

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. Marianne Dieterich, FANA, FEAN

Iktale Vokalisation bei fokaler Epilepsie

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

vorgelegt von
Theresia Knoche
aus Unna
2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Soheyl Noachtar

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dr. med. Berend Feddersen
Priv. Doz. Dr. med. Mathias Kunz

Mitbetreuung durch die
promovierte Mitarbeiterin: PD Dr. med. Elisabeth Kaufmann

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 25.02.2021

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	5
2	Einleitung	7
2.1	Prächirurgische Epilepsiediagnostik.....	7
2.1.1	Definition kortikaler Zonen.....	8
2.1.2	EEG-Video-Monitoring	9
2.2	Die semiologische Anfallsklassifikation.....	10
2.2.1	Auren	10
2.2.2	Dialeptische Anfälle	11
2.2.3	Motorische Anfälle	11
2.3	Lateralisierende und lokalisierende Anfallssymptome	12
2.4	Manifestationen von Stimme und Sprache in fokalen epileptischen Anfällen.....	13
2.5	Iktale Vokalisation	14
2.6	Initialschrei.....	15
3	Ziele der Studie.....	16
4	Methoden.....	17
4.1	Patientenkollektiv	17
4.1.1	Einschlusskriterien.....	17
4.1.2	Ausschlusskriterien	17
4.2	EEG-Video-Monitoring	18
4.3	Bildgebende Verfahren	18
4.4	Qualitative Anfallsanalyse.....	19
4.5	Quantitative Audioanalyse	20
4.5.1	Bereitstellung der Audio-Dateien	20
4.5.2	Aufarbeitung der Audio-Dateien	20
4.5.3	Quantitative Audioanalyse mit der Software Praat	21
4.6	Statistische Methoden	25
5	Ergebnisse	27
5.1	Patientenkollektiv	27
5.1.1	Ätiologie der fokalen Epilepsie-Syndrome	28
5.1.2	Postoperative Anfallsfreiheit.....	29
5.2	Qualitative Vokalisationsanalyse	30
5.3	Quantitative Audioanalyse iktaler Vokalisationen	32
5.3.1	Intensitätsanalyse.....	33
5.3.2	Grundfrequenzanalyse	34
5.4	Quantitative Audioanalyse des Initialschreis	36
5.4.1	Intensitätsanalyse.....	36
6	Diskussion	40
6.1	Häufigkeit und lokalisierende Bedeutung der iktalen Vokalisation	40
6.2	Lateralisierende Bedeutung der iktalen Vokalisation	41
6.3	Audioanalyse iktaler Vokalisationen.....	42
6.3.1	Intensitätsanalyse.....	42
6.3.2	Grundfrequenzanalyse	43
6.3.3	Klinischer Stellenwert der Audioanalyse iktaler Vokalisationen.....	43

6.3.4	Pathophysiologische Überlegungen.....	44
6.4	Audioanalyse des Initialschreis.....	47
6.4.1	Klinischer Stellenwert der Audioanalyse des Initialschreis	48
6.5	Methodische Limitationen.....	49
6.5.1	Qualitative Anfallsanalyse	49
6.5.2	Quantitative Audioanalyse.....	50
6.6	Stellenwert der Audioanalyse im klinischen Alltag.....	51
7	Referenzverzeichnis	52
8	Abbildungsverzeichnis.....	65
9	Tabellenverzeichnis	66
10	Anhang.....	67
10.1	Klassifikation nach Engel.....	67
10.2	Literatur zum Thema iktale Vokalisation	68
10.3	Lateralisierende iktale Symptome	69
11	Abkürzungsverzeichnis.....	70
12	Lebenslauf..... Fehler! Textmarke nicht definiert.	
13	Eidesstattliche Versicherung.....	71

1 Zusammenfassung

Die semiologische Anfallsanalyse basiert auf Videoaufzeichnungen epileptischer Anfälle. Sie wird visuell durch den Epileptologen durchgeführt und ist anfällig für interindividuelle Interpretationsunterschiede. Obwohl Manifestationen von Stimme und Sprache häufig Bestandteil epileptischer Anfälle sind, werden Audiodaten bislang nicht in die semiologische Analyse miteinbezogen.

Ziel der vorliegenden Studie war es, die lokalisierende Bedeutung der ictalen Vokalisation bei fokaler Epilepsie zu evaluieren und quantifizierbare, syndromspezifische Parameter zu identifizieren. Dabei wurde zum Einen die Häufigkeit ictaler Vokalisation in Assoziation mit der begleitenden Anfallssemiologie analysiert. Zum Anderen wurde eine quantitative Analyse der Audiodaten durchgeführt, basierend auf der Intensität und Grundfrequenz ictaler Vokalisation. Diese wurde ferner den Audioparametern des Initialschreis generalisierter Anfälle gegenübergestellt.

Iktale Vokalisationen traten bei 37% der 277 untersuchten Patienten (102/277) auf, ohne dass syndromspezifische Unterschiede bestanden. In Zusammenschau mit der begleitenden Semiologie, kam der ictalen Vokalisation dennoch eine lokalisierende Bedeutung zu. So erhöhte sich die lokalisierende Bedeutung automotorischer Anfälle bei gleichzeitigem Auftreten einer ictalen Vokalisation, sodass ein temporaler Anfallsursprung mit einer Sensitivität von 92% und Spezifität von 70% identifiziert werden konnte, anstatt mit einer Sensitivität von 74% und einer Spezifität von 69% im Falle eines automotorischen Anfalls ohne Vokalisation. Quantitative Parameter der Vokalisations-Intensität ermöglichten ferner eine objektive Differenzierung zwischen Anfällen frontalen und temporalen Ursprungs, basierend auf der Intensitäts-Spannweite ($p=0,003$), Intensitäts-Varianz ($p<0,0006$) sowie Intensitäts-Steigerungsrate zu Beginn der Vokalisation ($p=0,012$). Ebenso ließ sich hierdurch eine ictale Vokalisation klar von einem Initialschrei differenzieren (Spannweite: $p=0,0234$, mittlere Intensität: $p<0,0005$, Variation: $p<0,0005$).

Die quantitative und qualitative Audioanalyse stellt somit eine wertvolle diagnostische Ergänzung im Rahmen der semiologischen Anfallsanalyse dar. Zukünftig könnte sie zudem in der automatisierten Anfallsdetektion zur Anwendung kommen, wobei v.a. ihre Kombination mit anderen

elektrophysiologischen Parametern (Bewegungsanalyse, EKG) in sog. integrativen Systemen vielversprechend erscheint.

2 Einleitung

Epilepsien zählen mit einer Prävalenz von ca. 1% (de Boer et al., 2008; Hauser et al., 1998, 1991; Lavados et al., 1992; Pfäfflin & May, 2006) zu den häufigsten chronischen neurologischen Erkrankungen. Sie sind charakterisiert durch eine im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöhte Wahrscheinlichkeit für wiederkehrende epileptische Anfälle. Oberstes Ziel in der Epilepsietherapie ist es, die pathologisch gesteigerte Hirnaktivität zu kontrollieren und somit die Anfallsfrequenz zu reduzieren. Hierfür werden primär antikonvulsive Medikamente eingesetzt, die es in zwei von drei Fällen ermöglichen, Anfallsfreiheit zu erzielen (Engel, 1996). Wird trotz ausreichender Dosierung zweier Antikonvulsiva in Mono- oder Kombinationstherapie keine Anfallsfreiheit erzielt, spricht man von Pharmakoresistenz. Bei Patienten mit fokaler Epilepsie und nachgewiesener Pharmakoresistenz muss in einem nächsten Schritt überprüft werden, ob eine chirurgische Therapieoption besteht (Engel et al., 2003; Gilliam, 2003; Ramey et al., 2013; Schuele & Lüders, 2008). Ziel eines epilepsiechirurgischen Eingriffs ist es, durch Resektion der epileptogenen, d.h. anfallsverursachenden Zone, Anfallsfreiheit zu erzielen.

2.1 Prächirurgische Epilepsiediagnostik

Voraussetzung für die Durchführung eines epilepsiechirurgischen Eingriffs ist das Vorliegen einer fokalen Epilepsie, bei der die Anfälle definitionsgemäß von einer örtlich umschriebenen Hirnregion ausgehen (Berg et al., 2010; Engel, 1996; Noachtar & Borggraefe, 2009; Rémi & Noachtar, 2012). Für einen fokalen Anfallsursprung sprechen regionale EEG-Verlangsamungen, sowie fokale Spikes und der Nachweis einer konkordanten Läsion in der Magnetresonanztomografie (Engel, 1984). Die klinische Erscheinungsform epileptischer Anfälle, ihre Semiologie, kann ebenfalls lokalisatorische Hinweise bieten.

Das Ziel eines epilepsiechirurgischen Eingriffs ist die vollständige Resektion der epileptogenen Zone, möglichst ohne Schädigung des eloquenten Kortex (Engel, 1996; Noachtar & Borggraefe, 2009; Rosenow & Lüders, 2001). Der Erfolg eines solchen Eingriffs hängt maßgeblich von der präzisen Lokalisation der epileptogenen Zone und der Entfernung ab (Awad et al., 1991; Baumgartner et

al., 2002). Hierfür kommen neben der EEG-Video-Analyse auch die funktionelle und strukturelle Bildgebung, neuropsychologische Testungen und die elektrische Stimulation des Gehirns zur Anwendung (Dupont et al., 2015; Engel, 1999; Tufenkjian & Lüders, 2012). Der Operationserfolg wird wiederum mittels etablierter Klassifikationssysteme evaluiert. Hierfür wurde eine Klassifikation eingeführt, welche die postoperative Anfallssituation in vier Klassen unterteilt (Klasse I – IV) (Engel et al., 1993). Der Grad der Anfallsreduktion wird nach Engel absteigend von Klasse I (frei von behindernden Anfällen) bis zu Klasse IV (keine deutliche Verbesserung der Anfallssituation) klassifiziert. Ferner erfolgt eine weitere Einteilung in untergeordnete Klassen wie beispielsweise Engel IA (komplett anfallsfrei), Engel IB (ausschließlich nicht-behindernde, einfach-fokale Anfälle). Eine Übersicht über die vollständige Klassifikation nach Engel findet sich im Anhang.

2.1.1 Definition kortikaler Zonen

Im Rahmen der prächirurgischen Epilepsiediagnostik gilt es unterschiedliche kortikale Zonen zu identifizieren, anhand derer die Möglichkeit und das Ausmaß einer chirurgischen Resektion evaluiert werden kann.

Die Anfallsursprungszone beschreibt die kortikale Region, in welcher ein epileptischer Anfall beginnt (Lüders et al., 2006, 1993). Auf die Anfallsursprungszone begrenzte epileptische Aktivität kann klinisch asymptomatisch bleiben, denn ictale Symptome entstehen erst bei epileptischer Aktivierung eloquenter Kortexareale, der sogenannten symptomatischen Zone (Lüders et al., 1995, 1992; Lüders & Awad, 1992; Noachtar, 2003). Frühe klinische Symptome reflektieren die Aktivierung eines Bereiches der symptomatischen Zone, der in unmittelbarer Nähe zur Anfallsursprungszone liegt oder sich mit ihr deckt (Palmini & Gloor, 1992). Die symptomatische Zone kann durch systematische Analyse epileptischer Anfälle im EEG-Video-Monitoring identifiziert werden (Engel, 1999; Lüders et al., 1993). Die klinischen Symptome bei elektrischer Stimulation des Kortex und der weißen Substanz im Rahmen epilepsiechirurgischer Eingriffe liefern Hinweise für die Lokalisation von Funktionen, die sich auch im epileptischen Anfall finden lassen. Die elektrische Stimulation erfolgt entweder mit invasiven Elektroden im epilepsiechirurgischen EEG-Video-Monitoring oder im Operationssaal am wachen Patienten (Jasper &

Carmichael, 1935; Penfield & Rasmussen, 1950). So kann eine somatosensible Aura der Hand die symptomatogene Zone in die primär somatosensiblen Kortex-Areale lokalisieren (Rosenow & Lüders, 2001; Tuxhorn, 2005). Erreicht die epileptische Aktivität primär-motorische Areale, resultieren unilaterale motorische Anfälle (Noachtar & Arnold, 2000). Bei Aktivierung supplementär-motorischer Areale entstehen tonische oder hypermotorische Anfälle (Noachtar, 1995; Williamson et al., 1985). Breitet sich die epileptische Aktivität auf das limbische System aus, können automotorische Anfälle resultieren (Noachtar, 2001).

Bei der epileptogenen Zone handelt es sich um den Teil einer strukturellen Läsion, der potentiell an der Generierung epileptischer Anfälle beteiligt sein kann. Per Definition wird durch Entfernen der epileptogenen Zone Anfallsfreiheit erreicht (Lüders et al., 2006). Zuerst vermutete man, dass Anfallsursprungszone und epileptogene Zone identisch seien (Talairach & Bancaud, 1973, 1966). Allerdings führte eine Resektion der Anfallsursprungszone nicht immer zu Anfallsfreiheit. In diesen Fällen wurde beobachtet, dass Areale an den Resektionsrändern der Anfallsursprungszone weiterhin Anfälle auslösten, weshalb Anfallsursprungszone und epileptogene Zone getrennt betrachtet werden müssen (Lüders et al., 2006). Die epileptogene Zone besteht folglich aus der tatsächlichen Anfallsursprungszone und beinhaltet darüber hinaus eine potentielle Anfallsursprungszone (Lüders et al., 2006). Häufig liegt die Anfallsursprungszone nahe zu einer zerebralen Läsion, wobei nicht alle zerebralen Läsionen anfallsverursachend sind. Folglich kann die epileptogene Zone nur bei co-lokalisierenden EEG-Befunden und iktalen Zeichen mit einer strukturellen Läsion in Verbindung gebracht werden. Im Rahmen der prächirurgischen Epilepsiediagnostik wird deshalb eine multimodale Diagnostik angewendet, um die genannten Regionen möglichst präzise zu lokalisieren und die Wahrscheinlichkeit für ein positives Operationsergebnis zu erhöhen (Engel, 1996; Rémi et al., 2011; Rosenow & Lüders, 2001; Widdess-Walsh et al., 2007).

2.1.2 EEG-Video-Monitoring

Das EEG-Video-Monitoring stellt den Grundpfeiler der prächirurgischen Epilepsiediagnostik dar. Es umfasst eine mehrtägige Untersuchung mittels kontinuierlicher EEG-Video-Aufzeichnung, welche eine lückenlose Beobachtung und systematische Analyse habitueller epileptischer Anfälle ermöglicht. Ziel des

EEG-Video-Monitoring ist es, anhand der ictalen und postiktalen elektrophysiologischen und klinischen Befunde, die Anfallsursprungszone zu lokalisieren. Um das Auftreten von Anfällen während des stationären Aufenthalts zu erhöhen, wird die antikonvulsive Medikation passager reduziert bzw. zumeist vorübergehend abgesetzt.

2.2 Die semiologische Anfallsklassifikation

Zur Charakterisierung epileptischer Anfälle hat sich die semiologische Anfallsklassifikation etabliert. Sie beschreibt epileptische Anfälle nach ihrem klinischen Erscheinungsbild, sodass das prädominante Anfallssymptom die Klassifikation eines epileptischen Anfalls bestimmt (Lüders et al., 1998; Noachtar et al., 1998b). Klinische Anfallssymptome können nach der semiologischen Anfallsklassifikation vier Kategorien zugeordnet werden: Der Wahrnehmung, dem Bewusstsein, der Motorik und dem Vegetativum. Die Mehrheit der epileptischen Anfälle betrifft mehrere Kategorien, wohingegen manche Anfallsformen nur einer Kategorie zuzuordnen sind, wie etwa Auren der Wahrnehmung bzw. dialeptische Anfälle (Absenzen) dem Bewusstsein (Noachtar & Peters, 2009). Um die klinischen Zeichen eines Anfalls möglichst umfassend zu erheben, erfolgt im Epilepsie-Monitoring während jedes Anfalls eine standardisierte Testung: Der Patient wird aufgefordert sich ein Wort zu merken, seinen Vornamen zu nennen, die Arme vorzuhalten und Gegenstände zu benennen oder, wenn das nicht möglich ist, ihre Verwendung vorzuführen. Dabei werden Kontaktfähigkeit, Sprachverständnis und -Produktion, Merkfähigkeit und Motorik der Patienten überprüft. Die Testung wird jeweils solange wiederholt, bis keine Defizite mehr bestehen.

