anfallskategorie</u>	<u>Anfallsform</u>
Wahrnehmung	Aura
Bewusstsein	Dialeptischer Anfall
Vegetativum	Vegetativer Anfall
Motorik	Motorischer Anfall - einfach-motorisch - komplex-motorisch

Abbildung 2: Anfallskategorie und Anfallsform

Symptom	Lage der epileptogenen Läsion	Spezifität	Relative Häufigkeit
Forcierte Kopfwendung (Version; <10s vor sekundärer Generalisierung)	Kontralateral	>90%	TLE: 35% ETE: 40%
Unilaterale iktale Dystonie	Kontralateral	90-100%	TLE: 35% ETE: 20%
Iktale Sprache	Nondominant	>80%	10-20%
Iktale Automatismen bei erhaltenem Bewusstsein	Nondominant	100%	Selten, 5%
Postiktale Dysphasie	Dominant	>80%	20%
Postiktales Nasereiben	Ipsilateral	80-90%	TLE: 40-50% FLE: 10%
Unilaterales Zwinkern	Ipsilateral	80%	Selten, 1,5%
Iktales Erbrechen	Nondominant	>90%	Selten
Zeichen der Vier	Kontralateral	90%	65% der Pat. mit sGTKAs

TLE: Temporallappenepilepsie

FLE: Frontallappenepilepsie

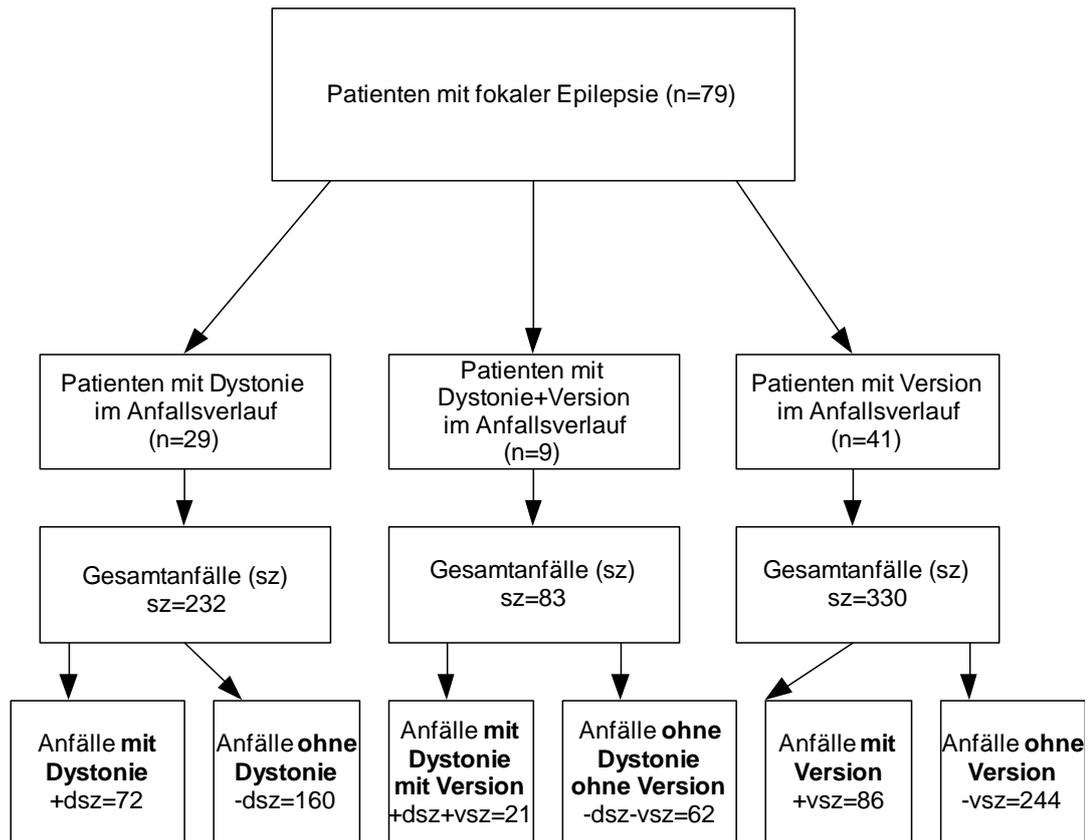
ETE: Extratemporallappenepilepsie

sGTKA: sekundär generalisierter tonisch-klonischer Anfall

Abbildung 3: Lateralisierende Anfallsphänomene, deren epileptogene Lage im Kortex, Spezifität und relative Häufigkeit

	Gesamt	Patienten mit Dystonie im Anfall	Patienten mit Dystonie und Version im Anfall	Patienten mit Version im Anfall
Patienten	79	29	9	41
Weiblich/Männlich	36/43	13/16	5/4	18/23
Alter (in Jahren)	36 \pm 11	36 \pm 11	37 \pm 12	36 \pm 11
Alter bei Erkrankungsbeginn (in Jahren)	16 \pm 12	14 \pm 11	10 \pm 11	18 \pm 13
Dauer der Epilepsie (in Jahren)	22 \pm 12	22 \pm 12	26 \pm 11	18 \pm 11
Temporallappenepilepsie (TLE)	58	22	7	29
<i>mesiale TLE</i>	23	10	3	10
<i>neokortikale TLE</i>	29	10	2	17
<i>Bitemporale</i>	6	2	2	2
Frontallappenepilepsie	10	1	0	9
Parietallappenepilepsie	1	1	0	0
Fokale Epilepsie (nicht näher bezeichnet)	10	5	2	3

Abbildung 4: Überblick über das Patientenkollektiv



+dsz: Anfälle mit Dystonie im Anfallsverlauf

-dsz: Anfälle ohne Dystonie im Anfallsverlauf

+dsz+vsz: Anfälle mit Dystonie und mit Version

-dsz-vsz: Anfälle ohne Dystonie und ohne Version

+vsz: Anfälle mit Version im Anfallsverlauf

-vsz: Anfälle ohne Version im Anfallsverlauf

Sz: Gesamtanfallszahl

Abbildung 5: Überblick über alle Patientengruppen und deren Anfallszahlen mit und ohne lateralisierende Zeichen

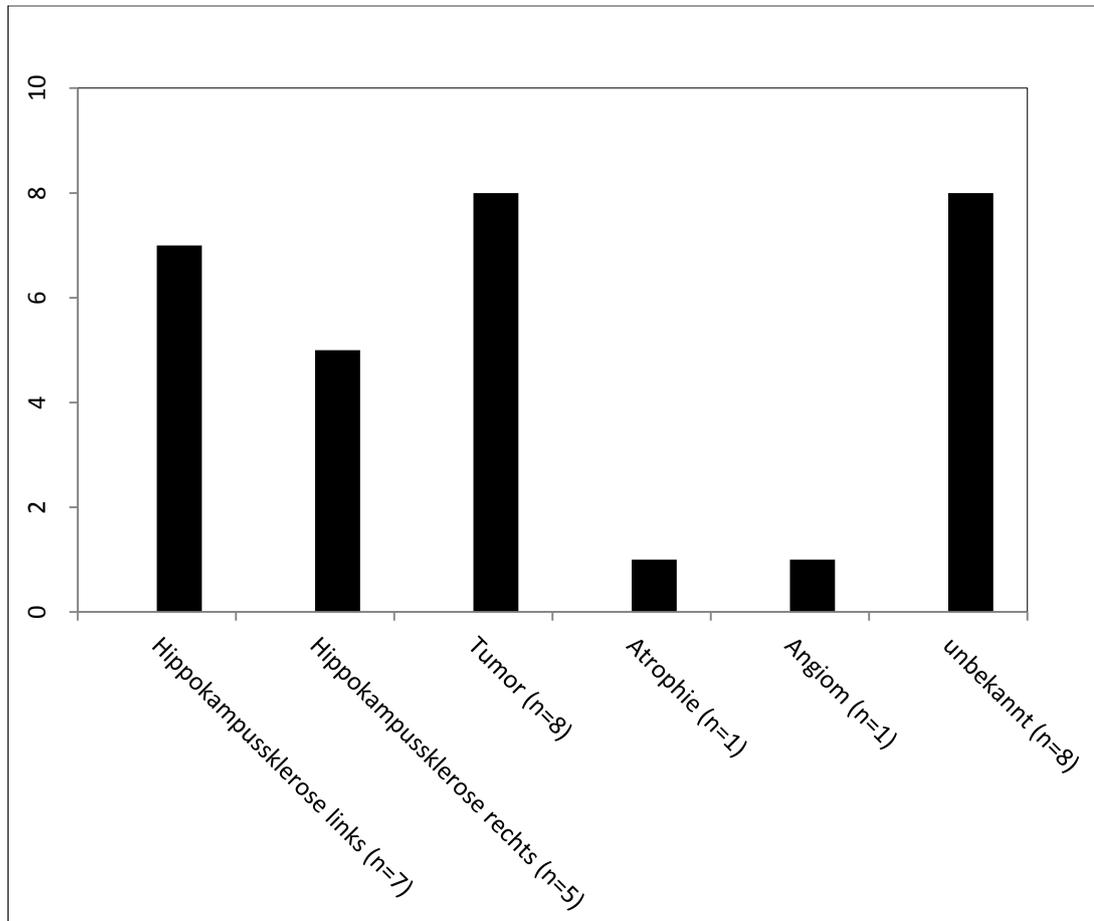
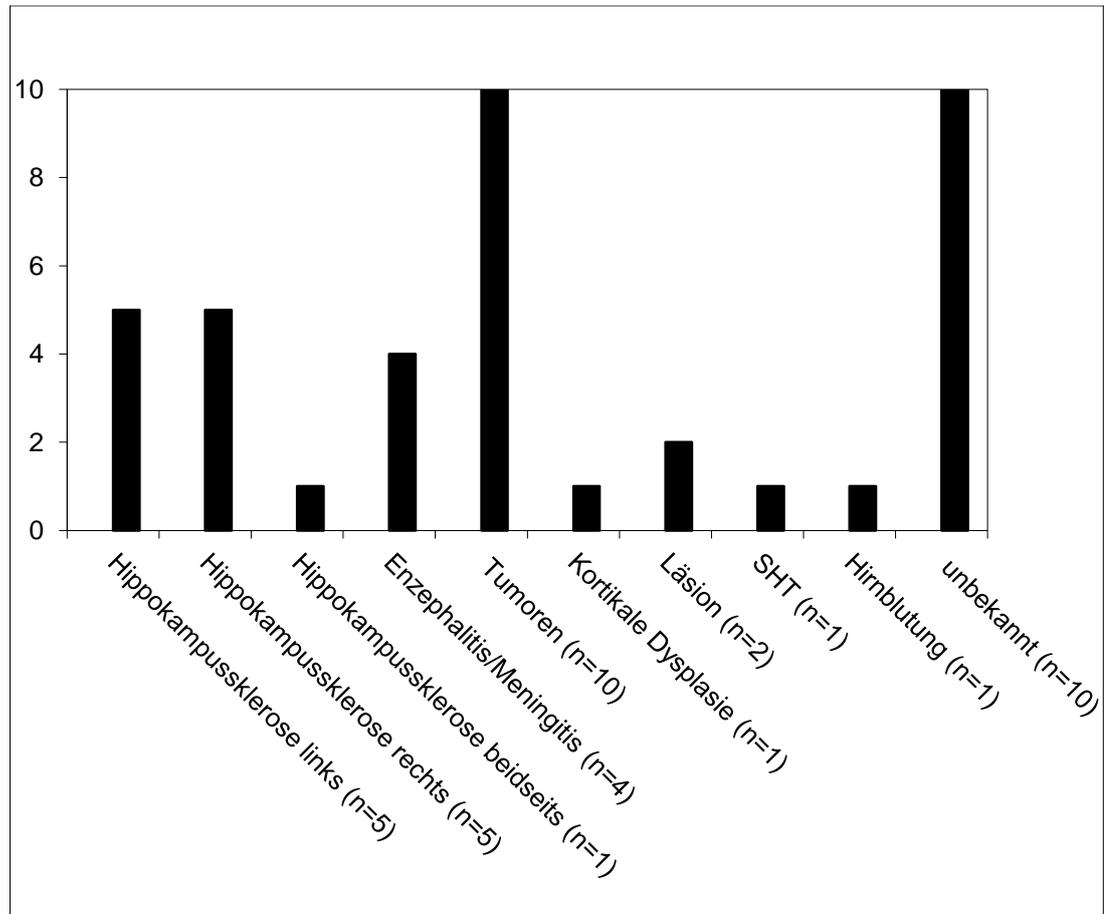