Im Folgenden werden die für diese Studie relevanten Anfallsformen erläutert.

2.2.1 Auren

Auren sind subjektiv empfundene Anfallssymptome, die sich in der Regel elektroklinisch nicht objektivieren lassen. Auren treten typischerweise zu Beginn eines epileptischen Anfalls auf und dauern wenige Sekunden bis Minuten. Sie können auch isoliert, d.h. ohne Progression in einen klinisch objektivierbaren Anfall, auftreten (Foldvary-Schaefer & Unnwongse, 2011; Palmi & Gloor, 1992).

Die epileptische Genese einer Aura wird erst mit einem Übergang in andere epileptische Anfallsformen oder dem gleichzeitigen Auftreten von epilepsietypischen Entladungen bestätigt. Auren sind das klinische Korrelat der epileptisch aktivierten Hirnregion und werden in somatosensible, visuelle, olfaktorische, gustatorische, vegetative, epigastrische und psychische Auren unterteilt.

2.2.2 Dialeptische Anfälle

Das zentrale und einzige Merkmal dialeptischer Anfälle ist eine passagere Bewusstseinsstörung (Noachtar et al., 1998b). Andere z.B. motorische Anfälle können ebenfalls mit einer Bewusstseinsstörung einhergehen, wie es beispielsweise bei generalisiert-tonisch-klonischen Anfällen der Fall ist. Jedoch imponiert hier vornehmlich die motorische Komponente, weshalb diese Anfallsform dann als motorischer Anfall klassifiziert wird (Noachtar, 2003).

2.2.3 Motorische Anfälle

2.2.3.1 *Einfach-motorische Anfälle*

Einfach-motorische Anfälle sind durch unwillkürliche Bewegungsabläufe gekennzeichnet, wie sie auch durch elektrische Stimulation der entsprechenden primär-motorischen Kortexareale (Brodmann Area 4 & 6) reproduziert werden können. Zu den einfach-motorischen Anfällen zählen unter anderem myoklonische Anfälle, tonische, klonische und tonisch-klonische Anfälle (Lüders et al., 1998).

Tonisch-klonische Anfälle manifestieren sich in einer typischen Abfolge aus tonischer Verkrampfung der Extremitäten, gefolgt von klonischen Muskelkontraktionen bzw. sichtbaren Konvulsionen (Fish & Pedley, 1987). Die tonische Phase geht somit meist in ein hochfrequentes Zittern über, welches allmählich an Frequenz verliert und an Amplitude gewinnt. Während dieser klonischen Phase imponieren repetitive Zuckungen in Ellbogen-, Hüft- und Kniegelenk. Die Frequenz dieser Klone lässt graduell nach, bis sie völlig sistieren (Fish & Pedley, 1987). Die generalisierte, tonische Muskelkontraktion, von der die respiratorische und die laryngale Muskulatur nicht ausgenommen sind, kann zum sogenannten Initialschrei führen (Benbadis et al., 1995; Elzawahry et al., 2010).

2.2.3.2 *Komplex-motorische Anfälle*

Vornehmliches Merkmal komplex-motorischer Anfälle sind natürlich erscheinende Bewegungsabläufe (Noachtar et al., 1992). Dabei findet eine Differenzierung in zwei Unterformen statt: (1) Hypermotorische Anfälle bestehen aus schnellen, bizarr anmutenden Bewegungen, die vor allem die proximale Extremitätenmuskulatur und die Rumpfmuskulatur betreffen (Noachtar et al., 1998b); (2) Automotorische Anfälle betreffen vorrangig die distalen Glieder oder das Gesicht und manifestieren sich unter anderem mit Nestelbewegungen, Kau- und Schluckbewegungen oder mimischen Automatismen (Gibbs, 1948; Kotagal, 1991). Automotorische Anfälle sind bei Patienten mit Temporallappenepilepsie (TLE) häufiger zu finden, als bei extratemporalen Epilepsiesyndromen (d.h. bei Frontallappenepilepsie (FLE), Parietookzipitalappenepilepsie (POLE) und parazentrale Epilepsie) (Bossi et al., 1982; Geier et al., 1976; Manford et al., 1996).

2.3 **Lateralisierende und lokalisierende Anfallssymptome**

Da das beobachtete Anfallssymptom das klinische Korrelat der epileptisch aktivierten Hirnregion darstellt (Jackson, 1890; Lüders & Awad, 1992), lässt die Anfallssemiologie Rückschlüsse auf die symptomatogene Zone zu. Einige Hirnfunktionen sind typisch für einen Anfallsursprung in der dominanten oder nicht-dominanten, bzw. ipsi- oder kontralateralen Großhirnhemisphäre. Andere Symptome bieten Hinweise für die Anfallsentstehung in bestimmten Hirnlappen. Durch Kenntnis der funktionellen Anatomie des Gehirns, wird manchen ictalen und postiktalen Symptomen eine lateralisierende bzw. lokalisierende Eigenschaft zuteil (Noachtar & Peters, 2009; Stoyke et al., 2011; Tufenkjian & Lüders, 2012) (siehe Anhang: Tabelle 0). Fokal-klonische und fokal-tonische Anfälle lateralisieren und lokalisieren in den kontralateralen primär-motorischen Kortex (Rosenow et al., 2001; Werhahn et al., 2000). Eine somatosensible Aura der rechten Hand spricht für eine symptomatogene Zone im Handareal des linken (kontralateralen), postzentralen Kortex (Manford et al., 1996; Tuxhorn, 2005). Olfaktorische Auren deuten auf eine epileptogene Zone im Bereich der Amygdala hin (Acharya et al., 1998). Auf diese Weise ermöglicht die Beobachtung spezieller Anfallssymptome Rückschlüsse auf die Lokalisation der epileptogenen Zone zu

ziehen. Umgekehrt setzt die Erforschung und Zuordnung weiterer Anfallssymptome also die Kenntnis der epileptogenen Zone voraus.

Die konventionelle Analyse der Anfallssemiologie ist allerdings abhängig vom Beobachter und damit anfällig für Diskrepanzen in der Beobachtereinschätzung (Bleasel et al., 1997; Seneviratne et al., 2012). Es wurde gezeigt, dass eine Übereinstimmung mehrerer Beobachter bezüglich der Beurteilung iktaler Symptome für die meisten Phänomene gering ist (Chee et al., 1993; Li et al., 2002; Loddenkemper & Kotagal, 2005; Seneviratne et al., 2012). Einzig für die iktale dystone Handhaltung bei TLE-Patienten konnte bisweilen eine gute Interrater-Reliabilität belegt werden (Bleasel et al., 1997). Demnach haben objektive Methoden zur Quantifizierung iktaler Symptome einen hohen Stellenwert (Cunha et al., 2016; Li et al., 2002).

2.4 Manifestationen von Stimme und Sprache in fokalen epileptischen Anfällen

Neben den im EEG-Video-Monitoring sichtbaren Phänomenen epileptischer Anfälle, ermöglicht die Tonaufzeichnung auch eine Analyse hörbarer Symptome. Manifestationen von Stimme und Sprache sind häufige Symptome fokaler epileptischer Anfälle (Gabr et al., 1989; Janszky et al., 2003, 2000; McKeever et al., 1983; Peters et al., 2011). Das Spektrum der iktalen Sprachmanifestationen reicht von verständlicher Sprache über Lautäußerungen und Vokalisation bis hin zu veränderter Prosodie (Cho et al., 2009; Gabr et al., 1989; McKeever et al., 1983; Yen et al., 1996). Der Begriff iktale Vokalisation beschreibt eine iktale Lautäußerung ohne jegliche Sprachqualität, die nicht während generalisiert-convulsiver Anfälle auftritt (Janszky et al., 2000). Bisherige Studien zeigen, dass es sich bei der iktalen Vokalisation um ein häufiges Anfallssymptom handelt: Iktale Vokalisationen werden bei bis zu 40% der Patienten mit Frontallappenepilepsie (FLE) (Bancaud & Talairach, 1992; Bonelli et al., 2007; Laskowitz et al., 1995) und bis zu 48% der Patienten mit Temporallappenepilepsie (TLE) beobachtet (Gabr et al., 1989; Horvath et al., 2009; Yen et al., 1996). Bezüglich ihrer lateralisierenden Bedeutung in die rechte oder linke Großhirnhemisphäre liegen widersprüchliche Daten vor. So zeigt sich überwiegend eine Assoziation mit epileptogenen Foci in der dominanten

Hemisphäre (Bancaud & Talairach, 1992; Bartolomei et al., 2002; Gabr et al., 1989; Horvath et al., 2009; Janszky et al., 2000; Rego et al., 2006), wobei andere Studien über einen gegenteiligen Zusammenhang berichten (Bonelli et al., 2007; Laskowitz et al., 1995). Die bisherigen Studien basieren allerdings auf kleinen Patientenkohorten präselektionierter fokaler Epilepsie-Syndrome. Darüber hinaus fehlen Untersuchungen bezüglich einer Assoziation mit anderen semiologischen Zeichen, ebenso wie quantitative Audioanalysen zur potentiellen Differenzierung zwischen Vokalisationen verschiedener Epilepsie-Syndrome (Bonelli et al., 2007; Gabr et al., 1989; Janszky et al., 2000). Die systematische Analyse der iktalen Vokalisation auf ihre Assoziation zu einer bestimmten Hirnregion könnte zusätzliche Informationen zur Unterstützung der prächirurgischen Lokalisationsdiagnostik liefern.

Tabelle 1. Sprachmanifestationen in fokalen epileptischen Anfällen.

Symptom	Lateralisation	Literatur
iktale Sprache	nicht-dominante Hemisphäre	(Chee et al., 1993; Gabr et al., 1989; Steinhoff et al., 1998; Yen et al., 1996)
postiktale Aphasie	dominante Hemisphäre	(Gabr et al., 1989)
iktale Dysprosodie	nicht-dominant Hemisphäre	(Peters et al., 2011)

2.5 Iktale Vokalisation

Unter dem Begriff der iktalen Vokalisation subsumiert man anhaltende oder unterbrochene Laute, die keinerlei Sprachqualität zeigen (Gabr et al., 1989; Horvath et al., 2009). Dazu zählen repetitive sowie nicht-repetitive Laute, wie Summen oder Stöhnen. Obwohl ihre Häufigkeit der iktalen Vokalisation klinische Relevanz verleiht, wurde ihre diagnostische Bedeutung noch nicht hinreichend evaluiert (Bonelli et al., 2007; Laskowitz et al., 1995). Die Unterscheidung zwischen iktaler Sprache und Vokalisation ist bedeutsam, da sich die zugrundeliegenden neuronalen Netzwerke deutlich voneinander unterscheiden (Myers, 1976).

2.6 Initialschrei

Abzugrenzen von ictaler Sprache und Vokalisation ist der Initialschrei, welcher zu Beginn generalisiert-konvulsiver Anfälle beobachtet wird. Der Initialschrei entsteht als Folge einer tonischen Kontraktion des Zwerchfells, das Luft gegen tonische oder klonische Stimmbänder presst (Elzawahry et al., 2010). Der resultierende Laut ist von einigen Sekunden Dauer und ähnelt einem kehligen Stöhnen. Er beginnt in der Regel mit der tonischen Phase eines generalisiert-konvulsiven Anfalls (Benbadis et al., 1995; Gasaut et al., 1963). Zu beobachteten ist der Initialschrei in 85% der generalisiert-konvulsiven Anfälle (Elzawahry et al., 2010). Außerdem wird dem Initialschrei eine gute Sensitivität (85%) und hohe Spezifität (100%) für diese Anfälle zuteil (Elzawahry et al., 2010). So ermöglicht das Vorkommen eines Initialschreis eine Differenzierung zwischen epileptischen und nicht-epileptischen Anfällen. Allerdings werden unspezifische Lautäußerungen oder seltener Schreie auch in nicht-epileptischen Anfällen beobachtet (Hovorka et al., 2007; Mostacci et al., 2011; Walczak & Bogolioubov, 1996). Diese können dem Initialschrei durchaus ähnlich klingen, insbesondere bei Patienten, die mit epileptischen Anfällen vertraut sind (Noachtar & Güldiken, 2017). Eine systematische Charakterisierung des Initialschreis könnte die Abgrenzung zwischen epileptischen und nicht-epileptischen Anfällen erleichtern. Ob es sich um einen Initialschrei oder um eine ictale Vokalisation in einem fokalen Anfall handelt, wird im klinischen Alltag primär durch Beobachtung der begleitenden Anfallssemiologie entschieden. Eine objektive Methode zur Unterscheidung des Initialschreis von ictalen Vokalisationen in fokalen epileptischen Anfällen fehlt jedoch bislang.

3 Ziele der Studie

Vorliegende Studie untersuchte die Häufigkeit und objektivierbare Charakteristika der iktalen Vokalisation in verschiedenen fokalen Epilepsie-Syndromen, sowie deren Relevanz als lokalisierendes Zeichen.

Dabei wurde im Einzelnen folgenden Fragestellungen nachgegangen:

- Unterscheidet sich die Häufigkeit der iktalen Vokalisation zwischen den verschiedenen fokalen Epilepsie-Syndromen, sprich lässt das Auftreten einer iktalen Vokalisation einen Rückschluss auf die Anfallsursprungszone zu?
- Gibt es eine Assoziation zwischen dem Auftreten einer iktalen Vokalisation und klinischen Parametern (Epilepsie-Syndrom, Händigkeit, Anfallssemiologie, Geschlecht)?
- Ist das Auftreten einer iktalen Vokalisation mit einer bestimmten (non-verbale) Anfallssemiologie verbunden?
- Lassen sich durch eine quantitative Analyse der Vokalisationsintensität syndromspezifische Charakteristika identifizieren und objektivieren?
- Unterscheiden sich die quantitativen Charakteristika iktaler Vokalisationen von denen des Initialschreis?

4 Methoden

Vorliegende Studie wurde im Einvernehmen mit der Ethik-Kommission des Klinikums der Universität München durchgeführt (Projektnummer: 378-15). Alle Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis für die wissenschaftliche Verwendung ihrer Behandlungsdaten in anonymisierter Form.

4.1 Patientenkollektiv

Mit Hilfe der Datenbank des Epilepsie-Zentrums des Klinikums der Universität München wurden retrospektiv 316 Patienten mit läsioneller Epilepsie identifiziert. Dabei wurden nur Patienten eingeschlossen, die zwischen 1995 und 2015 im Rahmen der prächirurgischen Diagnostik stationär untersucht wurden und deren MRT- und Video-EEG-Daten vorlagen. Im Rahmen unserer Studie wurden Handpräferenz, Geschlecht, Alter, Epilepsie-Syndrom, MRT-Läsion und, bei stattgehabtem resektivem epilepsiechirurgischen Eingriff, das histopathologische Ergebnis sowie der Engel-Score erfasst. Die Klassifikation der Patienten nach Engel erfolgte anhand von archivierten Nachbeurteilungsdokumentationen.

4.1.1 Einschlusskriterien

Kriterien für die Aufnahme in das Studienkollektiv waren:

- unifokales Epilepsie-Syndrom
- konkordante, unifokale MRT-Läsion
- mindestens ein klinischer, fokaler Anfall, der mittels EEG und Video aufgezeichnet wurde

4.1.2 Ausschlusskriterien

Zum Ausschluss aus der Studie führten folgende Kriterien:

- ungenügende Qualität von EEG- und Video-Daten
- bei operierten Patienten: postoperativ keine Besserung der Anfallssituation (Engel-Klasse IVB & IVC)
- diskordante Ergebnisse von MRT und EEG-Video-Monitoring
- nur Auren oder subklinische Anfälle

4.2 EEG-Video-Monitoring

Alle Patienten unterzogen sich einer standardisierten prächirurgischen Evaluation, inklusive kontinuierlichem Langzeit-EEG-Video-Monitoring mit Oberflächenelektroden, welche nach dem internationalen 10-10-System, entsprechend den Richtlinien der American Electroencephalographic Society, positioniert wurden (Klem et al., 1958; Stecker et al., 2016). Bei Verdacht auf eine Pathologie des Temporallappens wurden außerdem Sphenoidalelektroden verwendet. Insgesamt 66/277 Patienten erhielten zusätzlich ein invasives EEG mit 2 – 12 stereotaktisch implantierten Spencer-Tiefenelektroden (Ad-Tech Medical Instrument Corporation, Racine, USA) mit jeweils 4 – 14 Kontaktpunkten und/oder 1 - 3 Gitterelektroden mit jeweils 10 – 64 Kontaktpunkten und/oder 1 - 6 Streifenelektroden, um epileptogene Zonen präziser lokalisieren zu können und eloquente Kortex-Areale zu identifizieren. Das Oberflächen-EEG wurde mit 32-64-Kanal-EEG-Geräten und XLTEK Neuroworks Software (Natus Medical Incorporated, San Carlos, USA) mit einer Abtastrate von 200 – 256 Hz sowie 12 – 16 Bit Analog-Digital-Umwandlung aufgezeichnet. Für das invasive EEG wurde der XLTEK EMU128FS-Verstärker verwendet (Abtastrate bei 1000Hz und 16 Bit Analog-Digital-Umwandlung).

Neben dem EEG-Signal wurden vegetative Parameter wie die Sauerstoffsättigung und das Elektrokardiogramm erfasst. Das EEG-Video-Monitoring erfolgte unter ständiger Überwachung durch medizinisches Personal, das eine standardisierte klinische Testung der Patienten während der Anfälle durchführte. Alle aufgezeichneten Anfälle wurden systematisch analysiert und entsprechend der semiologischen Anfallsklassifikation klassifiziert. Die Zuordnung eines Epilepsie-Syndroms und die Lokalisation epileptogener Zonen erfolgte in einer interdisziplinären Fallkonferenz basierend auf den vorhandenen EEG-Befunden, einer neuropsychologischen Testung, der Anfallssemiologie sowie Befunden struktureller und funktioneller Bildgebung.

4.3 Bildgebende Verfahren

Alle Patienten erhielten eine zerebrale Bildgebung mittels hochauflösender MRT (1,5 - 3 Tesla) und speziellem Protokoll für epilepsietypische Läsionen (Vollmar & Noachtar, 2004). Für jeden Patienten wurden Aufnahmen in axialer, sagittaler

und koronarer Schnittführung in T1-, T2- und Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery-Sequenz (FLAIR-Sequenz) angefertigt. War eine Standardschichtdicke von 5mm nicht ausreichend, wurden zusätzlich Aufnahmen mit einer bis auf 1mm reduzierten Schichtdicke ergänzt. Bei ausgewählten Patienten kamen zusätzlich funktionelle Bildgebungsverfahren, wie die Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT), zur Anwendung. Die iktale SPECT Untersuchung dient der Detektion regionaler kortikaler Hyperperfusion und damit der Identifikation der Anfallsursprungszone (O'Brien et al., 1998). Hierzu wird während eines Anfalls ein radioaktiver Technetium-99m-Tracer injiziert, dessen Anreicherung eine regional begrenzte Hyperperfusion widerspiegelt (la Fougère et al., 2009; Noachtar et al., 1998a; Weil et al., 2001).

4.4 Qualitative Anfallsanalyse

Die Analysen der Anfallsvideo-Aufzeichnungen der Patienten erfolgten von bis zu vier konsekutiven, fokalen epileptischen Anfällen mit eindeutigen iktalen EEG-Veränderungen. Auren und subklinische Anfälle, d.h. Anfälle ohne objektivierbare Phänomene, wurden ausgeschlossen. Gab es mehr als vier archivierte Anfälle, wurden die jeweils ersten vier Anfälle ausgewertet. Die Begrenzung der qualitativen Analyse auf maximal vier Anfälle sollte einer disproportionalen Verteilung der Anfälle pro Patient vorbeugen.

Die Anfälle wurden vom klinischen Beginn oder Beginn des Anfallsmusters im EEG bis zum Ende des Anfallsmusters auf das Vorhandensein einer Vokalisation analysiert. Iktale Vokalisation galt für einen Patienten als vorhanden, wenn sie, entsprechend der in Abschnitt 2.4 genannten Definition, in mindestens einem der analysierten Anfälle zu beobachten war.

Die Auswertung der Videoaufzeichnungen erfolgte durch eine Person, die keinen Zugriff auf die klinischen Patientendaten hatte und nicht an der prächirurgischen Evaluation dieser Patienten beteiligt war. Unklare Fälle wurden zusätzlich von zwei erfahrenen Epileptologen begutachtet. Bei Uneinigkeit wurde der Anfall von der Analyse ausgeschlossen.

Die Anfallssemiologie wurde aus archivierten Befunden erhoben, durch erneute Überprüfung der aufgezeichneten Anfallsvideos gesichert und entsprechend der semiologischen Anfallsklassifikation dokumentiert. Es folgte ein statistischer

Vergleich der Patientengruppe mit ichtaler Vokalisation und der Gruppe ohne ichtale Vokalisation, um eine Assoziation zu klinischen Faktoren (Epilepsie-Syndrom, Händigkeit, Anfallssemiologie, Geschlecht) zu evaluieren.

4.5 Quantitative Audioanalyse

Für die quantitative Analyse von ichtaler Vokalisation und Initialschrei wurden Tonaufnahmen epileptischer Anfälle verwendet, die während des EEG-Video-Monitorings akquiriert wurden. Für die Audioanalyse wurden qualitativ geeignete Aufzeichnungen ausgewählt, d.h. nur Videos, in denen weder Fremdstimmen noch andere Störgeräusche das Audiosignal überlagerten.

4.5.1 Bereitstellung der Audio-Dateien

Die Audioaufzeichnung erfolgte mit Shure MX202 Mikrofonen (Shure, Niles, USA) in das nicht-komprimierte pcm-Format mit einer Bitrate von 64 Kbit pro Sekunde. Die Audiodateien wurden als Waveform-Audioformat gespeichert. Die Video-Dateien wurden anonymisiert exportiert und anschließend in das m4v-Format konvertiert. Mit dem Programm Garage Band® (Version 10.1.4, Apple Inc.©, Cupertino, Kalifornien, USA) wurde die Video-Spur entfernt und die verbleibenden Audio-Dateien (mp3-Format) zugeschnitten.

4.5.2 Aufarbeitung der Audio-Dateien

Die Aufarbeitung der Audiodateien erfolgte in Kooperation mit dem Institut für Systemtechnik und Computerwissenschaften der Fakultät für Maschinenbau der Universität von Porto (INESC TEC; Porto, Portugal).

Hierfür wurde die Software Audacity verwendet (Version 2.1.2, ©1999-2014, frei verfügbar im Internet unter: <http://audacity.sourceforge.net/>. © Dominic Mazzoni). Als Verfahren zur Rauschunterdrückung verwendet Audacity einen „spectral noise gate algorithm“ (Hodgson, 2019; Kiapuchinski et al., 2012). Dieser Algorithmus ermittelt das Rauschprofil einer Tonaufzeichnung und verwendet dieses, um das Audio-Signal zu filtern und zu glätten. Abbildung 1 stellt exemplarisch den Umfang der Rauschunterdrückung dar. Die Audio-Dateien wurden mit folgenden Einstellungen gefiltert: Rauschunterdrückung -30dB, Sensitivität 6.0. Um die Qualität des gefilterten Audiosignals zu verifizieren,

wurden drei Personen ohne Kenntnis des Ausgangssignals gebeten die Rauschunterdrückung zu evaluieren.

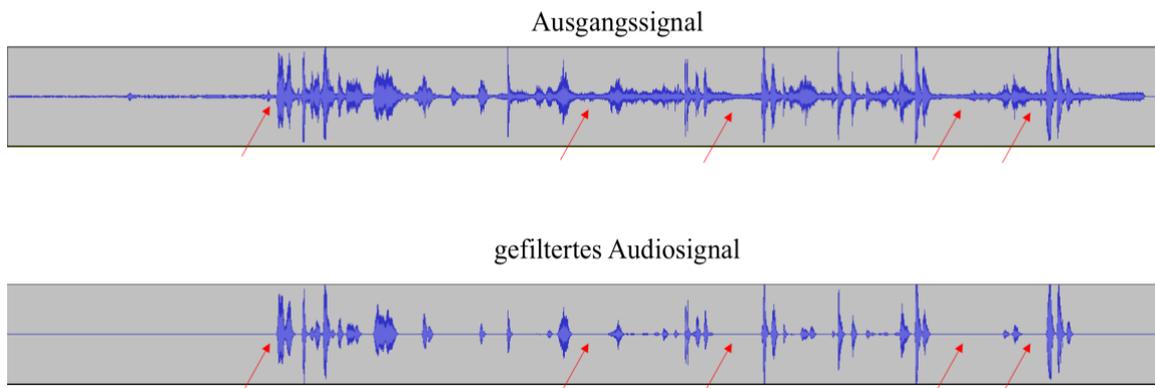


Abbildung 1. Rauschunterdrückung des Audiosignals: Ausgangssignal und gefiltertes Signal. Die roten Pfeile zeigen auf unterschiedliche Abschnitte des Rauschens im Ausgangssignal, was im gefilterten Audiosignal als deutlich reduziert zu erkennen ist.

4.5.3 Quantitative Audioanalyse mit der Software Praat

Die quantitative Audio-Analyse der iktalen Vokalisation und des Initialschreis erfolgte mit der Software Praat (Version 6.0.05, frei verfügbar im Internet unter: <http://www.fon.hum.uva.nl/praat/>; ©1992-2018 von Paul Boersma und David Weenink, Universität von Amsterdam, Niederlande).

In der Regel kam es während eines Anfalls zu mehreren Einzelvokalisationen, wobei eine Einzelvokalisation definiert wurde als Vokalisationsabschnitt, der durch mindestens 0,2 Sekunden von der nachfolgenden bzw. vorausgehenden Einzelvokalisation getrennt war. Analog dazu wurde der Initialschrei in Abschnitte eingeteilt. Neben der Anzahl der Einzelvokalisationen wurde die Länge der einzelnen Abschnitte bestimmt.

Analysiert wurde der erste epileptische Anfall eines Patienten, in dem mindestens eine Vokalisation auftrat. Für die Intensitäts- und Grundfrequenzanalyse wurden die ersten fünf aufeinanderfolgenden Einzelvokalisationen bzw. Abschnitte verwendet. Dabei wurden die Intensität ($I(t)$; [dB]) und die Grundfrequenz ($f_0(t)$; [Hz]) des aufgezeichneten Audiosignals in Abhängigkeit vom zeitlichen Verlauf bestimmt. Für jede Vokalisation wurden Maximum, Minimum, Mittelwert und Standardabweichung von Grundfrequenz sowie Intensität bestimmt. Daraus konnte für jede Vokalisation die Spannweite von Grundfrequenz und Intensität errechnet werden (**Abbildung 2**).

Die Audioanalyse des Initialschreis erfolgte analog zur Analyse der iktalen Vokalisation.

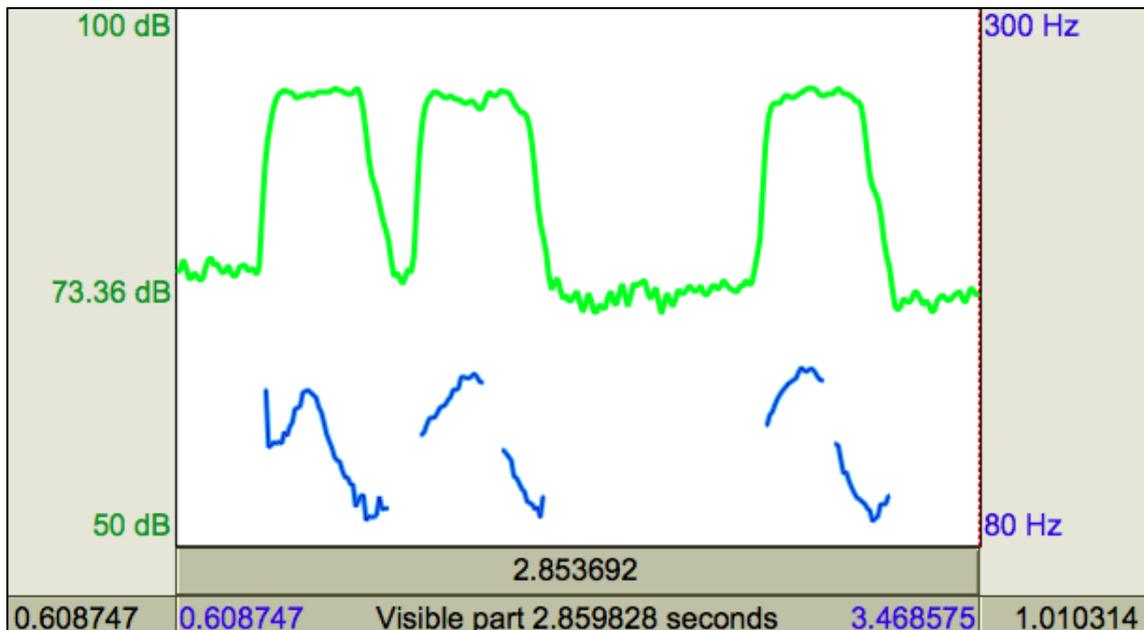


Abbildung 2. Exemplarische Darstellung der Visualisierung der Intensität (grüne Kurve) und Grundfrequenz (blaue Kurve) drei aufeinanderfolgender Einzelvokalisationen während eines fokalen epileptischen Anfalls mit der Software Praat. Die Ordinate gibt die Zeit in Sekunden an. Auf der Abszisse abzulesen sind links die Intensität in Dezibel (dB) und rechts die Grundfrequenz in Hertz (Hz).

4.5.3.1 Intensitätsanalyse

Die Schallintensität ist ein objektives Maß zur Beschreibung der Lautstärke eines akustischen Signals. Sie kann für die Messung von Pausen sowie Lautstärkeveränderungen herangezogen werden (Schütte & Vosse, 2005). Für gewöhnlich erfolgt die Angabe des Betrags der Schallintensität als Schalldruckpegel in Dezibel (dB). Die gemessene Schallintensität ist abhängig vom Abstand der Schallquelle zum Mikrofon. Ein konstanter Abstand ist im Klinikalltag nicht streng gegeben, weshalb für den Vergleich der Intensität verschiedener Audiodateien auch hiervon unabhängige Parameter, wie u.a. die Intensitätsspannweite, herangezogen wurden.