Abbildung 6: Ätiologie der Epilepsie der Patienten mit iktaler Dystonie



SHT: Schädel-Hirn-Trauma

Abbildung 7: Ätiologie der Epilepsie der Patienten mit iktaler Version

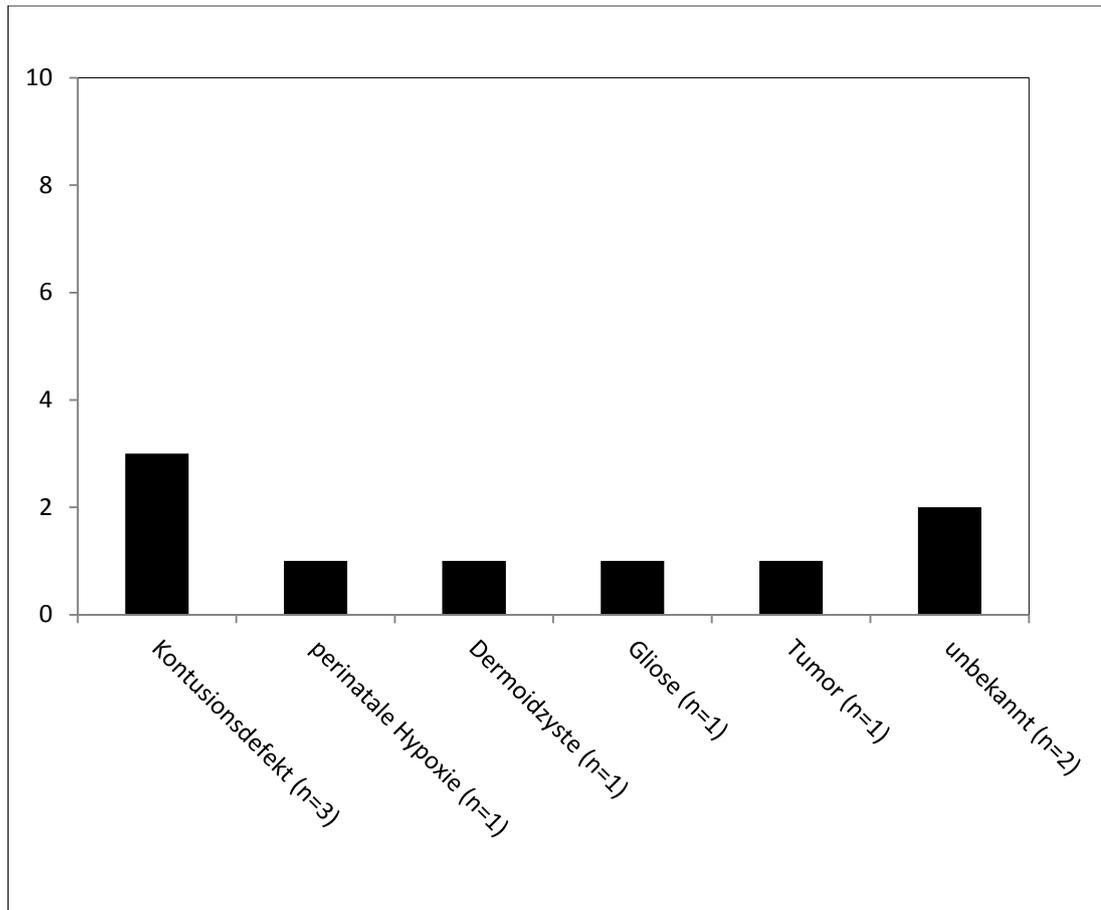


Abbildung 8: Ätiologie der Epilepsie der Patienten mit iktaler Dystonie+Version

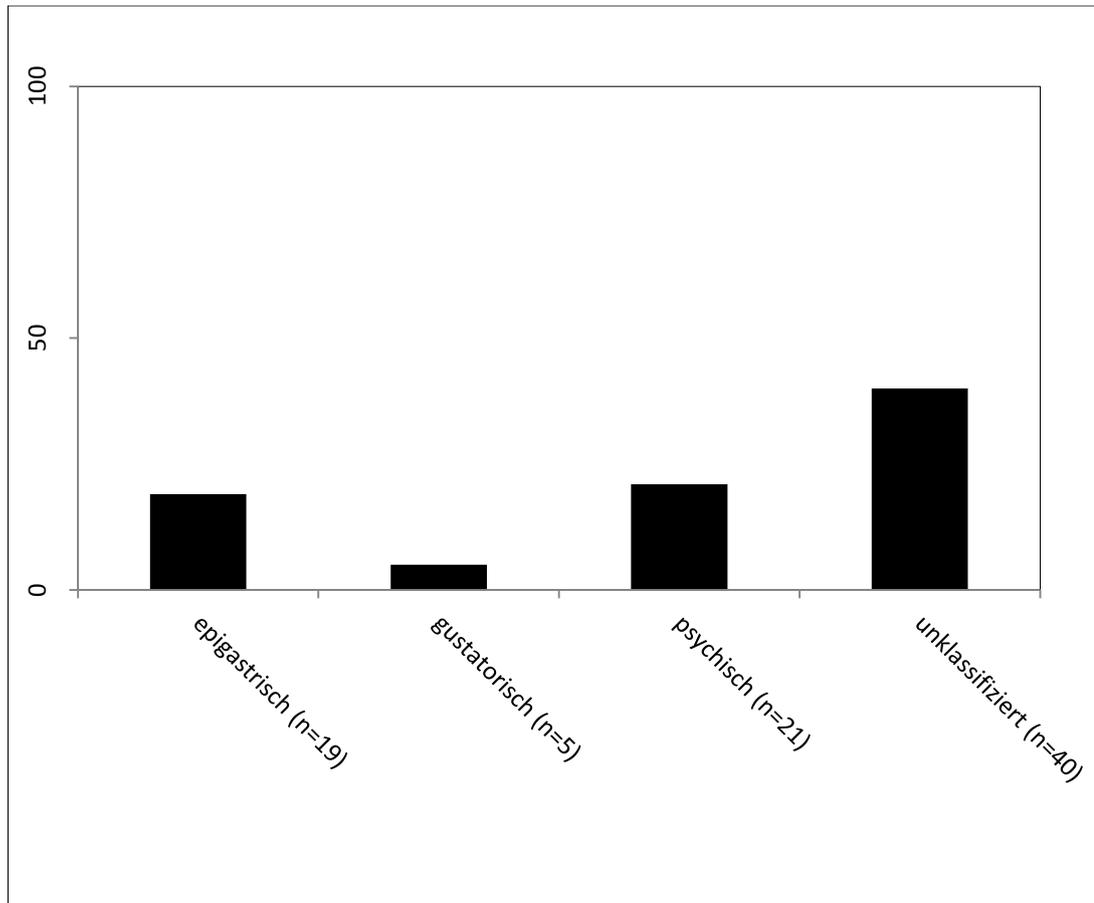


Abbildung 9: Auraformen der Patienten mit iktaler Dystonie