Bestimmt wurden Intensitätsmaxima und -minima, Mittelwert und Spannweite zwischen Intensitätsmaximum und -minimum sowie die Variation (der Standardabweichung der Intensitätswerte vom Mittelwert). Außerdem wurde für iktale Vokalisationen die Steigungsrate der Intensität zu Beginn der Vokalisation berechnet (siehe Abbildung 3). Hierfür wurde die Zeit bis zum Überschreiten der

Basis-Intensität um $\Delta(I) = 15\text{dB}$ bestimmt (Intensitäts-Steigungsrate = $15\text{dB}/\text{Zeit}$ [dB/s]).

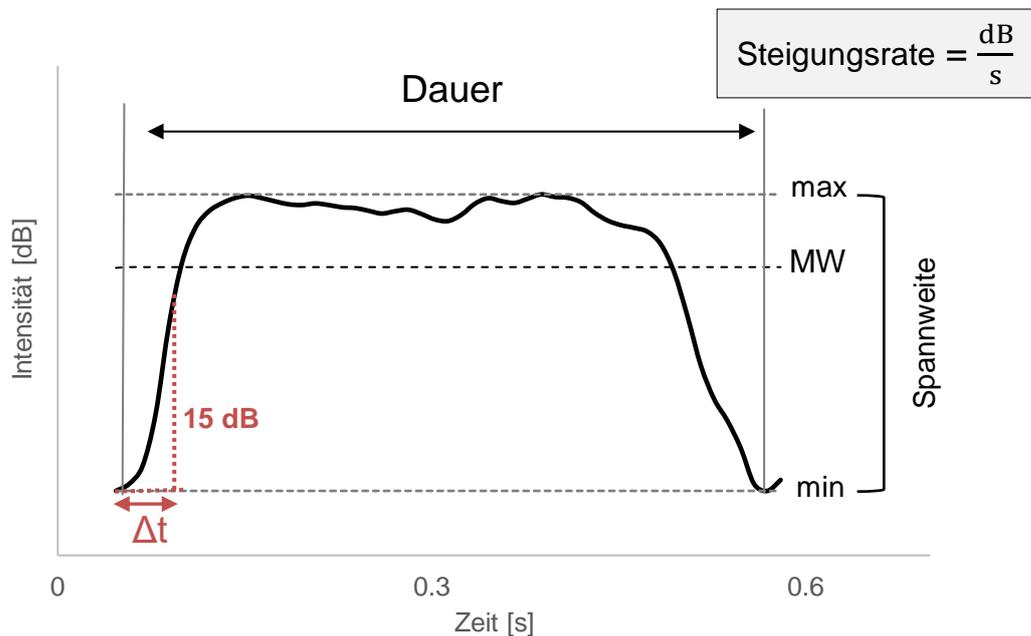


Abbildung 3. Parameter der Intensitätsanalyse. Die schwarze Kurve stellt die Intensität im Zeitverlauf für eine exemplarische iktale Vokalisation dar. Relevante Parameter sind Spannweite (= Maximum - Minimum), Mittelwert (MW) sowie Steigungsrate der Intensität. Steigungsrate = $\text{Zeit bis zum Überschreiten der Basis-Intensität (initiales Minimum) um } 15\text{dB} = (\text{Basis-Intensität} + 15\text{dB})/\text{Zeit}$ [dB/s]; $\text{Zeit} = \Delta t$.

4.5.3.2 Grundfrequenzanalyse

Der Formant f_0 ist die Grundfrequenz und beschreibt eine Näherung der Tonhöhe. Die Grundfrequenz ist eine physikalische Eigenschaft des Signals, die Tonhöhe lediglich eine subjektive Wahrnehmung, die der Grundfrequenz entspricht. In der Regel werden diese Begriffe synonym verwendet. So spricht das Programm Praat von Pitch (englisch: Pitch = Tonhöhe), obwohl es die Grundfrequenz berechnet. Im Bereich der Sprache bezeichnet die Grundfrequenz die Frequenz, mit der Stimmbänder schwingen.

Es können unterschiedliche Verfahren für die Berechnung der Grundfrequenz f_0 herangezogen werden. In Praat erfolgt dies mit einer Periodizitätsanalyse basierend auf einer präzisen Methode zur Autokorrelation (Boersma, 1993). Die Korrelation ist dabei ein Maß für die Ähnlichkeit zweier Signale bzw. Funktionen. Die Autokorrelation stellt einen Sonderfall dar, bei dem ein Signal $f(t)$ mit sich selbst verglichen wird. Für eine Frequenzanalyse wird ein Signal $f(t)$ mit dem

gleiches Signal zu einem anderen Zeitpunkt $f(t+\tau)$ korreliert. Somit entspricht das Vergleichssignal $f(t+\tau)$ dem Ursprungssignal $f(t)$, welches sukzessive um eine Zeiteinheit τ verschoben wird. Der Autokorrelationskoeffizient nimmt immer dann ein Maximum an, wenn der Zeitversatz τ exakt der Periodendauer T der Grundfrequenz des ursprünglichen Signals entspricht, da für $\tau=T$ die beiden Signale wieder genau aufeinander zu liegen kommen und sich somit am ähnlichsten sind. Anhand der τ , für die der Autokorrelationskoeffizient maximal wird, lässt sich so die Grundfrequenz des Ursprungssignals errechnen (Boersma, 2013; Gerhard, 2003). Kein Verfahren zur Bestimmung der Grundfrequenz ist exakt. In einigen Fällen ist diese Methode anfällig für Ungenauigkeiten, da Stimmsignale nicht rein periodisch sind (Boersma, 1993). Eine sich schnell ändernde Grundfrequenz wird deshalb nicht erkannt (Hess, 1982). Zudem kann Rauschen eine Ähnlichkeit mit dem Signal aufweisen und die Grundfrequenzanalyse verfälschen (Gerhard, 2003). Es ist hilfreich den Suchbereich für f_0 auf den zu erwartenden Frequenzbereich des Sprechers einzuschränken (Hess, 1982).

Der Frequenzbereich der menschlichen Stimme liegt zwischen 80 Hz und 12 kHz, davon nimmt der Bereich der Sprache nur einen kleinen Teil ein (Titze, 1994). Für die menschliche Sprache beim männlichen Erwachsenen liegt f_0 in einem Bereich zwischen 85 und 180 Hz, bei Frauen hingegen zwischen 165 und 255 Hz. Kinder haben eine Tonlage um 440 Hz (Titze, 1994). Somit ist die Grundfrequenz abhängig vom Sprechenden Individuum. Sie unterscheidet sich nicht nur nach Geschlecht, sondern ebenfalls nach Alter und Art des erzeugten Schalls. Um die Grundfrequenz trotzdem als vergleichbaren Parameter zwischen iktalen Vokalisationen verschiedener Patienten heranzuziehen, wurde ihre Spannweite bestimmt. Der zu vergleichende Wert wird damit unabhängiger von der Stimmlage des Patienten (siehe **Abbildung 4**).

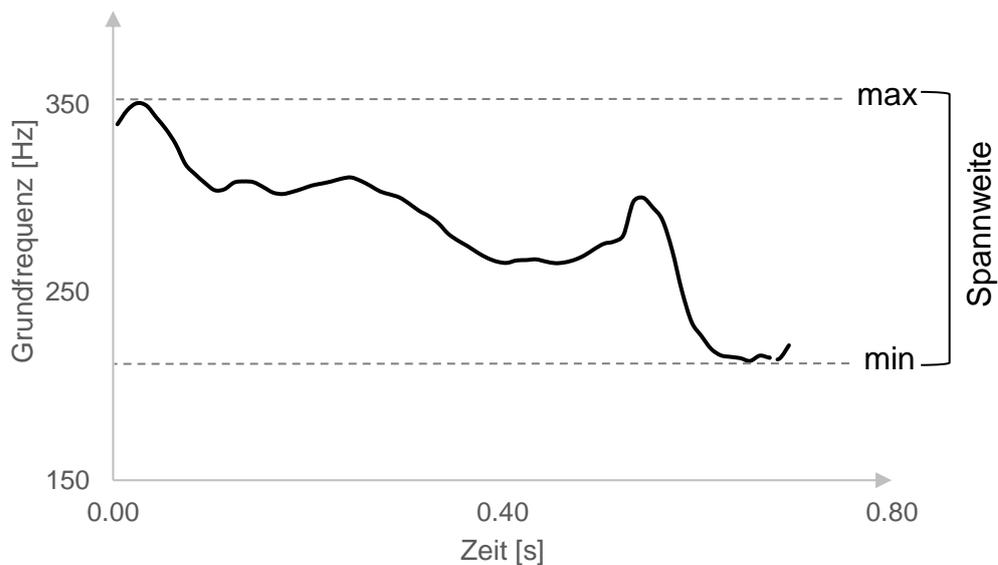


Abbildung 4. Parameter der Grundfrequenzanalyse. Die schwarze Kurve stellt die Grundfrequenz einer exemplarischen iktalen Vokalisation im Zeitverlauf dar. Relevante Parameter waren Maxima und Minima sowie Spannweite (= Maximum - Minimum).

4.6 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mit Microsoft Excel für Macintosh (©2018 Microsoft, Version 15.2.8), IBM SPSS Statistics (IBM Corporation, 2018: IBM SPSS Statistics für Macintosh, Version 24.0. Armonk, New York, Vereinigte Staaten von Amerika) und XLSTAT 2018 (Data Analysis and Statistical Solution for Microsoft Excel, Addinsoft, Paris, France).

Die deskriptiven Daten wurden mittels absoluter und relativer Häufigkeit sowie Mittelwert, Median und – für normalskalierte Parameter – der Standardabweichung beschrieben. Mit Hilfe des exakten Fisher-Tests wurde die relative Häufigkeit der iktalen Vokalisation in den verschiedenen Epilepsiesyndromen und den Anfallsformen der semiologischen Anfallsklassifikation ermittelt.

Statistische Gruppenvergleiche mit kategorialen Daten erfolgten mittels exaktem Fisher-Test; für kontinuierliche Daten mittels zweiseitigem t-Test (bei Normalverteilung) und Mann-Whitney-U-Test für nicht-normalverteilte Daten. Das Vorliegen von Normalverteilung sowie homogener Varianz wurde mit Shapiro-Wilk- und Anderson-Darling- bzw. Bartlett-Test überprüft. Ein p-Wert kleiner 0,05 (95% Konfidenzintervall) galt als statistisch signifikant. Eine

Alphafehler-Kumulierung bei multiplen Vergleichen wurde mit einer Bonferroni-Holm-Korrektur der berechneten p-Werte berücksichtigt. Sensitivität und Spezifitätswerte wurden anhand von Kontingenztabellen berechnet. Cut-off Werte wurden mit Grenzwertoptimierungskurven (ROC-Kurven) bestimmt.

5 Ergebnisse

5.1 Patientenkollektiv

Für diese Studie konnten 316 erwachsene Patienten mit fokaler, läsioneller Epilepsie identifiziert werden. Darunter fanden sich 22 Patienten mit unklarem oder multifokalem Anfallsursprung sowie 17 Patienten mit ausschließlich Auren und subklinischen Anfällen, welche von der weiteren Auswertung ausgeschlossen wurden. Es verblieben 277 Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten, davon 137 (49%) Frauen und 140 (51%) Männer.

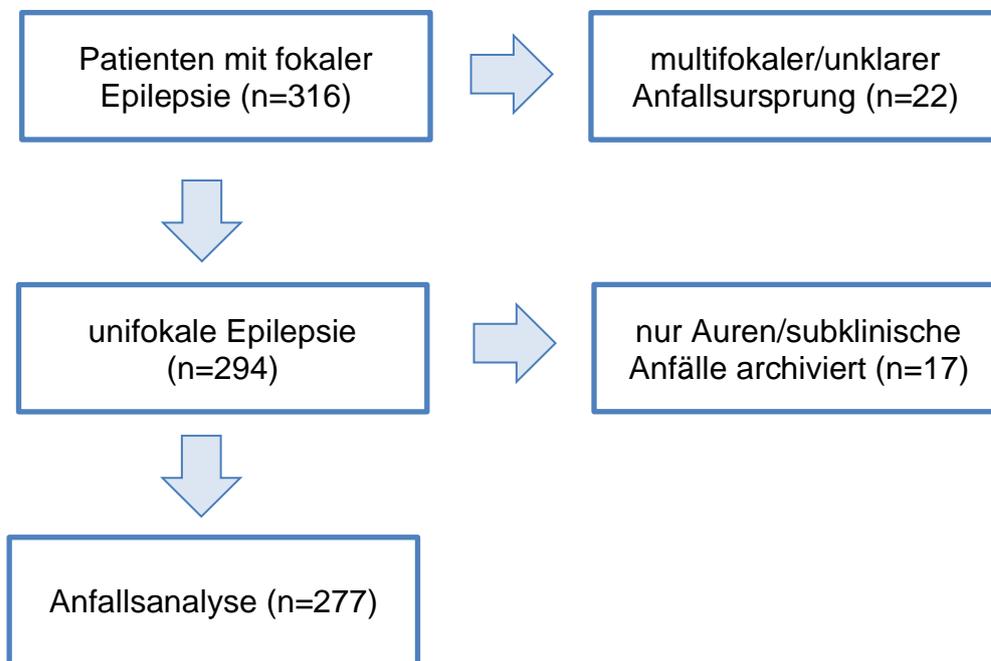


Abbildung 5. Flowchart zu ein- und ausgeschlossenen Patienten für das Studienkollektiv. Von 316 vorab identifizierten Patienten mit fokaler Epilepsie, erfüllten letztlich 277 die Einschlusskriterien dieser Studie.

Das mittlere Alter zum Zeitpunkt des Monitorings lag bei $38 \pm 12,9$ Jahren mit einer Spanne von 6 bis 73 Jahren (Spannweite 66,7 Jahre; siehe Abbildung 6).

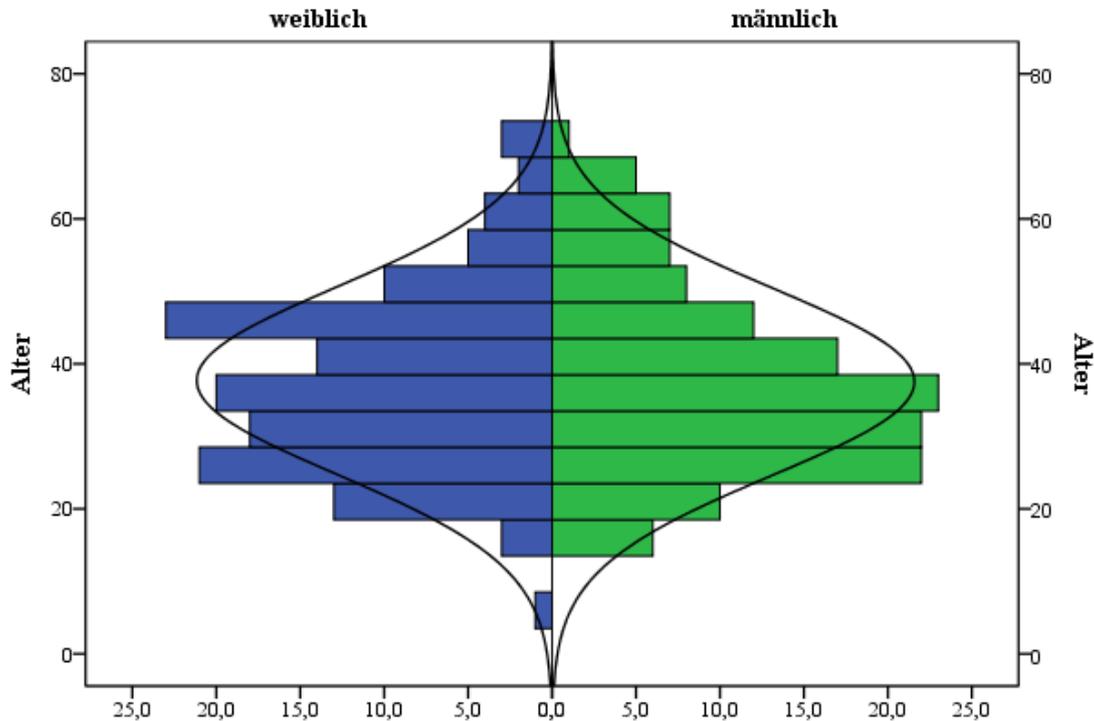


Abbildung 6. Altersverteilung der Männer und Frauen zum Zeitpunkt des Monitorings. Das Alter ist in Jahren angegeben. Auf der x-Achse ist die Anzahl der Patienten dargestellt.