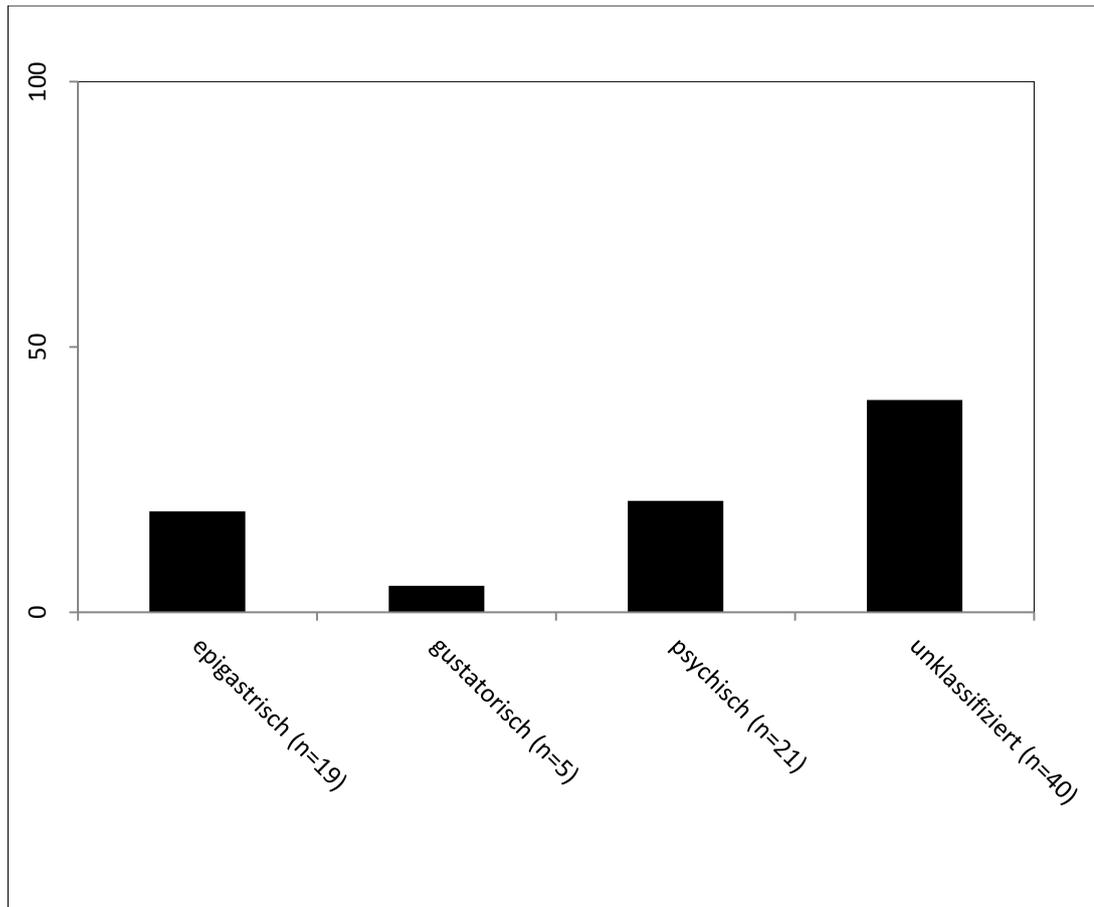


Abbildung 10: Auraformen der Patienten mit iktaler Version

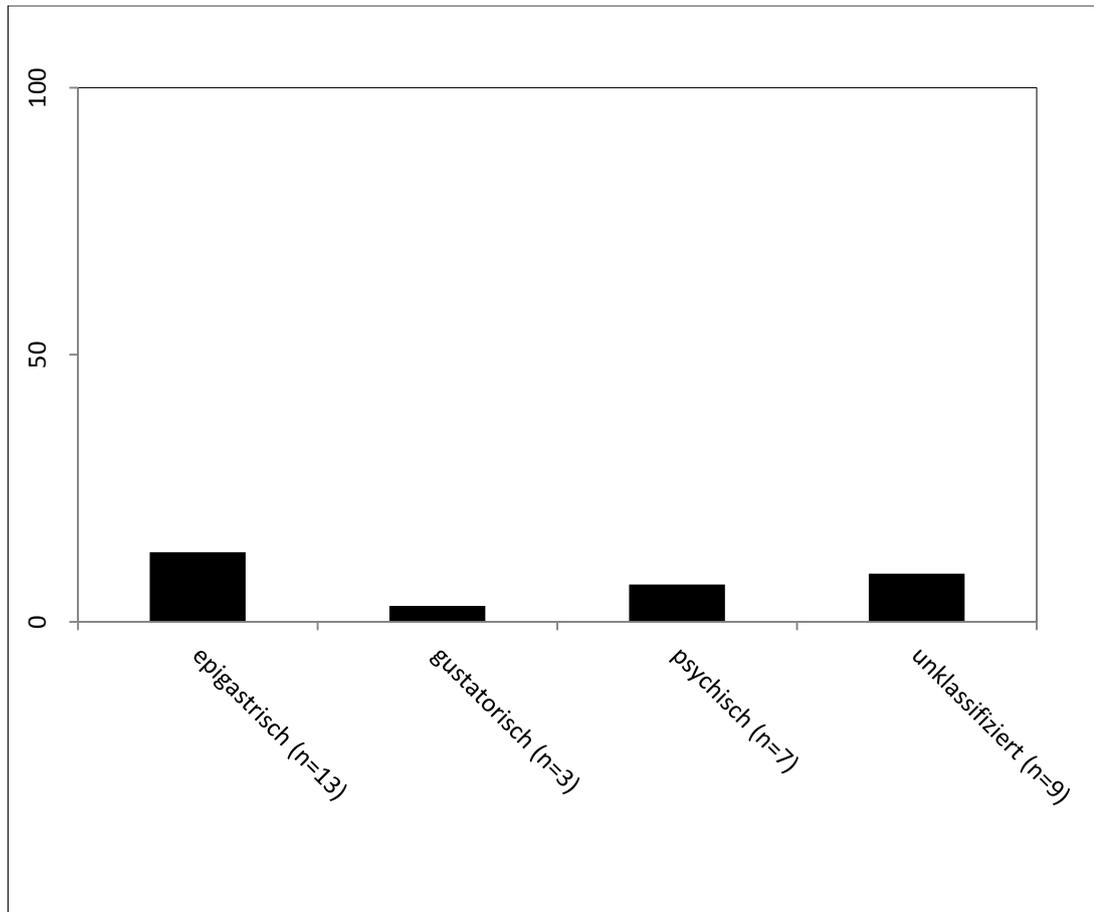
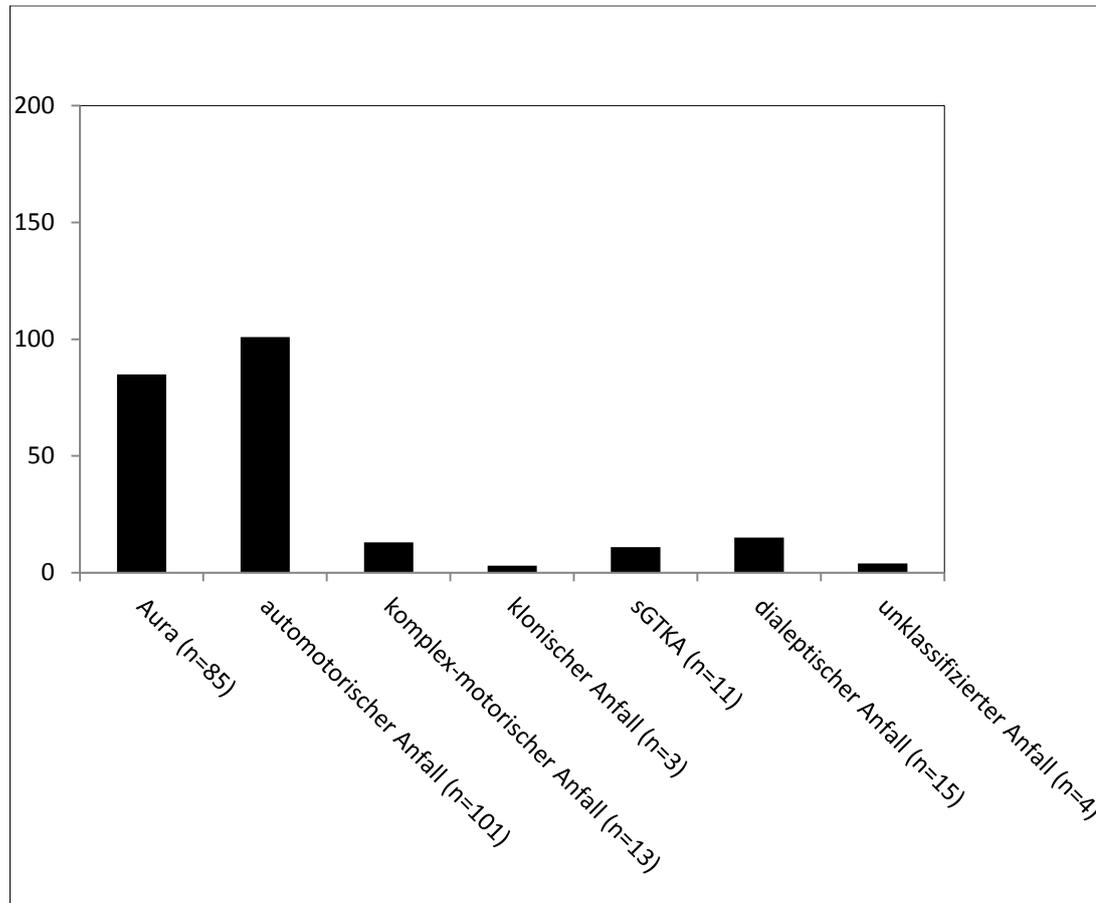
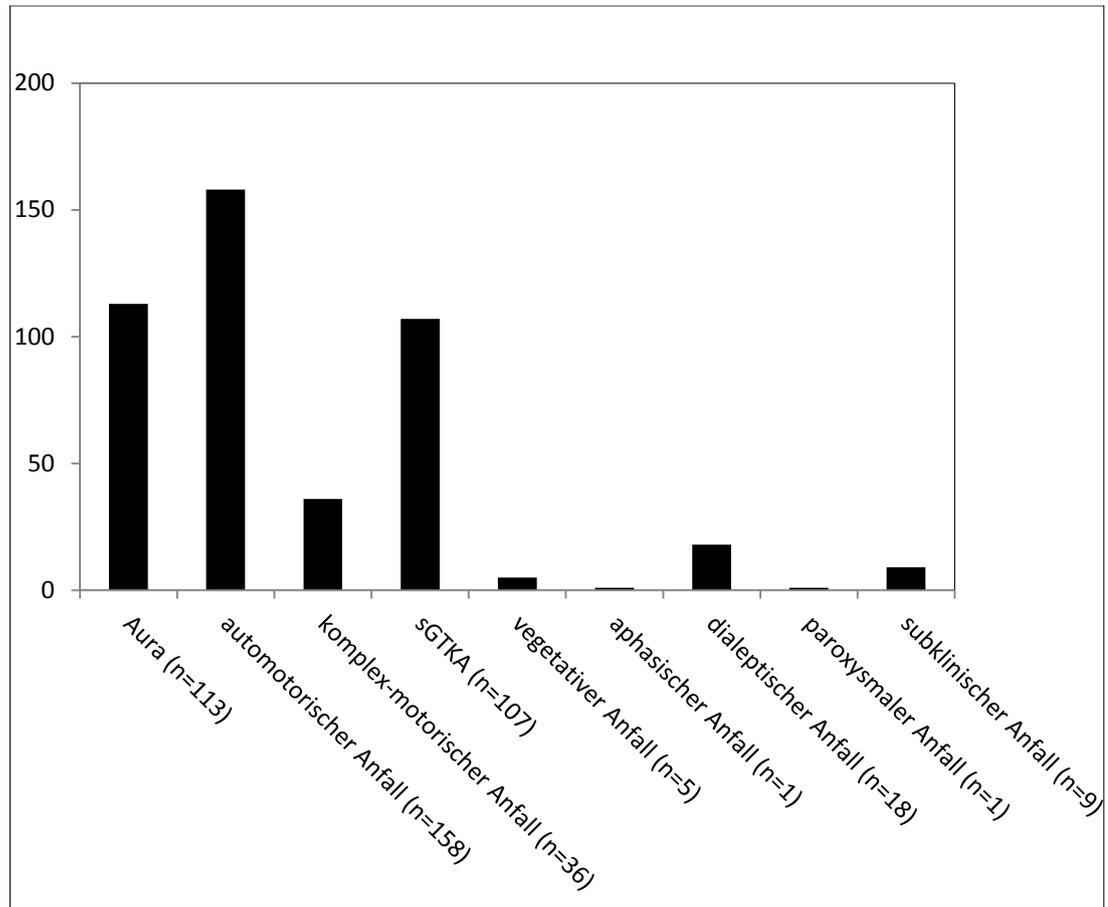


Abbildung 11: Auraformen der Patienten mit iktaler Dystonie+Version



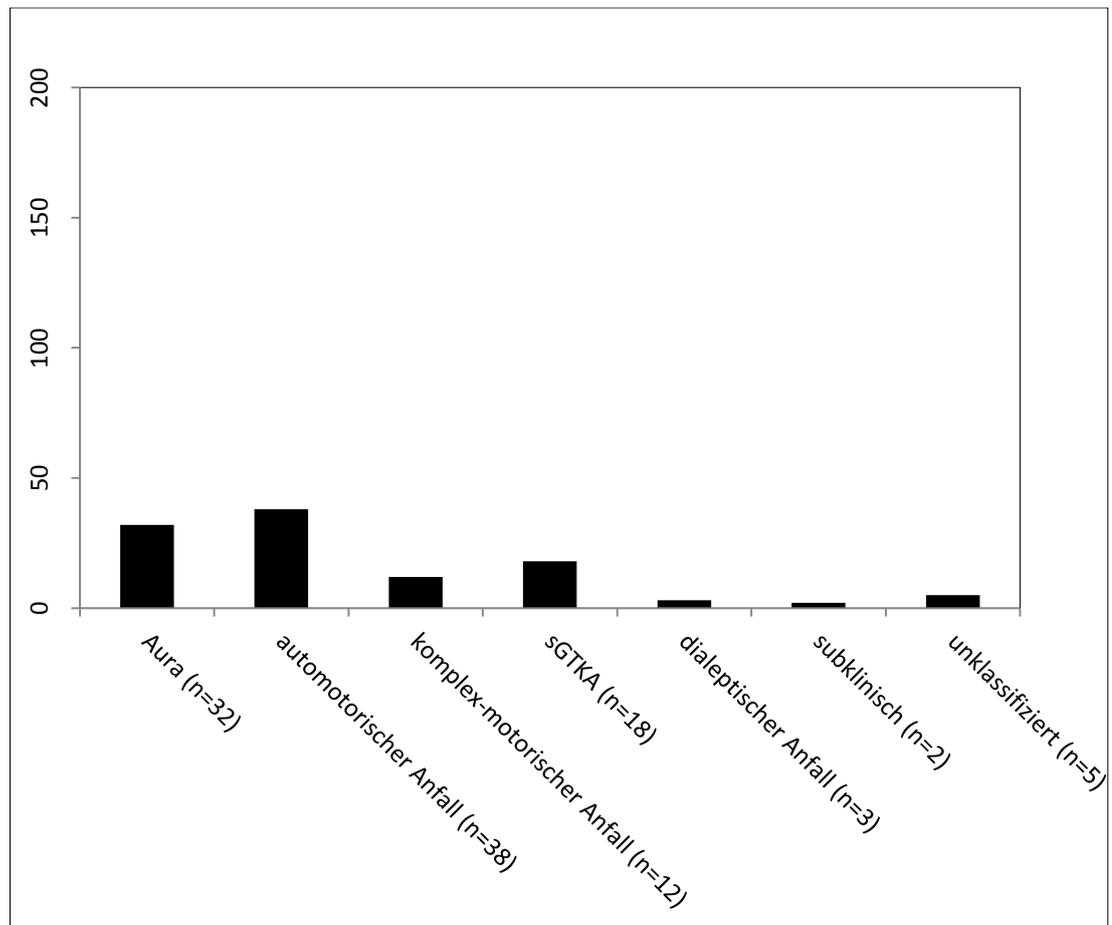
sGTKA: sekundär generalisiert tonisch-klonischer Anfall