5.1.1 Ätiologie der fokalen Epilepsie-Syndrome

Von 277 Patienten litten 185 (67%) an einer Temporallappenepilepsie, 62 (22%) an einer Frontallappenepilepsie, 19 (7%) an einer parieto-okzipitalen Epilepsie und 11 (4%) an einer parazentralen Epilepsie. Bei 124/277 (45%) Patienten lag die epileptogene Läsion in der rechten Hemisphäre, bei 153 (55%) in der linken Hemisphäre (Abbildung 7).

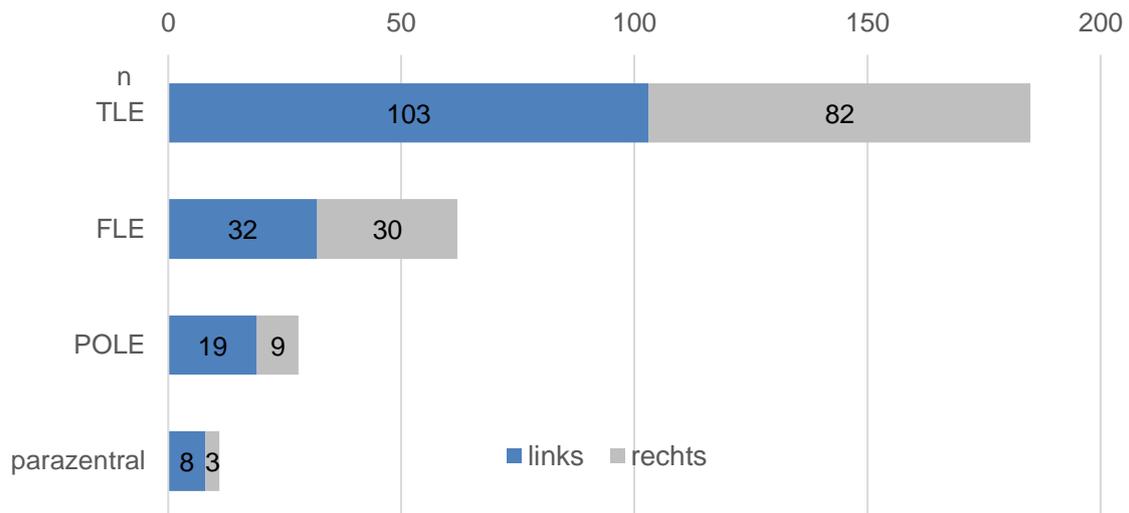


Abbildung 7. Verteilung der Patienten (n=Anzahl) auf die verschiedenen fokalen Epilepsie-Syndrome. TLE=Temporallappenepilepsie, FLE=Frontallappenepilepsie, POLE=parietookzipitale Epilepsie. In blau dargestellt sind die Patienten mit linkshemisphärischem, in grau Patienten mit rechtshemisphärischem Anfallsursprung.

Bei der Hälfte der TLE-Patienten (n=91/185; 49,2%) lag eine mesiale temporale Sklerose (Hippocampusklerose) als Ätiologie vor. Als weitere Ursachen für TLE wurden Tumoren (n=44, 23,8%), Substanzdefekte/Gliosen (n=17, 9,2%) sowie vaskuläre (n=23, 12,4%) und kortikale Malformationen (n=6, 3,2%), Atrophien (n=3, 1,6%) und Heterotopien (n=1, 0,5%) gefunden. Unter den 62 FLE-Patienten stellten fokale kortikale Dysplasien die häufigste Ätiologie dar (n=25; 40,3%). Weiterhin fanden sich Substanzdefekte/Gliosen (n=15, 24,2%), vaskuläre Malformationen (n=5, 8,1%), Tumoren (n=15, 24,2%), Atrophien (n=1, 1,6%) und eine Schizenzephalie (n=1, 1,6%). Bei den 19 Patienten mit parietookzipitaler Epilepsie waren fokale kortikale Dysplasien (n=5, 26,3%), Substanzdefekte/Gliosen (n=9, 47,4%), Tumoren (n=4, 21,1%) und Heterotopien (n=1, 5,3%) ursächlich. Unter den Patienten mit parazentralem Epilepsie-Syndrom (n=11) wurden fokale kortikale Dysplasien (n=3, 27,3%), Substanzdefekte/Gliosen (n=4, 36,4%) vaskuläre Malformationen (n=2, 18,2%) und Tumoren (n=2, 18,2%) nachgewiesen.

5.1.2 Postoperative Anfallsfreiheit

Bei 164 Patienten (164/277, 59,2%) ließ sich mindestens ein Jahr postoperativ die Anfallssituation erheben. Von diesen Patienten waren 76,8% (126/164) postoperativ frei von behindernden Anfällen anfallsfrei (Engel I). Der Kategorie

Engel II zuzuordnen waren 23 Patienten (23/164, 14,0%). Diese Patienten litten postoperativ noch an seltenen, behindernden Anfällen. Engel-Klasse III bedeutet, dass sich die Anfallssituation postoperativ lohnenswert besserte. In diese Kategorie fielen 4,9% der operierten Patienten (8/164). Bei 2,4% der Patienten kam es postoperativ zu keiner lohnswerten, aber dennoch signifikanten Anfallsreduktion (Engel IVA, 4/164). Bei 1,8% der operierten Patienten wurde keine wesentliche Änderung der Anfallsfrequenz beschrieben (Engel IVB, 3/164).

5.2 Qualitative Vokalisationsanalyse

Es wurden 920 Video-Aufzeichnungen fokaler epileptischer Anfälle von 277 Patienten in die statistische Auswertung dieser Studie einbezogen. Im Mittel wurden 3,3 Anfälle pro Patient ausgewertet.

Bei 37% der Patienten (102/277, 37%) bzw. in 25,1% der analysierten Anfälle (231/920) wurde mindestens eine Vokalisation beobachtet. Bei Patienten mit FLE (27/62, 44%) oder parazentraler Epilepsie (5/11, 46%) kam es häufiger zu einer iktalen Vokalisation, als bei Patienten mit TLE (64/185, 35%; siehe Tabelle 2 und Abbildung 8) oder POLE (6/19, 32%). Diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant (FLE vs. TLE: $p = 0,225$; FLE vs. POLE: $p = 0,429$ und parazentral vs. TLE: $p = 0,522$; parazentral vs. POLE: $p = 0,696$). Iktale Vokalisation trat etwa gleich häufig bei Frauen (53/137, 39%) sowie Männern (49/140, 35%) auf. Iktale Vokalisation trat bei linkshemisphärischen Epilepsie-Syndromen bei 38% und bei rechtshemisphärischen Epilepsie-Syndromen bei 35% der Patienten auf ($p = 0,085$, nicht signifikant). Bei weiblichen FLE-Patientinnen war sie tendenziell häufiger als bei männlichen FLE-Patienten (w: 15/29, 52% vs. m: 12/33, 35%; $p = 0,305$, nicht signifikant).

Tabelle 2. Absolute und relative Häufigkeit der iktalen Vokalisation insgesamt sowie in den fokalen Epilepsie-Syndromen.

Epilepsie-Syndrom	Patienten (n)	Vokalisation (n)	Vokalisation (%)
gesamt	277	102	36,82
- links	153	58	37,91
- rechts	124	44	35,48
FLE	62	27	43,55
- links	32	14	43,75
- rechts	30	13	43,33
TLE	185	64	34,59
- links	103	37	35,92
- rechts	82	27	32,92
POLE	19	6	31,58
- links	10	2	20,00
- rechts	9	4	44,44
parazentral	11	5	45,45
- links	8	5	62,5
- rechts	3	0	0

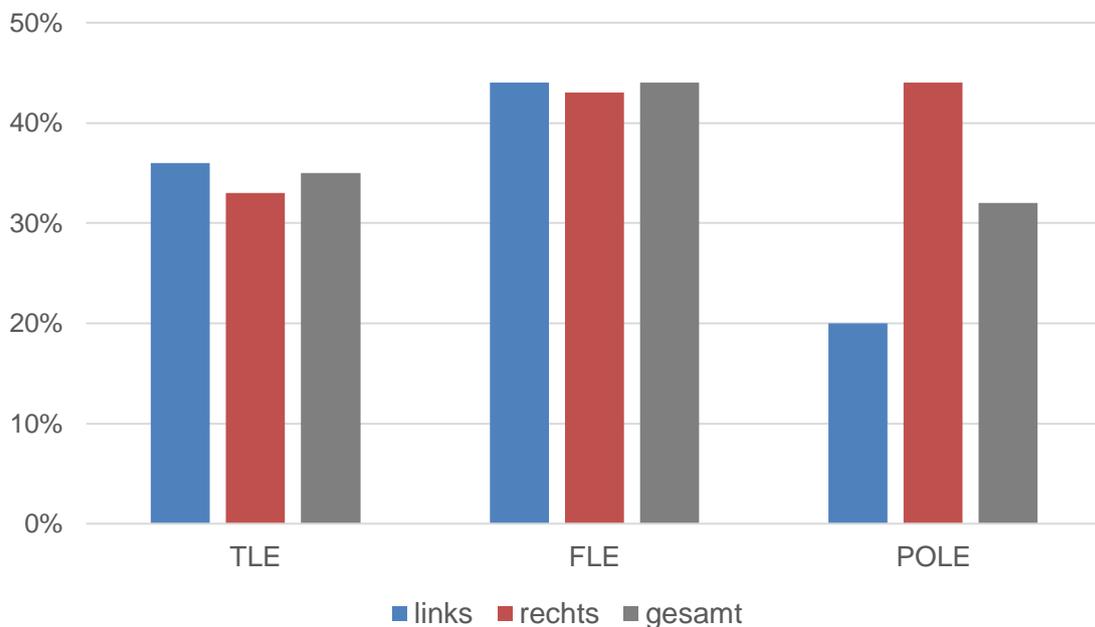


Abbildung 8. Relative Häufigkeit der Vokalisation in den verschiedenen fokalen Epilepsie-Syndromen je Hemisphäre (blau: linkshemisphärisch; rot: rechtshemisphärisch), sowie insgesamt (grau). Vokalisation galt als vorhanden, wenn sie in mindestens einem der maximal vier analysierten Anfälle eines Patienten zu beobachten war. Lesebeispiel: Bei 20% der Patienten mit einer linksseitigen parietookzipitalen Epilepsie war eine Vokalisation zu beobachten.

Von 102 Patienten mit ichtaler Vokalisation wurden 231 Anfälle, d.h. durchschnittlich 2,26 Anfälle pro Patient, hinsichtlich der Anfallssemiologie analysiert. Automotorische Anfälle, die mit einer Vokalisation einhergingen, waren signifikant häufiger bei Patienten mit TLE als bei Vorliegen eines extratemporalen Epilepsie-Syndroms (TLE: 75,9%, 107/141; ETE: 11,1%, 10/90; $p < 0,0001$). Bei Patienten mit FLE waren 10% (7/73) und bei POLE 17% (1/6) der Anfälle mit Vokalisation automotorisch. Das Vorliegen einer Vokalisation in einem automotorischen Anfall identifizierte eine Temporallappenepilepsie somit mit einer Sensitivität von 91,5% und einer Spezifität von 70,2%.

Bei FLE-Patienten kam es signifikant häufiger zu komplex- oder hypermotorischen Anfällen (FLE: 44/73 vs. extrafrontale Epilepsie (EFE): 37/165; $p < 0,0001$) oder fokal-tonischen Anfällen mit Vokalisation als bei extrafrontalen Epilepsie-Syndromen (FLE: 16/73 vs. EFE: 3/165; $p < 0,0001$). Damit identifizierten komplex- oder hypermotorische Anfälle mit Vokalisation eine FLE mit einer Sensitivität von 54,3% und einer Spezifität von 81,5%. Fokal-tonische Anfälle mit Vokalisation identifizierten eine FLE mit einer Sensitivität von 84,2% und einer Spezifität von 74,0%.

5.3 Quantitative Audioanalyse ichtaler Vokalisationen

Für die quantitative Audioanalyse wurden Audioaufzeichnungen jeweils eines epileptischen Anfalls von 13 FLE- und 17 TLE- und 5 POLE-Patienten verwendet. Insgesamt wurden 56 Einzelvokalisationen bei FLE-Patienten, 65 bei TLE-Patienten und 15 bei POLE-Patienten analysiert.

Hinsichtlich Dauer und Anzahl der ichtalen Einzelvokalisationen zeigte sich zwischen den verschiedenen Epilepsie-Syndromen kein signifikanter Unterschied: Bei Patienten mit FLE kam es durchschnittlich zu $6,4 \pm 3,0$, bei Patienten mit TLE zu $4,5 \pm 2,3$ ichtalen Einzelvokalisationen pro Anfall ($p = 0,0593$). Diese dauerten bei TLE im Schnitt $1,7 \pm 1,3$ s, bei Patienten mit FLE $1,3 \pm 0,9$ s ($p = 0,35$) bei POLE-Patienten $2,7 \pm 2,6$ s (siehe Tabelle 3 und Abbildung 9).

Tabelle 3. Dauer und Anzahl der Einzelvokalisationen in den untersuchten Audiodateien.

Epilepsie-Syndrom	FLE	TLE	POLE
Patientenzahl	13	17	5
Einzelvokalisationen/Anfall	6,4 ± 3,0	4,5 ± 2,3	3,2 ± 1,7
Dauer/Einzelvokalisation (s)	1,3 ± 0,9	1,7 ± 1,3	2,7 ± 2,6

5.3.1 Intensitätsanalyse

Für die Intensitätsanalyse wurden Audioaufzeichnungen von 13 FLE-, 17 TLE- und 5 POLE-Patienten verglichen. Die Intensitätsanalyse zeigte für ictale Vokalisationen bei FLE ein signifikant niedrigeres Intensitäts-Minimum (FLE: 33,6 ± 9,3 dB; TLE: 49,0 ± 16,2 dB; $p = 0,0141$) sowie ein höheres Intensitäts-Maximum (FLE: 90,2 ± 3,1 dB; TLE: 87,0 ± 4,8 dB; $p = 0,172$, nicht signifikant) als bei TLE. Demzufolge fand sich eine signifikant größere Spannweite der Intensität bei FLE als bei TLE (FLE: 56,6 ± 8,5 dB; TLE: 38,0 ± 15,7 dB; $p = 0,003$; siehe

Abbildung 9). Verglichen zur TLE war zudem eine signifikant höhere Intensitäts-Steigerungsrate charakteristisch (FLE: 433,8 ± 222,4 dB/s vs. TLE: 185,2 ± 204,8 dB/s; $p = 0,012$; siehe

Abbildung 9). Kein signifikanter Unterschied zeigte sich für die mittlere Intensität (FLE: 74,0 ± 9,2 dB/s vs. TLE: 73,1 ± 7,3 dB/s; $p = 0,804$).

Außerdem kennzeichneten sich ictale Vokalisationen bei FLE durch eine signifikant größere Intensitäts-Variation (FLE: 11,8 ± 3,7 vs. TLE: 7,8 ± 4,4; $p < 0,0006$; siehe **Abbildung 9**).

Ein Grenzwert der Variation von >9,5 dB identifizierte extratemporale Epilepsie-Patienten mit einer Sensitivität von 92,9% und einer Spezifität von 72,7% (13/19 ETE-Patienten vs. 1/17 TLE-Patienten). Bei POLE war die Intensitäts-Variation ebenfalls signifikant höher als bei TLE (POLE: 13,1 ± 7,4 dB vs. TLE: 7,8 ± 4,5 dB; $p < 0,0006$). Intensitäts-Steigerungsrate, mittlere Intensität, Maxima und Minima zeigten hingegen keinen signifikanten Unterschied zwischen POLE und TLE oder FLE.

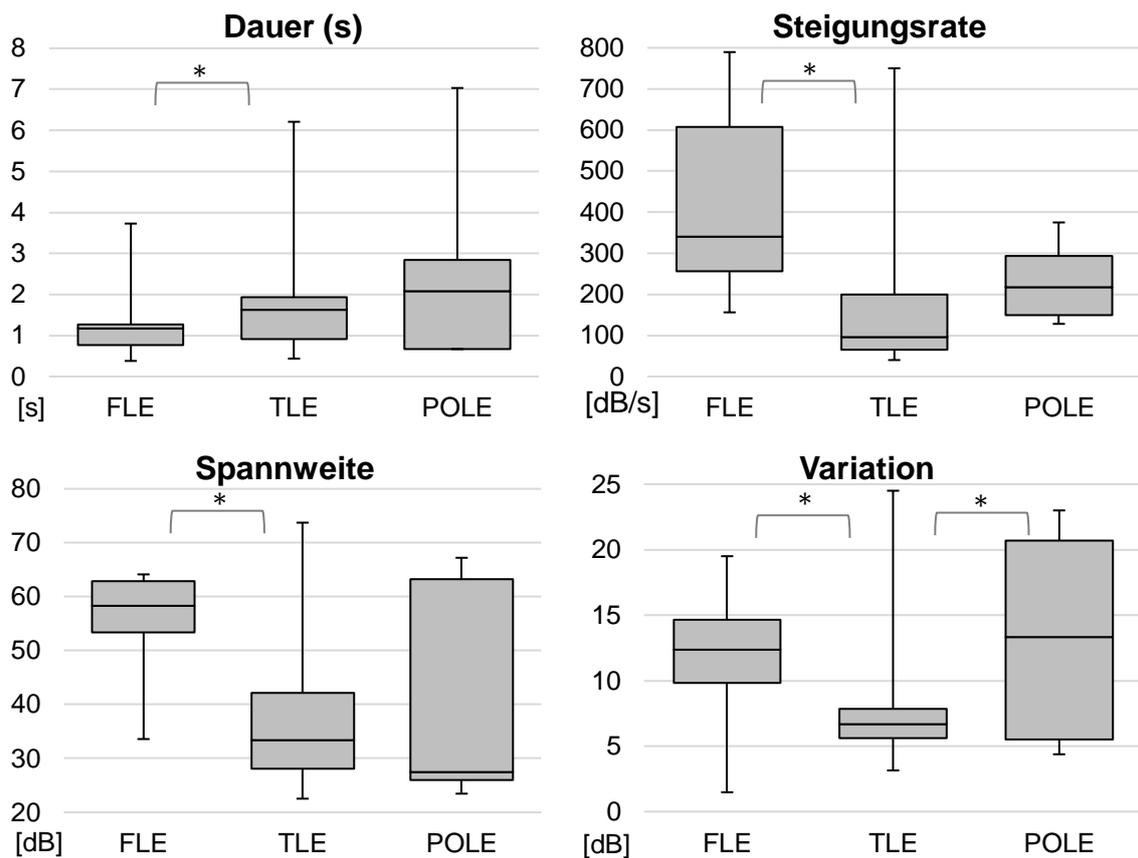


Abbildung 9. Grafische Darstellung der Dauer sowie der Intensitäts-Parameter (Steigungsrate, Spannweite, Variation) iktaler Vokalisationen in den fokalen Epilepsie-Syndromen. TLE=Temporallappenepilepsie, FLE=Frontallappenepilepsie, POLE=parieto-okzipitale Epilepsie. Signifikante Unterschiede sind mittels Stern gekennzeichnet (*). Bei FLE-Patienten war eine signifikant höhere Intensitäts-Steigungsrate als bei TLE-Patienten charakteristisch (FLE: $433,8 \pm 222,4$ dB/s vs. TLE: $185,2 \pm 204,8$ dB/s; $p=0,012$). Ebenso fand sich bei FLE-Patienten eine signifikant größere Intensitäts-Spannweite als bei TLE (FLE: $56,6 \pm 8,5$ dB; TLE: $38,0 \pm 15,7$ dB; $p=0,003$). Bei FLE zeigte sich zudem eine signifikant größere Intensitäts-Variation als bei TLE-Patienten (FLE: $11,8 \pm 3,7$ dB vs. TLE: $7,8 \pm 4,4$ dB; $p<0,0006$).

5.3.2 Grundfrequenzanalyse

Für drei Anfälle bei TLE sowie zwei Anfälle bei FLE konnte keine Grundfrequenz bestimmt werden, da für kurze Abschnitte des Audiosignals von der Software Praat keine Grundfrequenz identifiziert werden konnte. Diese Patienten wurden von der Grundfrequenzanalyse ausgeschlossen. Von den verbleibenden Patienten ($n = 14$ TLE, 12 FLE) wurden bis zu fünf aufeinanderfolgende Einzelvokalisationen des ausgewählten Anfalls analysiert.

Iktale Vokalisationen bei FLE zeigten ein signifikant höheres Maximum (FLE: $469,9 \pm 160,3$ Hz vs. TLE: $263,6 \pm 164,8$ Hz; $p = 0,0108$) sowie ein höheres

Minimum der Grundfrequenz, als bei TLE (FLE: 276,8 ± 123,2 Hz vs. TLE: 156,7 ± 77,6 Hz; p = 0,0118). Außerdem fand sich eine signifikant größere Spannweite der Grundfrequenz bei FLE als bei TLE (FLE: 188,4 ± 108,0 Hz vs. TLE: 105,9 ± 96,9 Hz; p = 0,0511; siehe Abbildung 10).

Tabelle 4. Ergebnisse der Audioanalyse iktaler Vokalisationen bei Patienten mit FLE und TLE. Hervorzuheben sind die signifikant höhere Spannweite und Maxima von Intensität und Grundfrequenz bei FLE-Patienten. *=exakter Fisher-Test, #=Mann-Whitney-U-Test, §=zweiseitiger t-Test.

Parameter		FLE	TLE	p-Wert
Intensität	Patientenzahl	13 (m=5; f=8)	17 (m=5; f=12)	0,7055*
	Maximum (dB)	90,2 ± 3,1	87,0 ± 4,8	0,172§
	Minimum (dB)	33,6 ± 9,3	49,0 ± 16,2	0,0141§
	Mittelwert (dB)	74,0 ± 9,2	73,1 ± 7,3	0,8037#
	Steigungsrate (dB/s)	444,8 ± 222,4	185,2 ± 204,8	0,012§
	Spannweite (dB)	56,6 ± 8,5	38,0 ± 15,7	0,003§
	Variation (dB)	11,8 ± 3,7	7,8 ± 4,4	<0,0006§
Grundfrequenz	Patientenzahl	12 (m=4; f=8)	14 (m=5; f=9)	1*
	Maximum (Hz)	469,9 ± 160,3	263,6 ± 164,8	0,0108§
	Minimum (Hz)	276,8 ± 123,2	156,7 ± 77,6	0,0118§
	Spannweite (Hz)	188,4 ± 108,0	105,9 ± 96,9	0,0511§

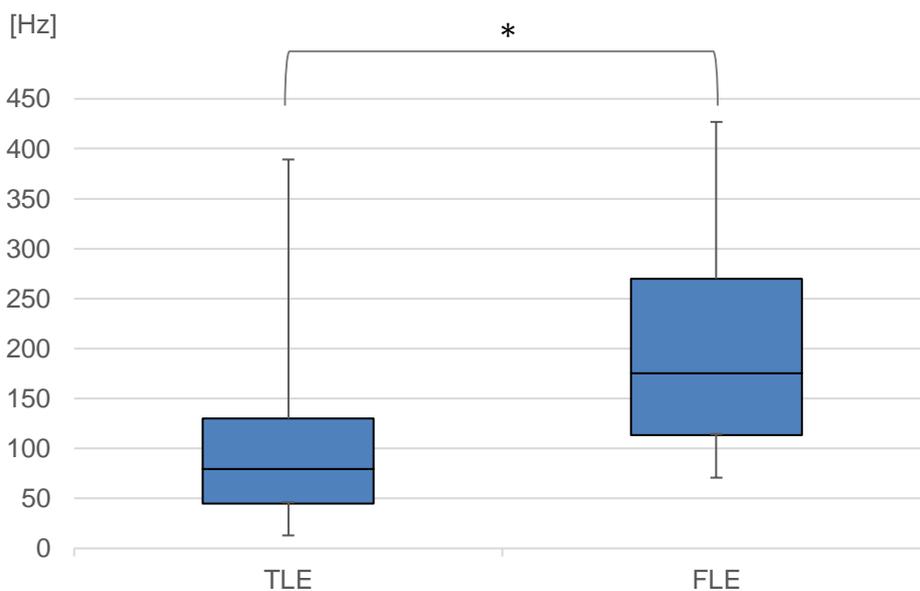


Abbildung 10. Grafische Darstellung der Spannweite der Grundfrequenz iktaler Vokalisationen bei Patienten mit FLE und TLE ($p = 0,0511$). TLE= Temporallappenepilepsie, FLE = Frontallappenepilepsie. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen TLE und FLE (*).

5.4 Quantitative Audioanalyse des Initialschreis

Da die vorhandenen Aufzeichnungen generalisiert-convulsiver Anfälle oft von Störgeräuschen, v.a. durch den Anfallsalarm und das Rütteln des Bettes, begleitet waren, eigneten sich nur 19 Audiodateien für die Analyse des Initialschreis sowie den Vergleich mit den Charakteristika der iktalen Vokalisation ($n = 31$). Der Initialschrei wurde zur präziseren Auswertung in Abschnitte unterteilt, wenn er um mindestens 200 ms unterbrochen war. Durchschnittlich bestand der Initialschrei aus $1,79 \pm 0,85$, und somit signifikant weniger Einzelabschnitten als die iktalen Vokalisation bei FLE und TLE, die im Schnitt $5,29 \pm 2,80$ Abschnitten aufwiesen ($p < 0,0003$). Die Dauer der einzelnen Abschnitte zeigte sich beim Initialschrei mit $4,64 \pm 4,38$ s hingegen signifikant länger als bei der iktalen Vokalisation ($1,53 \pm 1,13$ s) ($p = 0,0003$). Für den Initialschrei war es in der Mehrheit der Fälle (14/19) nicht möglich eine Grundfrequenz zu bestimmen, weshalb im Folgenden nur die Ergebnisse der Intensitätsanalyse dargelegt werden.

5.4.1 Intensitätsanalyse

Der Initialschrei kennzeichnete sich, verglichen mit der iktalen Vokalisation, durch ein signifikant höheres Intensitäts-Maximum und Minimum sowie eine signifikant schmalere Intensitäts-Spannweite (iktale Vokalisation: $46,06 \pm 15,91$ dB; Initialschrei: $35,57 \pm 14,18$ dB; $p = 0,0234$). Weiterhin zeigte der Initialschrei eine signifikant höhere mittlere Intensität (Vokalisation: $73,50 \pm 8,07$ dB; Initialschrei: $84,05 \pm 4,19$ dB; $p < 0,0005$) und eine geringere Variation als die iktale Vokalisation (Vokalisation: $9,64 \pm 4,75$ dB; Initialschrei: $5,24 \pm 2,02$ dB; $p < 0,0005$; siehe Abbildung 11). Ein Cut-off der mittleren Intensität von $\geq 81,3$ dB identifizierte den Initialschrei in einem generalisiert-tonisch-klonischen Anfall mit einer Sensitivität von 82,4% und einer Spezifität von 83,3% (Initialschrei 14/17 vs. iktale Vokalisation 5/30; siehe Abbildung 12).

Tabelle 5. Ergebnisse der Audioanalyse des Initialschreis verglichen mit der Analyse iktaler Vokalisationen. * = zweiseitiger t-Test, # = Mann-Whitney-U-Test

	iktale Vokalisation (FLE + TLE)	Initialschrei	p-Wert
Patientenzahl	30 (m=10; w=20)	19 (m=14; w=5)	0,009
Anzahl Abschnitte/Anfall	5,30 ± 2,84	1,79 ± 0,86	<0,0003*
Gesamtdauer [s]	5,69 ± 5,25	8,30 ± 6,75	0,1343#
Dauer/Abschnitt [s]	1,54 ± 1,15	5,27 ± 4,06	<0,0003*
Intensität [dB]			
• Maximum	88,39 ± 4,39	91,35 ± 2,08	0,0172*
• Minimum	42,33 ± 15,54	55,78 ± 13,35	0,0096*
• Spannweite	46,06 ± 15,91	35,57 ± 14,18	0,0234*
• Mittelwert	73,50 ± 8,07	84,05 ± 4,19	<0,0005*
• Variation	9,64 ± 4,57	5,24 ± 2,02	<0,0005*

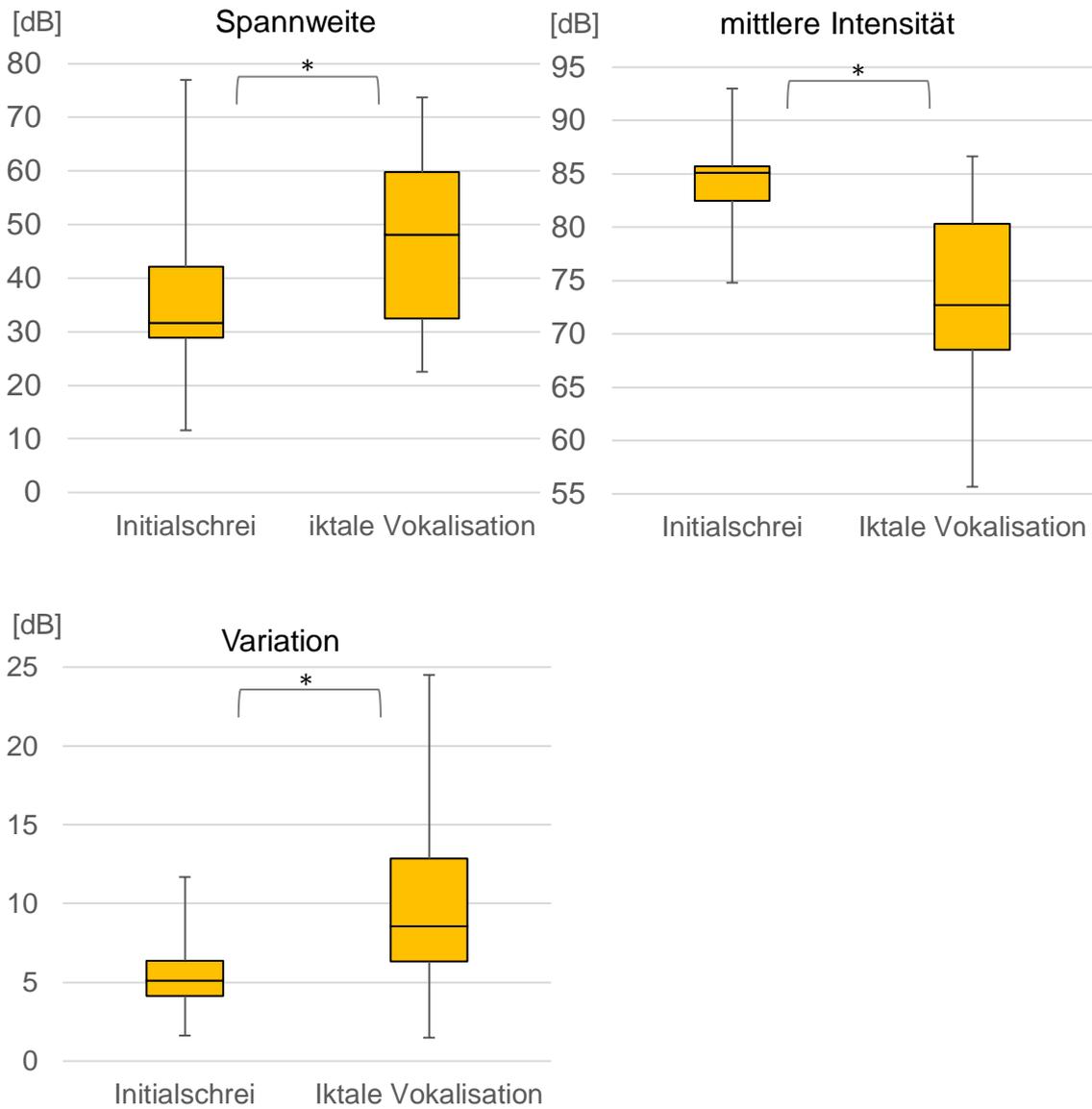


Abbildung 11. Grafischer Vergleich der Intensitäts-Spannweite (links), mittlerer Intensität (rechts), sowie Variation (links unten) von Initialschrei (n=19) und iktaler Vokalisation (n=30). Signifikante Unterschiede sind gekennzeichnet (*).