Abbildung 12: Anfallsformen der Patienten mit iktaler Dystonie



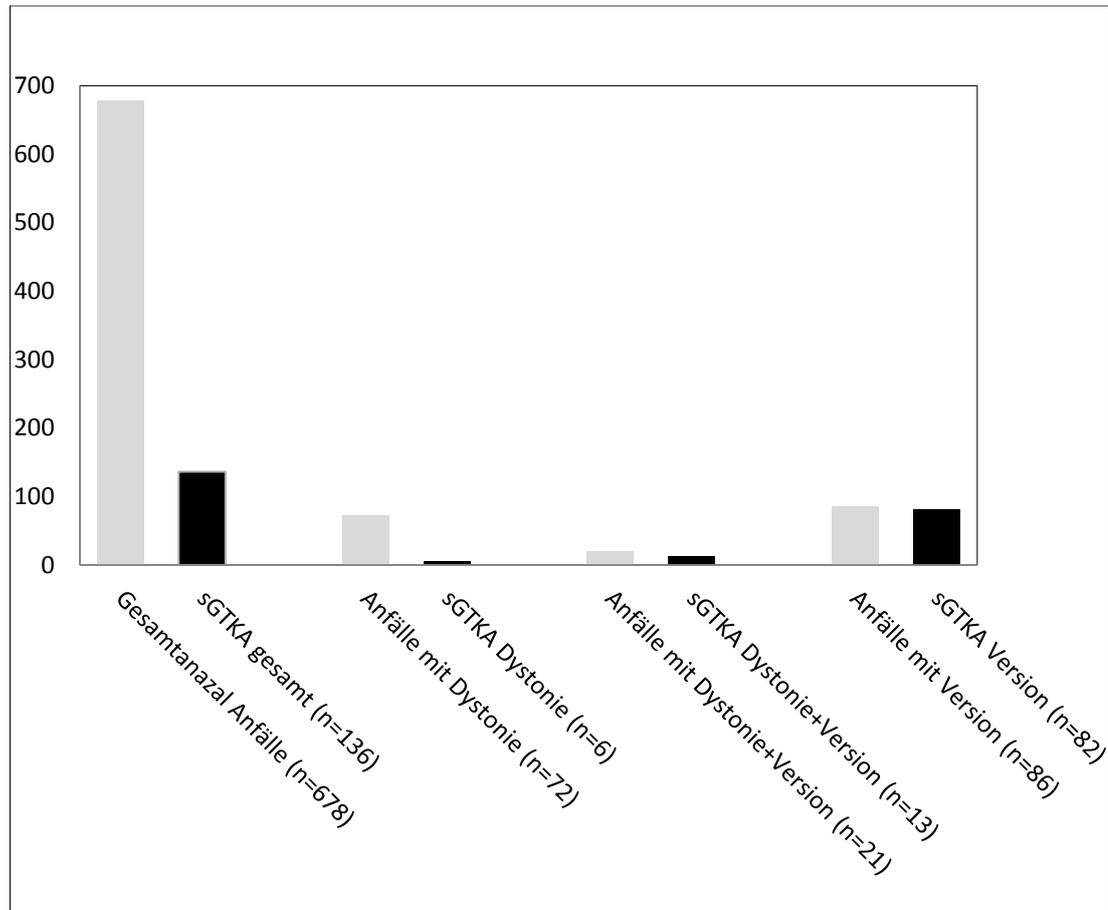
sGTKA: sekundär generalisiert tonisch-klonischer Anfall

Abbildung 13: Anfallsformen der Patienten mit iktaler Version



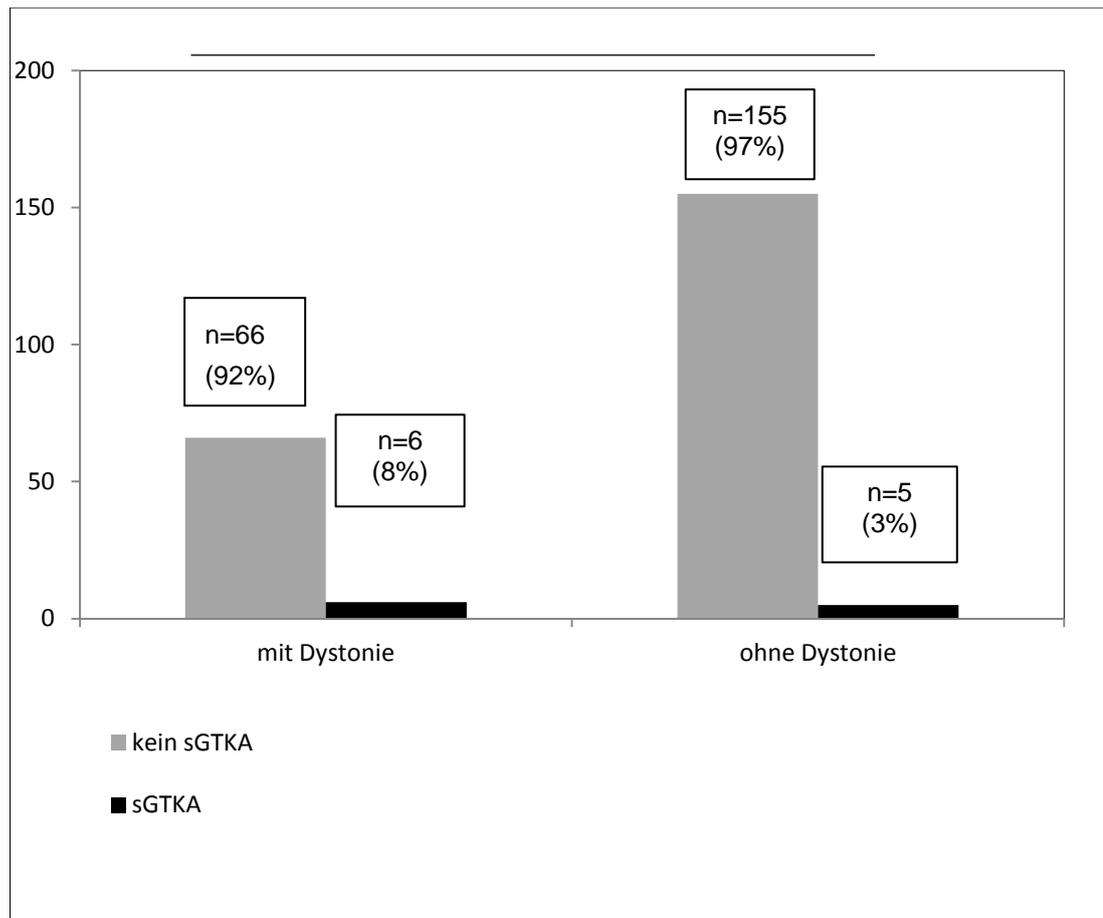
sGTKA: sekundär generalisiert tonisch-klonischer Anfall

Abbildung 14: Anfallsformen der Patienten mit iktaler Dystonie+Version



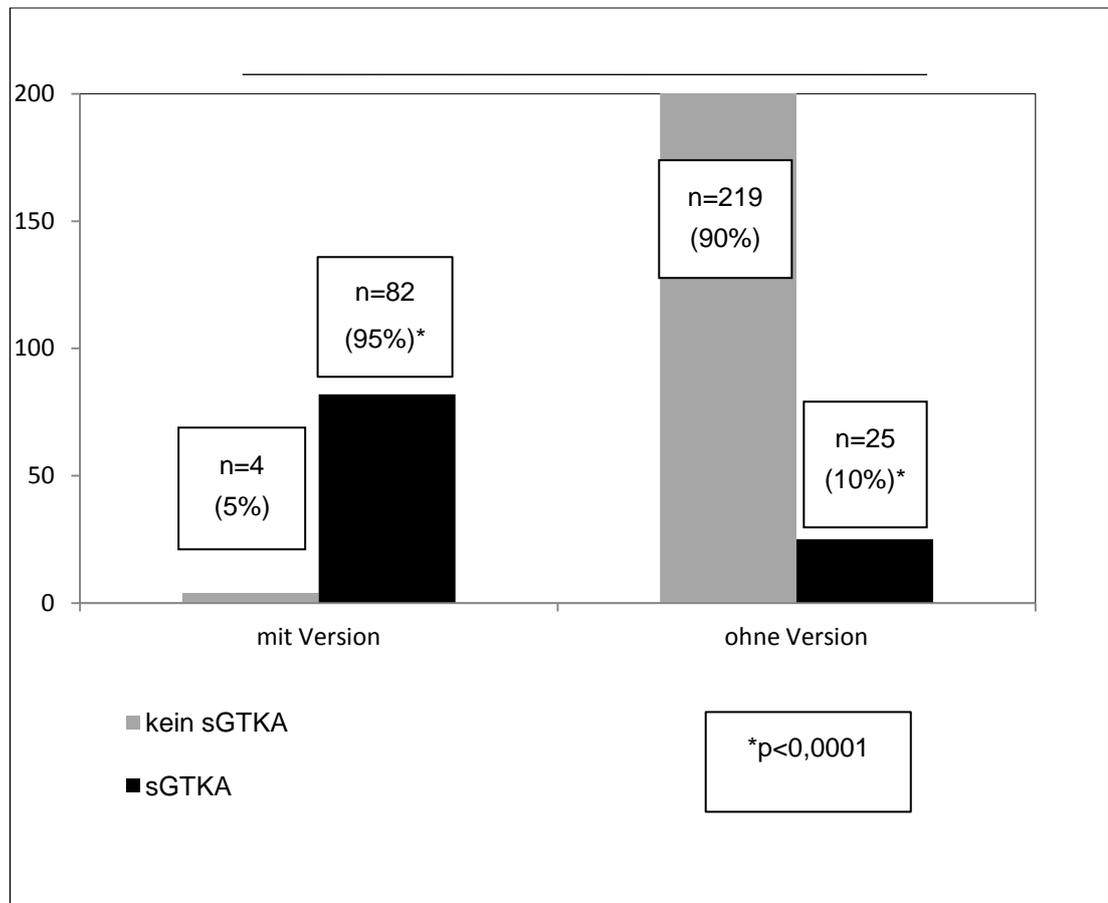
sGTKA: sekundär generalisiert tonisch-klonischer Anfall

Abbildung 15: Überblick der Gesamtanfallszahlen aller Patientengruppen und den jeweiligen sekundären Generalisierungsraten



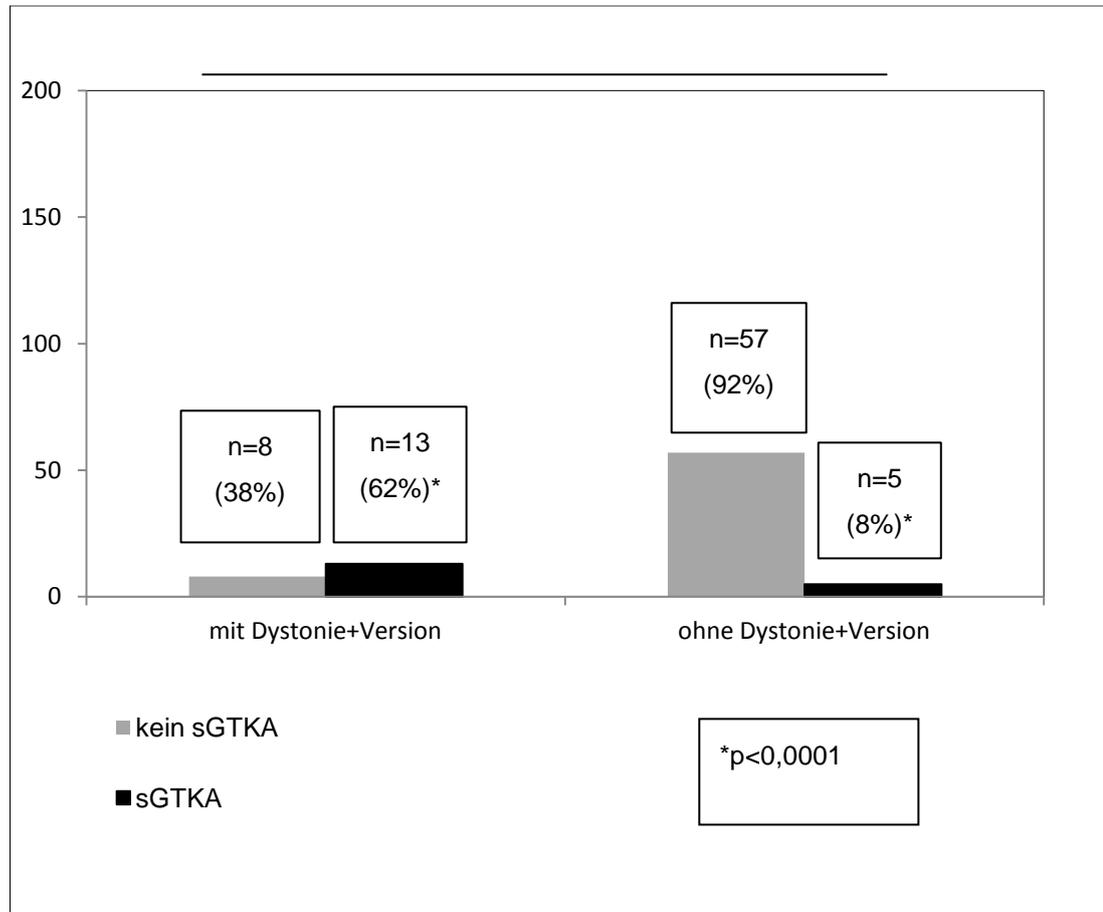
sGTKA: sekundär generalisiert tonisch-klonischer Anfall

Abbildung 16: Vergleich der sekundären Generalisierungsrate innerhalb des Patientenkollektivs mit Dystonie



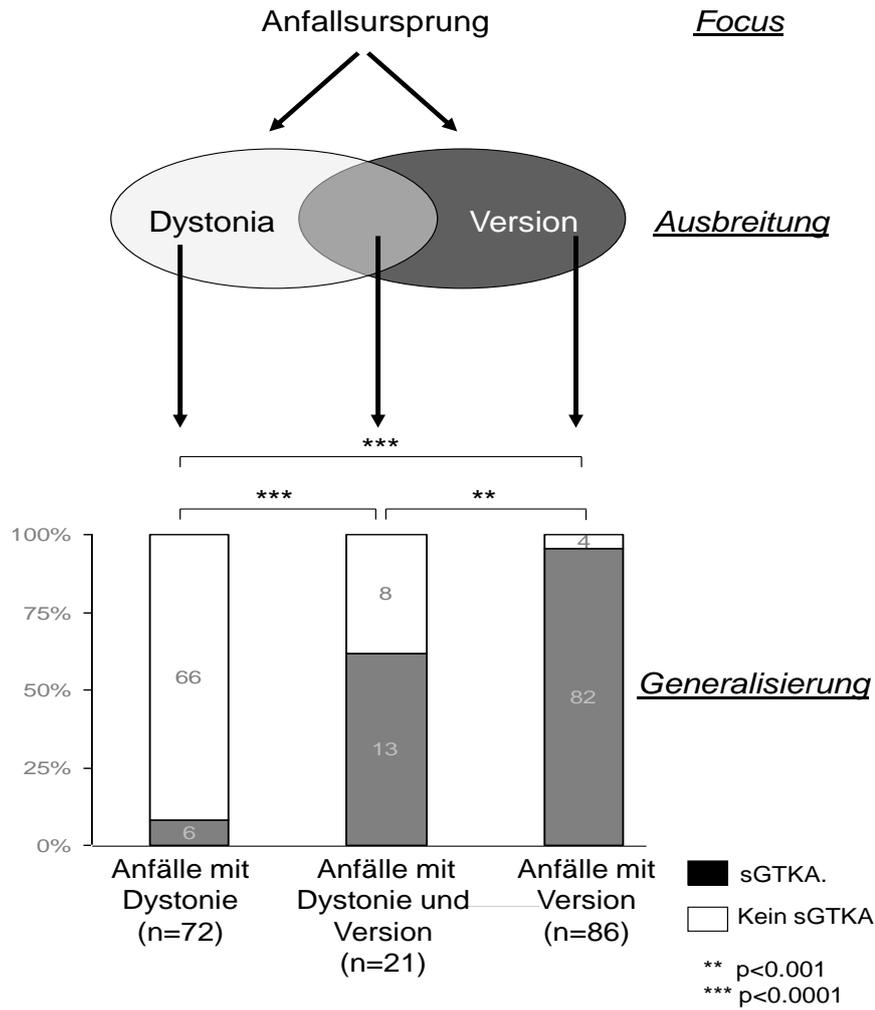
sGTKA: sekundär generalisiert tonisch-klonischer Anfall

Abbildung 17: Vergleich der sekundären Generalisierungsrate innerhalb des Patientenkollektivs mit Version



sGTKA: sekundär generalisiert tonisch-klonischer Anfall

Abbildung 18: Vergleich der sekundären Generalisierungsrate innerhalb des Patientenkollektivs mit Dystonie+Version



sGTKA: sekundär generalisiert tonisch-klonischer Anfall

Abbildung 19: Vergleich der sekundären Generalisierungsrate bei Anfällen mit Dystonie, Dystonie+Version und Version im Anfallsverlauf

Studie	Epilepsie-syndrom	Häufigkeit Dystonie	Sensitivität	Spezifität	PPV
Bleasel und Kotagal et al. 1997	TLE	35,3%			92%
	ETE	20%			100%
Steinhoff und Schindler et al. 1998	TLE (links)		42%	100%	
Rosenow und Hamer et al. 2001				90-100%	
Kotagal und Lüders et al. 1989		23%		100%	96%
Chou und Yu et al. 2004	98,9% kont	32,8%		87,5%	
Shukla und Bhatia et al. 2002	82,8% kont	53%			
Yu und Yiu et al. 2001	mTLE 92% kont	23%			
Dupont und Semah et al. 1999	nTLE 100% ipsi	33,2%			
Yen und Yu et al. 1998	TLE				

TLE: Temporallappenepilepsie

ETE: Extratemporallappenepilepsie

mTLE: mesiale Temporallappenepilepsie

nTLE: neokortikale Temporallappenepilepsie

Ipsi: ipsilateral

kont: kontralateral

Abbildung 20: Überblick über Häufigkeit, Sensitivität und Spezifität der iktalen Dystonie in verschiedenen Studien

Studie	Epilepsie-syndrom	Häufigkeit Version	Sensitivität	Spezifität	PPV
Steinhoff und Schindler et al. 1998	TLE (links)		51%	100%	
Rosenow und Hamer et al. 2001	TLE ETE	35% 40%		>90%	88%
Chou und Yu et al. 2004		20%			
McLachlan, 1987	92% kont				
Shukla und Bhatia et al. 2002				86%	

TLE: Temporallappenepilepsie

ETE: Extratemporallappenepilepsie

Kont: kontralateral

Abbildung 21: Überblick über Häufigkeit, Sensitivität und Spezifität der iktalen Version in verschiedenen Studien

8. Literaturverzeichnis

Abou-Khalil B, Fakhoury T. (1996). "Significance of head turn sequences in temporal lobe onset seizures."