Sensitivität und Spezifität der mittleren Intensität für den Initialschrei

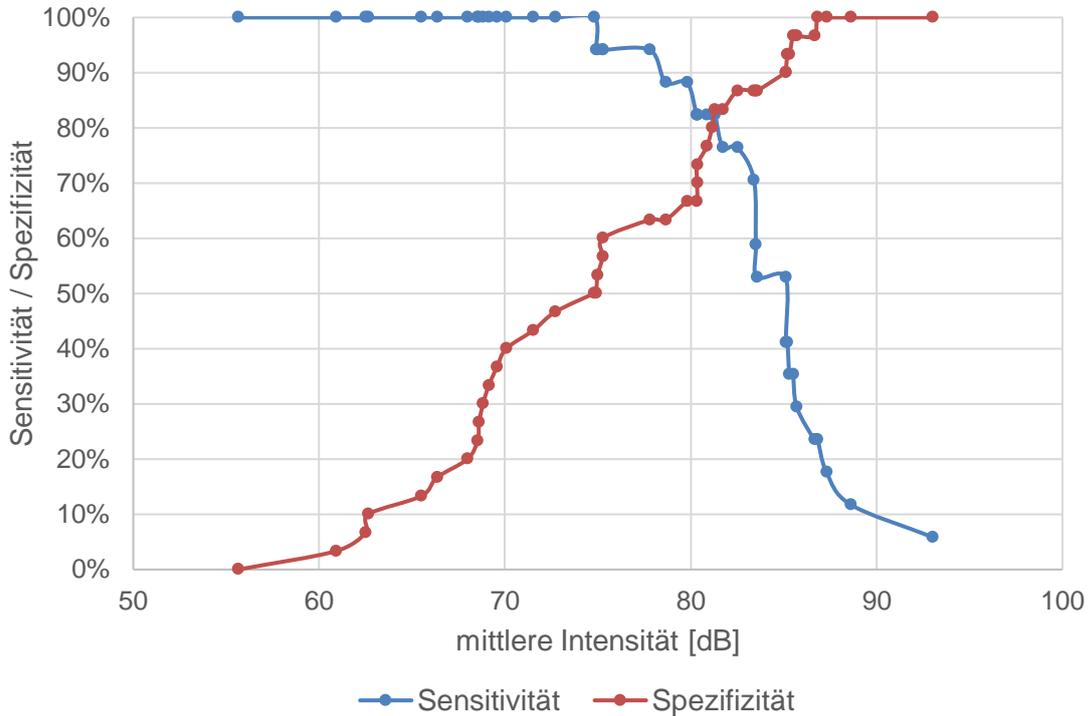


Abbildung 12. Grenzwertoptimierungsoptimierungskurve (ROC-Kurve). Abzulesen sind Sensitivität und Spezifität der mittleren Intensität für den Initialschrei. Auf dieser Basis wurde für die mittlere Intensität ein Cut-off-Wert von $\geq 81,3$ dB bestimmt. Dieser identifiziert den Initialschrei in einem generalisiert-tonisch-klonischen Anfall mit einer Sensitivität von 82,4% und einer Spezifität von 83,3% (Initialschrei 14/17 vs. iktale Vokalisation 25/30).

6 Diskussion

6.1 Häufigkeit und lokalisierende Bedeutung der iktalen

Vokalisation

Iktale Vokalisationen sind häufig Teil fokaler epileptischer Anfälle. Sie wurden in vorliegender Studie bei jedem dritten Patienten mit fokaler Epilepsie (37%) bzw. in 25% der analysierten Anfälle beobachtet und waren bei Patienten mit frontalen (44%) sowie temporalen Epilepsie-Syndromen (35%) ähnlich präsent.

Diese Beobachtungen decken sich mit vorangegangenen Studien, welche iktale Vokalisation in 33 - 41% der FLE (Bonelli et al., 2007; Janszky et al., 2000) und 23 - 32% der TLE fanden (Horvath et al., 2009; Yen et al., 1996). In einzelnen Studien wurde die iktale Vokalisation häufiger, d.h. bei 49% der TLE-Patienten (Gabr et al., 1989) und 63% der FLE-Patienten, beobachtet (Laskowitz et al., 1995). In der Studie zur TLE kamen jedoch abweichende Definitionskriterien zur Anwendung, wobei möglicherweise auch Laute, die während einer sekundären Generalisierung des Anfalls entstanden sind, als Vokalisation gewertet wurden. Ferner nannten diese Studien keine Daten zum epilepsiechirurgischen Outcome in ihrem Patientenkollektiv, sodass unklar ist, ob der Goldstandard zur Lokalisation der epileptogenen Zone erfüllt wurde. Die deutlich größere Patientenzahl sowie strengere Definitionskriterien für die iktale Vokalisation in vorliegender Studie liefern einen weiteren Erklärungsansatz.

Entgegen der verbreiteten Annahme, dass Vokalisationen primär bei Anfällen frontalen Ursprungs zu finden seien (Bancaud & Talairach, 1992), kann in vorliegendem Patientenkollektiv keine Assoziation zwischen dem Auftreten der iktalen Vokalisation und einem der fokalen Epilepsie-Syndrome gefunden werden.

Unter Berücksichtigung der Anfallssemiologie, wird der iktalen Vokalisation dennoch eine lokalisierende Bedeutung zuteil. So weist ihr Auftreten während eines automotorischen Anfalls auf einen temporalen Anfallsursprung hin, gleichzeitiges Auftreten mit einem hypermotorischen oder komplex-motorischen Anfall spricht für eine Frontallappenepilepsie. Bekannt ist, dass Automatismen, allen voran den oralen Automatismen, bereits eine lokalisierende Bedeutung zukommt, wobei diese nur eingeschränkt zwischen Anfällen frontal und temporalen Ursprungs unterscheiden (23/58 vs. 9/61, d.h. Sensitivität 74%,

Spezifität 67% (Manford et al., 1996)), solange nicht die Evolution der Anfallssemiologie berücksichtigt wird: von epigastrischen Auren eingeleitete Automatismen sprechen mit hoher Wahrscheinlichkeit für einen temporalen Anfallsursprung (Henkel et al., 2002). Die gleichzeitig auftretende iktale Vokalisation erhöhte in unserer Studie die lokalisierende Bedeutung der Automatismen und identifizierte Patienten mit TLE mit einer Sensitivität von 92% und einer Spezifität von 70%.

6.2 Lateralisierende Bedeutung der iktalen Vokalisation

Es zeigt sich kein gehäuftes Auftreten der iktalen Vokalisation bei einem Geschlecht oder für einen links- oder rechtshemisphärischen Anfallsursprung. Im Gegensatz dazu beobachteten Studien mit kleineren Patientenkollektiven eines präselektionierten Epilepsie-Syndroms wie z.B. TLE eine Häufung bei Epilepsie der dominanten Hemisphäre (Bancaud & Talairach, 1992; Gabr et al., 1989; Horvath et al., 2009; Janszky et al., 2003). Eine weitere Studie kam zu einem gegenteiligen Ergebnis (Bonelli et al., 2007). In Übereinkunft mit vorliegender Studie, fanden Yen et al. (1996) keinen Hinweis auf eine Assoziation zu einer Großhirnhemisphäre bei TLE-Patienten. Eine weitere Studie konnte ebenfalls keine Lateralisation der iktalen Vokalisation zeigen, allerdings wurden nur FLE-Patienten (n = 16) untersucht. In dieser Studie wurde die iktale Vokalisation außerdem als „jegliche Lautierung“ definiert (Laskowitz et al., 1995).

Zur Beurteilung der lateralisierenden Bedeutung der Vokalisation in Bezug auf die dominante Hemisphäre bedarf es zunächst einer zuverlässigen Identifikation der sprachdominanten Hemisphäre. Diese Voraussetzung war nur in zwei der o.g. Studien, für die zusätzlich ein Wada-Test (Wada, 1982) oder fMRT durchgeführt wurde, erfüllt (Gabr et al., 1989; Horvath et al., 2009). Beide Studien untersuchten ausschließlich TLE-Patienten (n = 57 bzw. 34). Auch die vorliegende Studie unterliegt in dieser Hinsicht Einschränkungen: Die sprachdominante Hemisphäre wurde bei ausgewählten Patienten mittels fMRT oder intraoperativer bzw. extraoperativer kortikaler Stimulation nur dann identifiziert, wenn dafür klinische Notwendigkeit bestand. In allen anderen Fällen wurde die Handpräferenz mit einem standardisierten Fragenbogen bestimmt (Oldfield, 1971). Der Zusammenhang zwischen Handpräferenz und der

sprachdominanten Hemisphäre kann bei gesunden Patienten zwar als annähernd linear betrachtet werden (Knecht et al., 2000; Pujol et al., 1999), bei Epilepsie-Patienten lässt sich jedoch gelegentlich eine atypische Lateralisation der Sprache beobachten (Janszky et al., 2003).

Zudem ist der Zusammenhang zwischen klinischen Symptomen und epileptogener Zone bei FLE, aufgrund der schnellen Ausbreitung epileptischer Aktivität auf entfernte kortikale Regionen oder sogar die kontralaterale Hemisphäre, kritisch zu beurteilen (Ebner et al., 1996). Demnach können ichtale Symptome, wie auch die Vokalisation, Resultat der Anfallsausbreitung sein (Laskowitz et al., 1995).

6.3 Audioanalyse ichtaler Vokalisationen

6.3.1 Intensitätsanalyse

Die Ergebnisse der Intensitätsparameter ichtaler Vokalisationen lassen eine vom Beobachter unabhängige Differenzierung zwischen Anfällen temporalen und frontalen Ursprungs zu. Die Vokalisationen bei FLE-Patienten kennzeichnen sich durch eine signifikant breitere Intensitätsspannweite, größere Intensitäts-Variation und höhere Intensitäts-Steigungsrate zu Beginn der Vokalisation. Eine Intensitäts-Variation $>9,5$ dB identifiziert extratemporale Epilepsie-Patienten mit einer Sensitivität von 92,9% und Spezifität von 72,7%. Männer und Frauen waren in beiden Gruppen annähernd gleich verteilt, weshalb die beobachteten Unterschiede nicht auf geschlechtsspezifische Intensitätsunterschiede zurückzuführen sind.

Das niedrige Intensitätsminimum von Vokalisationen bei FLE-Patienten, kann möglicherweise dadurch bedingt sein, dass frontale epileptische Anfälle häufig Schlaf-assoziiert auftreten (Bonini et al., 2014; Laskowitz et al., 1995). Hier wären also weniger Hintergrundgeräusche zu erwarten. Allerdings wird dieses Argument durch das höhere Intensitätsmaximum bei FLE widerlegt. Vor allem durch das hohe Intensitätsmaximum ziehen Vokalisation bei FLE-Patienten womöglich mehr Aufmerksamkeit auf sich. Ferner bleiben diese durch das typische, bizarre Erscheinungsbild von hypermotorischen Anfällen eindrücklicher in Erinnerung. Dies liefert einen Erklärungsansatz für die verbreitete Annahme, dass Vokalisationen häufiger bei FLE-Patienten anzutreffen seien.

6.3.2 Grundfrequenzanalyse

Auch die Analyse der Grundfrequenz f_0 iktaler Vokalisationen zeigt Unterschiede zwischen TLE- und FLE-Patienten. Besonders die Spannweite ist hervorzuheben, da diese einen vom Individuum weitestgehend unabhängigen Parameter darstellt. Sie ist bei FLE-Patienten signifikant größer als bei TLE-Patienten. Maxima und Minima zeigen ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen den beiden Subgruppen. Männer und Frauen sind in beiden Gruppen ähnlich häufig verteilt, sodass geschlechtsspezifische Unterschiede auch hier unwahrscheinlich sind. Insgesamt sind die Ergebnisse der Grundfrequenzanalyse jedoch nur als eingeschränkt aussagekräftig zu bewerten. Zum Einen unterliegen die absoluten Parameter (Maxima, Minima, Mittelwert) starken interindividuellen Schwankungen, zum Anderen ist die Bestimmung der Grundfrequenz bei reduzierter Aufnahmequalität anfällig für Messfehler. Somit ist sie der Intensitätsanalyse deutlich unterlegen. Die Ergebnisse dieser Studie deuten aber daraufhin, dass die Grundfrequenz unter besseren Voraussetzungen ebenfalls zur Charakterisierung iktaler Vokalisationen herangezogen werden könnte. Erforderlich wären hier höhere Anforderungen an die Messumgebung.

6.3.3 Klinischer Stellenwert der Audioanalyse iktaler Vokalisationen

Eine Vielzahl lokalisierender und lateralisierender Zeichen wurden im Rahmen des EEG-Video-Monitoring von Epilepsiepatienten beschrieben. Allerdings zeigte sich, dass die Übereinstimmung verschiedener Beobachter bezüglich der Anfallsphänomene in epileptischen Anfällen extratemporalen Ursprungs, nur sehr gering ist. Einzig die dystone Handhaltung bei TLE zeigte eine gute Interrater-Reliabilität (Bleasel et al., 1997).