Epilepsy Research **23**:245-250.

Awad IA, Assirati JA Jr, Burgess R, Barnett GH, Lüders HO. (1991). "A new class of electrodes of intermediate invasiveness: preliminary experience with epidural pegs and foramen ovale electrodes in the mapping of seizure foci."

Neurol Res **13**:177-183.

Benabid AL, Minotti L, Koudsié A, de Saint Martin A, Hirsch E. (2002). "Antiepileptic effect of high frequency stimulation of the subthalamic nucleus (corpus luyisi) in a case of medically intractable epilepsy caused by focal dysplasia: a 30-month follow-up: technical case report."

Neurosurgery **50** (6):1385-1391.

Biraben A, Semah F, Ribeiro MJ, Douaud G, Remy P, Depaulis A. (2004). "PET evidence for a role of the basal ganglia in patients with ring chromosome 20 epilepsy."

Neurology **63** (1):73-77.

Bleasel A, Kotagal P, Kankiratawana P, Rybicki L. (1997). "Lateralizing value and semiology of ictal limb posturing and version in temporal lobe and extratemporal epilepsy."

Epilepsia **38**:168-174.

Blumenfeld H, Westerveld M, Ostroff RB, Vanderhill SD, Freeman J, Necochea A, Uranga P, Tanhehco T, Smith A, Seibyl JP. (2003). "Selective frontal, parietal, and temporal networks in generalized seizures."

Neuroimage **19**:1556-1566.

Bouilleret V, Semah F, Chassoux F, Mantzaridez M, Biraben A, Trebossen R, Ribeiro MJ. (2008). "Basal ganglia involvement in temporal lobe epilepsy: a functional and morphologic study."

Neurology **70**(3):177-184.

Chabardes S, Kahane P, Minotti L, Koudsie A, Hirsch E, Benabid AL. (2002). "Deep brain stimulation in epilepsy with particular reference to the subthalamic nucleus."

Epileptic Disord **3**:83-93.

Cleto Dal-Col ML, Bertti P, Terra-Bustamante VC, Velasco TR, Araujo Rodrigues MC, Wichert-Ana L, Sakamoto AC, Garcia-Cairasco N. (2008). "Is dystonic posturing during temporal lobe epileptic seizures the expression of an endogenous anticonvulsant system?"

Epilepsy Behav **12**:39-48.

Chou CW, Yu HY, Shih YH, Yiu CH, Kwan SY, Yen DJ, Lin YY. (2004). "Lateralisation value of lower limb behaviors in complex partial seizures of temporal lobe origin: a video-EEG analysis."

Seizure **13**:35-39.

Croxson PL, Johansen-Berg H, Behrens TE, Robson MD, Pinski MA, Gross CG, Richter W, Richter MC, Kastner S, Rushworth MF. (2005). "Quantitative investigation of connections of the prefrontal cortex in the human and macaque using probabilistic diffusion tractography."

J. Neurosci. **25**:8854-8866.

Depaulis A, Vergnes M, Marescaux C. (1994). "Endogenous control of epilepsy: the nigral inhibitory system."

Prog Neurobiol **42**:33-52.

Deransart C, Hellwig B, Heupel-Reuter M, Léger JF, Heck D, Lücking CH. (2003). "Single-unit analysis of substantia nigra pars reticulata neurons in freely behaving rats with genetic absence epilepsy."

Epilepsia **44** (12):1513-1520.

Deransart C, Marescaux C, Depaulis A. (1996). "Involvement of nigral glutamatergic inputs in the control of seizures in a genetic model of absence epilepsy in the rat."

Neuroscience **71**:721-728.

Deransart C, Riban V, Lê BT, Hechler V, Marescaux C, Depaulis A. (1999). "Evidence for the involvement of the pallidum in the modulation of seizures in a genetic model of absence epilepsy in the rat."

Neuroscience Letters **265**:131-134.

Deransart C, Vercueil L, Marescaux C, Depaulis A. (1998). "The role of basal ganglia in the control of generalized absence seizures."

Epilepsy Research **32**:213-223.

Duncan JS. (1997). "Imaging and epilepsy."

Brain **120**:339-377.

Dupont S, Semah F, Boom P, Saint-Hilaire JM, Adam C, Broglin D, Baulac M. (1999). "Association of ipsilateral motor automatisms and contralateral dystonic posturing."

Arch Neurol **56**:927-932.

Dupont S, Semah F, Baulac M, Samson Y. (1998). "The underlying pathophysiology of ictal dystonia in temporal lobe epilepsy: An FDG-PET study."

Neurology **51** (5):1289-92.

Dybdal D, Gale K. (2000). "Postural and anticonvulsant effects of inhibition of the rat subthalamic nucleus."

J Neurosci **20**:6728-6733.

Ebner A, Dinner DS, Noachtar S, Lüders HO. (1995). "Automatisms with preserved responsiveness: A lateralizing sign in psychomotor seizures."

Neurology **45**:61-64.

Feddersen B, Vercueil L, Noachtar S, David O, Depaulis A, Deransart C. (2007). "Controlling seizure is not controlling epilepsy: a parametric study in deep brain stimulation for epilepsy."

Neurobiology of disease **27**:292-300.

Gale K. (1985). "Mechanisms of seizure control mediated by gamma aminobutyric acid: role of the substantia nigra."

Fed Proc **44**:2414-2424.

Gibbs EL, Gibbs FA, Fuster B. (1948). "Psychomotor epilepsy."

Arch Neurol Psychiatry **60**:331-339.

Gloor P. (1986). "Consciousness as a neurological concept."

Epilepsia **27**:14-26.

Godoy J, Lüders HO, Dinner DS, Morris HH, Wyllie E. (1990). "Versive eye movements elicited by cortical stimulation of the human brain."

Neurology **40**:296-299.

Handforth A, DeSalles AA, Krahl SE. (2006). "Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus as adjunct treatment for refractory epilepsy."

Epilepsia **47** (7):1239-1241.

Henkel A, Noachtar S, Pfänder M, Lüders HO. (2002). "The localizing value of the abdominal aura and its evolution."

Neurology **58**:271-276.

Henry TR, Mazziotta JC, Engel J Jr., Christenson PD, Zhang JX, Phelps ME, Kuhl DE. (1990). "Quantifying interictal metabolic activity in human temporal lobe epilepsy."

J Cereb Blood Flow Metab **10**:748-757.

Joo EY, Hong SB, Lee EK, Tae WS, Kim JH, Seo DW, Hong SC, Kim S, Kim MH. (2004). "Regional hyperfusion with ictal dystonic posturing: ictal-interictal SPECT subtraction."

Epilepsia **45** (6):686-689.

Kotagal P, Lüders HO, Williams G, Nichols TR, McPherson J. (1995). "Psychomotor seizures of temporal lobe onset: analysis of symptom clusters and sequences."

Epilepsy Res **20**:49-67.

Kotagal P, Lüders H, Morris HH, Dinner DS, Wyllie E, Godoy J, Rothner AD. (1989). "Dystonic posturing in complex partial seizures of temporal lobe onset: a new lateralizing sign."

Neurology **39**:196-201.

Kotagal P, Lüders H, Williams G. (1988). "Temporal lobe complex partial seizures: analysis of symptom clusters and sequences."

Epilepsia **29**:661.

Lado FA, Velisek L, Moshe SL. (2003). "The effect of electrical stimulation of the subthalamic nucleus on seizures is frequency dependent."

Epilepsia **44**:157-164.

Leh SE, Ptito A, Chakravarty MM, Strafella AP. (2007). "Fronto-striatal connections in the human brain: a probabilistic diffusion tractography study." *Neurosci. Lett.* **419**:113-118.

Loddenkemper T, Pan A, Neme S, Baker KB, Rezai AR, Dinner DS, Montgomery EB, Lüders HO. (2001). "Deep brain stimulation in epilepsy." *J Clin Neurophysiol* **18** (6):514-32.

Lüders H, Acharya J, Baumgartner C, Benbadis S, Bleasel A, Burgess R, Dinner DS, Ebner A, Foldvary N, Geller E, Hamer H, Holthausen H, Kotagal P, Morris H, Meencke HJ, Noachtar S, Rosenow F, Sakamoto A, Steinhoff BJ, Tuxhorn I, Wyllie E. (1999). "A new epileptic seizure classification based exclusively on ictal semiology." *Acta Neurol Scand* **99**:137-141.

Lüders HO, Awad I. (1992). Conceptual considerations. *Epilepsy surgery*. New York, Raven Press:51-62.

Lüders H, Noachtar S. (1995). *Atlas und Video epileptischer Anfälle und Syndrome*. Ciba-Geigy, Wehr/Baden.

Mauguière F, Courjon J. (1978). "Somatosensory epilepsy: a review of 127 cases." *Brain* **101**:307-332.

McLachlan RS. (1987). "The significance of head and eye turning in seizures." *Neurology* **37**:1617-1619.

McNally KA, Blumenfeld H. (2004). "Focal network involvement in generalized seizures: new insights from electroconvulsive therapy."

Epilepsy Behav **5**:3-12.

Meierkord H. (1992). "Clinical and neurophysiologic markers of epilepsy with frontal lobe seizures in a series of patients diagnosed by video-EEG-telemetry."

Nervenarzt **63**:485-491.

Mizobuchi M, Matsuda K, Inoue Y, Sako K, Chitoku S, Tsumaki K, Takahashi M. (2004). "Dystonic posturing associated with putaminal hyperfusion depicted on subtraction SPECT."

Epilepsia **45** (8):948-953.

Newton MR, Berkovic SF, Austin MC, Reutens DC, McKay WJ, Bladin PF. (1992). "Dystonia, clinical lateralization and regional blood flow changes in temporal lobe seizures."

Neurology **42**:371-377.

Noachtar S, Arnold S, Yousry TA, Bartenstein P, Werhahn KJ, Tatsch K. (1998a). "Ictal technetium-99m ethyl cysteinate dimer single-photon emission tomographic findings and propagation of epileptic seizure activity in patients with extratemporal epilepsies."

Eur J Nucl Med **25**:166-172.

Noachtar S, Lüders HO. (1997). Classification of epileptic seizures and epileptic syndromes.

Textbook of stereotactic and functional neurosurgery:1763-1774.

Noachtar S, Ebner A, Dinner DS. (1992). „Das Auftreten von Automatismen bei erhaltenem Bewusstsein. Zur Frage der Bewusstseinsstörung bei komplex-fokalen Anfällen.“

Epilepsie **91**:82-87. Scheffner D. Reinbek, Einhorn-Pressse Verlag.

Noachtar S, Holthausen H, Pannek H et al. (1994). „Die Bedeutung bildgebender Methoden und des EEG-Video-Monitoring in der epilepsiechirurgischen Diagnostik von Patienten mit Temporallappenepilepsien.“

Epilepsie **93**:202-206. Stefan H. Reinbek, Einhorn-Pressse Verlag.

Noachtar S, Hufnagel A, Winkler PA. (1998). Chirurgische Behandlung der Epilepsien.

Therapie neurologischer Erkrankungen. München, Kohlhammer:236-251.

Noachtar S, Rosenow F, Arnold S, Baumgartner C, Ebner A, Hamer H, Holthausen H, Meencke HJ, Müller A, Sakamoto AC, Steinhoff BJ, Tuxhorn I, Werhahn KJ, Winkler KJ, Lüders HO.(1998b). „Die semiologische Klassifikation epileptischer Anfälle.“

Nervenarzt **69**:117-126.

Ochs R, Gloor P, Quesney JI, Olivier A. (1984). “Does head-turning during a seizure have lateralizing or localizing significance?”

Neurology **34**:884-890.

O’Dwyer R, Silva Cunha JP, Vollmar C, Mauerer C, Feddersen B, Burgess RC, Ebner A, Noachtar S. (2007). “Lateralizing significance of quantitative analysis of head movements before secondary generalization of seizures of patients with temporal lobe epilepsy.”

Epilepsia **48**:524-530.

Palmini A, Gloor P. (1992). "The localizing value of auras in partial seizures: a prospective and retrospective study."

Neurology **52**:801-808.

Paz JT, Chavez M, SAILLET S, Deniau JM, Charpier SJ. (2007). "Activity of ventral medial thalamic neurons during absence seizures and modulation of cortical paroxysms by the nigrothalamic pathway."

Neurosci **27** (4):929-941.

Paz JT, Deniau JM, Charpier S. (2005). „Rhythmic bursting in the cortico-subthalamo-pallidal network during spontaneous genetically determined spike and wave discharges."

J. Neurosci. **25**:2092-2101.

Penfield W, Rasmussen T. (1950). The cerebral cortex of man: a clinical study of localisation of function. New York, Macmillan.

Penry JK, Porter RJ, Dreifuss FE. (1975). "Simultaneous recording of absence seizures with videotape and electroencephalography. A study of 374 seizures in 48 patients."

Brain **98**:427-440.

Pfänder M. (2000). "Clinical features and EEG findings differentiating mesial from neocortical temporal lobe epilepsy."

Epileptic Disord **4** (3):189-195.

Rasmussen T, Penfield W. (1947). "Movement of head and eyes from stimulation of human frontal cortex."

Res Publ Assoc Nerv Ment Dis **27**:346-361.

Robillard A, Saint-Hilaire JM, Mercier M, Bouvier G. (1983). "The lateralizing and localizing value of aversion in epileptic seizures."

Neurology **33**:1241-1242.

Rosenow F, Lüders H. (2001). "Presurgical evaluation of epilepsy."

Brain **124**:1683-1700.

Rosenow F, Hamer HM, Knake S, Katsarou N, Fritsch B, Oertel WH, Shiratori K, Lüders HO. (2001). „Lateralisierende und lokalisierende Anfallssymptome.“

Nervenarzt **72**:743-749.

Rusu V, Chassoux R, Landré E, Bouilleret V, Nataf F, Devaux BC, Turak B, Semah F. (2005). „Dystonic posturing in seizures of mesial temporal origin.“

Neurology **65**:1612-1619.

Shin WH, Hong SB, Tae WS, Kim SE. (2002). "Ictal hyperperfusion patterns according to the progression of temporal lobe seizures."

Neurology **58**:373-380.

Shukla G, Bhatia M, Gaekwad SB, Singh VP, Jain S, Maheshwari MC. (2002). "The lateralizing significance of version of head and dystonic limb posturing in epileptic seizures."

Neurology India **50**:33-36.

Spencer SS.(1994). "The relative contributions of MRI, SPECT, and PET imaging in epilepsy."

Epilepsia **35**:72-89.

Sperling MR, O'Connor MJ, Saykin AJ, Phillips CA, Morell MJ, Bridgman PA, French JA, Gonatas N. (1992). "A non-invasive protocol for anterior temporal lobectomy."

Neurology **42**:416-422.

Steinhoff BJ, Schindler M, Herrendorf G, Kurth C, Bittermann HJ, Paulus W. (1998). „The lateralizing value of ictal clinical symptoms in uniregional temporal lobe epilepsy.”

Eur Neurol **39**:72-79.

Theodore WH, Katz D, Kufta C, Sato S, Patronas N, Smothers P, Bromfield E. (1990). "Pathology of temporal lobe foci: correlation with CT, MRI, and PET."

Neurology **40**:797-803.

Usui N, Maesawa S, Kajita Y, Endo O, Takebayashi S, Yoshida J. (2005). "Suppression of secondary generalization of limbic seizures of subthalamic nucleus in rats."

J Neurosurg **102**:1122-1129.

Van Buren JM. (1963). "The abdominal aura: a study of abdominal sensations occurring in epilepsy and produced by depth stimulation."

Electroencephalogr Clin Neurophysiol **15**:1-19.

Veliskova J, Velsek L, Moshe SL. (1996). "Subthalamic nucleus: a new anticonvulsant site in the brain."

Neuroreport **7**:1786-1788.

Vercueil L, Benazzouz A, Deransart C. (1998). „High frequency stimulation of the subthalamic nucleus suppresses absence seizures in the rat: comparison with neurotoxic lesions.”

Epilepsy Res **31**:39-46.

Williamson PD, Spencer D, Spencer S, Novelly R, Mattson R. (1985). “Complex partial seizures of frontal lobe origin.”

Annals of Neurology **18**:497-504.

Winkler P, Herzog C, Henkel A, Arnold S, Werhahn KJ, Yousry TA, Uttner I, Ilmberger J, Tatsch K, Weis S, Bartenstein P, Noachtar S. (1999). “Nicht-invasives Protokoll für die epilepsiechirurgische Behandlung fokaler Epilepsien.”

Nervenarzt **70**:1088-1093.

Wyllie E, Lüders H, Morris HH, Lesser RP, Dinner DS. (1986). “The lateralizing significance of versive head and eye movements during epileptic seizures.”

Neurology **36**:606-611.

Wyllie E, Lüders H, Morris HH, Lesser RP, Dinner DS, Goldstick L. (1986). “Ipsilateral forced head and eye turning at the end of the generalized tonic-clonic phase of versive seizures.”

Neurology **36**:1212-1217.

Yu HY, Yiu CH, Yen DJ, Chen C, Guo YC, Kwan SY, Lin YY, Shih YH. (2001). “Lateralizing value of early head turning and ictal dystonia in temporal lobe seizures: a video-EEG study.”

Seizure **10**:428-432.

9. Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn PD Dr. Dr. med. Berend Feddersen für seine professionelle Begleitung und seine wertvollen Anregungen bedanken.

Ebenso möchte ich Frau Christine Brackmann danken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit immer unterstützt hat.