Die unterschiedlichen Ergebnisse bisheriger Studien zeigen, dass auch die Vokalisations-Analyse diesem Aspekt unterliegt. Nur Anfälle von denen Audio- und Videoaufzeichnungen vorhanden sind, können hinreichend gute Daten liefern. In zwei Studien konnte zwar gezeigt werden, dass die Vokalisation mit einer guten (Bonelli et al., 2007) oder ausreichenden (Janszky et al., 2000) Interrater-Reliabilität einhergeht, jedoch besteht die Möglichkeit, dass sich die

Definitionskriterien der einzelnen Epilepsie-Zentren voneinander unterscheiden. In dieser Hinsicht bedarf es objektiver Methoden, die sich einheitlicher Definitionskriterien bedienen, um iktale und postiktale Zeichen zu identifizieren. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde eine quantitative Analyse iktaler Vokalisationen etabliert, welche es erstmals ermöglicht, auf Grundlage des iktalen Audiosignals objektiv zwischen Anfällen temporalen und frontalen Ursprungs zu unterscheiden. Bedeutsam ist dies bei Patienten, für die ein epilepsiechirurgischer Eingriff in Frage kommt. Obwohl bildgebende und elektrophysiologische Verfahren einen hohen Stellenwert bei der Lokalisation der epileptogenen Zone haben, sollten klinische Informationen gleichermaßen berücksichtigt werden. Besonders relevant sind diese Informationen bei fehlendem Nachweis einer epileptogenen Läsion in der MRT oder unsicherer Lokalisation der epileptogenen Zone im Oberflächen-EEG. In diesen Fällen kann die Semiologie ergänzende Informationen zur Identifikation bzw. Eingrenzung der epileptogenen Läsion liefern und dadurch die Implantationsplanung erleichtern. Durch die objektive, untersucher-unabhängige Semiologieanalyse, wie hier für die Vokalisation gezeigt und ebenfalls für die motorischen Entäußerungen beschrieben, erhöht sich der Stellenwert der Anfallssemiologie für die Epilepsiediagnostik (Cunha et al., 2016; Li et al., 2002; Paulo et al., 2012).

6.3.4 Pathophysiologische Überlegungen

An der Entstehung menschlicher Vokalisationen sind neben dem Broca-Areal auch supplementär-motorische Areale (SMA) (Erickson & Woolsey, 1951; Penfield, 1951) sowie der medio-frontale Kortex mitsamt des anterioren Gyrus cinguli (ACG) beteiligt (Alkawadri et al., 2013, 2011; Devinsky et al., 1995; Talairach et al., 1973). Daneben spielen weitere kortikale und subkortikale Strukturen, darunter das mesencephale periaquäduktale Grau (PAG), neokortikale motorische und prämotorische Areale, basalganglionär-thalamokortikale Schaltkreise sowie das Cerebellum eine Rolle (Dronkers, 1996; Schulz et al., 2005; Wise et al., 1999).

Das genaue neuronale Korrelat iktaler Vokalisationen ist bisweilen jedoch noch nicht bekannt. Einige Studien berichten über eine Assoziation mit der linken bzw. dominanten Hemisphäre (Brown, 1988; Holowka, 2002; Walker, 1980). Talairach und Bancaud (1992) beschrieben, dass Vokalisationen typisch für Anfälle mit

Ursprung im dominanten Gyrus frontalis inferior seien (Bancaud & Talairach, 1992). Zudem legen durch elektrische Stimulation des linken Gyrus frontalis superior reproduzierbare Vokalisationen eine Beteiligung der SMA-Region nahe (Baysal-Kirac et al., 2018). Vokalisationen können einziges Anfallsphänomen linksseitiger Frontallappenepilepsie sein (Rego et al., 2006). Dies lässt vermuten, dass Vokalisationen in fokalen epileptischen Anfällen infolge direkter Aktivierung oder Anfallsausbreitung auf eine oder mehrerer kortikaler Regionen entstehen (Alkawadri et al., 2013). Diese Hypothese wird dadurch bestärkt, dass die SMA-Region an der Entstehung von bilateral-tonischen Anfällen und der ACG an der Entstehung automotorischer oder hypermotorischer Anfälle beteiligt ist (Alkawadri et al., 2013; Lim et al., 2007; Talairach et al., 1973), wovon letztere in vorliegender Studie überdurchschnittlich häufig mit einer Vokalisation einhergingen. Ferner wurden Vokalisationen bei 14 Patienten mit epileptogenem Fokus im Gyrus cinguli, die unter hypermotorischen Anfällen mit begleitenden Vokalisationen litten, beobachtet (Alkawadri et al., 2011). Da der Gyrus cinguli tief im Interhemisphärenspalt liegt, kann auf ihn begrenzte epileptische Aktivität nur mit Tiefenelektroden bestätigt werden. Im Oberflächen-EEG wird ein epileptogener Fokus im Gyrus cinguli gelegentlich fälschlicherweise als TLE klassifiziert (Devinsky et al., 1995). Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass dies für einige TLE-Patienten, die mit Oberflächenelektroden evaluiert wurden, der Fall ist. Allerdings schließt die vorliegende Studie nur läsionelle Epilepsiepatienten ein, was das Risiko der Fehlklassifizierung minimiert. Weiterhin muss berücksichtigt werden, dass ein frühes Manifestationsalter der Epilepsie mit einer veränderten funktionellen Sprachentwicklung einhergehen kann (Janszky et al., 2003). Demzufolge könnten in unserem Patientenkollektiv auch weitere Gehirnregionen an der Entstehung iktaler Vokalisationen beteiligt sein.

Vokalisation bedarf einer koordinierten Aktivität von respiratorischer, laryngealer undfazialer Muskulatur (Zhang et al., 1995). Dabei werden die Stimmbänder gespannt und durch gezielte Expiration in Schwingung versetzt. Der so erzeugte Schall wird von Zungen-, Mund- und Kaumuskulatur modifiziert. Über die Spannung der Stimmbänder erfolgt eine Regulation der Grundfrequenz (Zhang et al., 1995). Bisher ist wenig über die Generierung von unterschiedlich klingenden Vokalisationen beim Menschen bekannt. Tierexperimentelle Studien

an Ratten und Affen zeigten die Beteiligung eines Netzwerks von Mittellinien-Strukturen an der Erzeugung art-spezifischer Vokalisationen (Larson, 1991). Im Zentrum dieses Netzwerks fand sich das mesencephale PAG, welches durch Kontrolle viszeromotorischer Efferenzen zu laryngaler, pharyngaler, fazialer und respiratorischer Muskulatur die Erzeugung von Vokalisationen koordiniert (Jürgens, 1976; Jürgens & Pratt, 1979; Larson, 1991; Zhang et al., 1995). Bei Menschenaffen änderte sich die Qualität von Vokalisationen nach zerebellärer Hemisphärektomie (Gemba et al., 1997). Außerdem wurde tierexperimentell eine Beteiligung des Nucleus retroambigualis an der Koordination respiratorischer und laryngaler, jedoch nicht oro-fazialer Muskulatur, bei der Erzeugung von Vokalisationen bewiesen (Zhang et al., 1995). Das Netzwerk aus PAG und Ncl. retroambigualis, über welches bei den meisten Säugetieren Vokalisationen entsteht, wird als viszeromotorisches System bezeichnet. Dem PAG übergeordnet stehen das limbische System und assoziierte Areale (Jürgens, 2002). In vorliegender Studie lag der Mehrheit der TLE ätiologisch eine Hippocampussklerose zugrunde, bei diesen Patienten kam es häufig zu Vokalisationen. Demnach kommt eine mögliche Beteiligung des limbischen Systems auch bei der Entstehung ichtaler Vokalisationen in Frage.

Obwohl davon ausgegangen wird, dass sich menschliche Vokalisationen grundlegend von tierischen unterscheiden, wurde der Beitrag des viszeromotorischen Systems auch für menschliche Vokalisationen nachgewiesen (Schulz et al., 2005). Dessen Regulation erfolgt beim Menschen jedoch durch neokortikale und subkortikale Strukturen, denen wiederum temporale und zerebelläre Areale vorangeschaltet sind (Schulz et al., 2005). Dies wird zudem als Erklärung für das größere Maß an willkürlicher Kontrolle über Vokalisationen beim Menschen postuliert (Schulz et al., 2005).

Außerdem wurde beobachtet, dass elektrische Stimulation des Ncl. retroambigualis in weniger natürlich klingenden Vokalisationen resultierte, als dies bei Stimulation des PAG der Fall war: Vokalisationen nach Stimulation des PAG kennzeichneten sich durch eine stark schwankende Grundfrequenz, wohingegen sich bei Stimulation des Ncl. retroambigualis ein flacheres Frequenzprofil zeigte (Zhang et al., 1995). Diese Erkenntnisse legen nahe, dass verschiedenartige Vokalisationen durch kortikale Projektion auf jeweils unterschiedliche Anteile des viszeromotorischen Systems entstehen. Unsere

Ergebnisse zeigen, dass bei epileptischer Aktivierung des Frontallappens qualitativ andersartige Vokalisationen entstehen, als bei temporaler epileptischer Aktivierung. Während Vokalisationen frontalen Ursprungs sich durch ein breit schwankendes Frequenzprofil kennzeichnen, klangen Vokalisationen temporalen Ursprungs monoton und flach. In oben genannten tierexperimentellen Studien wurde ein solcher qualitativer Unterschied nach Stimulation jeweils verschiedener Anteile des viszeromotorischen Systems beobachtet (Zhang et al., 1995). In der klinischen Praxis erlaubt die Beobachtung qualitativ unterschiedlicher Vokalisationen somit eventuell auch Rückschlüsse auf die beteiligte Hirnregion zu ziehen. Unser Studienansatz vermag es jedoch nicht, das gesamte System der Entstehung von Vokalisation in all seiner Komplexität abzubilden. Unsere klinischen Beobachtungen decken sich aber mit den Ergebnissen experimenteller Studien. Mit erweiterter Methodik sind detaillierte und aussagekräftiger Ergebnisse zu erwarten. Weitere Untersuchungen mithilfe von EEG und intrakranieller Stimulation könnten unser Verständnis ichtaler Vokalisationen verbessern.

6.4 Audioanalyse des Initialschreis

Bislang existieren lediglich subjektive Beschreibungen des Initialschreis. In vorliegender Studie wurde er erstmalig anhand objektiver Methoden charakterisiert und verglichen: Der Initialschrei besteht aus wenigen Abschnitten ($1,79 \pm 0,85$) von mehreren Sekunden Dauer ($4,64 \pm 4,38$ s/Abschnitt). Die ichtale Vokalisation hingegen aus vielen, deutlich kürzeren Abschnitten ($5,29 \pm 2,80$ Abschnitten, $p < 0,0001$; $1,53 \pm 1,13$ s/Abschnitt, $p = 0,004$). Hervorzuheben sind ebenfalls die höhere mittlere Intensität (Vokalisation: $73,23 \pm 8,0$ dB; Initialschrei: $84,2 \pm 4,2$ dB; $p < 0,0001$) und die geringere Variation des Initialschreis (Vokalisation: $9,64 \pm 4,75$ dB; Initialschrei: $5,27 \pm 1,70$ dB; $p = 0,0003$). Diese Ergebnisse decken sich mit der typischen Beschreibung des Initialschreis als lautes, langgezogenes, gleichtöniges Stöhnen (Elzawahry et al., 2010). Unsere Beobachtungen stehen in Einklang mit der These, dass sich die zugrundeliegenden Mechanismen für die Entstehung von Initialschrei und Vokalisation unterscheiden. So entsteht der Initialschrei unter anderem durch eine tonische Zwerchfellkontraktion und ist Ausdruck der Generalisation

epileptischer Aktivität. Die ichtale Vokalisation wird hingegen durch fokale Mechanismen als Ausdruck lokalisierter epileptischer Aktivität bedingt.

In den beiden Subgruppen (ichtale Vokalisation vs. Initialschrei) waren die Geschlechter ungleich verteilt (Initialschrei: weiblich/männlich = 5/14; ichtale Vokalisation: weiblich/männlich = 20/11; $p = 0,019$). Somit könnten geschlechtsspezifische Unterschiede ebenfalls Auswirkungen auf die beobachteten Intensitätsparametern der beiden Gruppen haben. Ein größeres Studienkollektiv mit möglichst ähnlicher Geschlechterverteilung sollte aussagekräftigere Ergebnisse liefern.

6.4.1 Klinischer Stellenwert der Audioanalyse des Initialschreis

Die objektive Analyse des Initialschreis kann zur automatisierten Erkennung von generalisierten epileptischen Anfällen beitragen. Diese sind mit einem hohen Risiko für einen plötzlichen, unerwarteten Tod im Rahmen eines epileptischen Anfalls (SUDEP = sudden unexpected death in epilepsy patients) assoziiert. Dabei handelt es sich um eine gefürchtete Komplikation bei Patienten mit unzureichender Anfallskontrolle (Maguire et al., 2016). Tragbare Geräte sollen dies durch eine Früherkennung epileptischer Anfälle verhindern (Devinsky et al., 2016; Van de Vel et al., 2016). Derzeit befindet sich eine Vielzahl solcher Systeme in klinischer Erprobung. Sie messen unterschiedlichste Parameter, wie u.a. elektromyographischen Daten, den Hautwiderstand sowie kardiovaskulären Veränderungen und Audiodaten (Van de Vel et al., 2016). Die objektive Charakterisierung des Initialschreis, könnte an dieser Stelle von Bedeutung sein, zumal dieser zu Beginn eines generalisiert-convulsiven Anfalls auftritt und eine Frühdetektion ermöglichen würde. Da der Initialschrei in 85% aller generalisiert-convulsiven Anfälle beobachtet wird (Elzawahry et al., 2010), wäre es jedoch nicht ausreichend, ein System allein auf dieser Methode zu basieren. Die Detektion des Initialschreis könnte dennoch ein vielversprechender Bestandteil eines Früherkennungssystems sein und in Kombination mit anderen Methoden zur Vorbeugung Epilepsie-assoziierten Komplikationen beitragen.

Die meisten Epilepsie-Patienten werden nicht im Video-EEG-Monitoring untersucht. Die Diagnose des Epilepsie-Syndroms basiert in aller Regel auf der Anamnese und aus klinischen Befunden gestellt. Sie beruht dabei nicht unwesentlich auf Beschreibungen der anfallsartigen Ereignisse durch Angehörige oder den Patienten selbst. Allerdings zeigte sich, dass Patienten

selbst nur knapp die Hälfte ihrer epileptischen Anfälle bemerken (Hoppe et al., 2007). Die Genauigkeit mit der sich fremdanamnestisch an epileptische Anfälle erinnert wurde lag zudem nur bei 45% für generalisiert-convulsive Anfälle und 70% für nicht-convulsive Anfälle beträgt (Rugg-Gunn et al., 2001). So werden hypermotorische Bewegungen z.B. fälschlicherweise als generalisiert-convulsive Anfälle klassifiziert (O'Brien et al., 2008). Anfallsbeschreibungen können außerdem so weit in die Irre führen, dass psychogene, nicht-epileptische Anfälle als epileptisch eingestuft werden (Meierkord et al., 1991). In Epilepsiezentren finden sich bei etwa 25% der Patienten, die wegen diagnostischer Unklarheiten oder als therapieresistente Epilepsien überwiesen werden, nichtepileptische Syndrome (Benbadis & Allen Hauser, 2000; Noachtar & Güldiken, 2017; Scheepers et al., 1998). Einige Symptome, wie der Initialschrei, haben eine gute Sensitivität und Spezifität für generalisiert-convulsive Anfälle (Elzawahry et al., 2010) und erlauben dadurch eine Differenzierung von nicht-epileptischen Anfällen. Zieht man in Betracht, dass Mobiltelefone mit Kamerafunktion heutzutage omnipräsent sind, könnten Angehörige mit Video- oder Tonaufzeichnungen der anfallsartigen Ereignisse die Diagnostik unterstützen (Zeiler & Kaplan, 2009). So könnte es im ambulanten Bereich zukünftig leichter fallen, generalisiert-convulsive Anfälle von fokalen sowie von nicht-epileptischen Anfällen abzugrenzen.

6.5 Methodische Limitationen

6.5.1 Qualitative Anfallsanalyse

Es wurden die ersten vier konsekutiv aufgezeichneten epileptischen Anfälle eines Patienten analysiert. So sollte einer disproportionalen Verteilung der analysierten Anfälle pro Patient vorgebeugt werden. Hier kann es sich um einen systematischen Fehler handeln. Wären alle vorhandenen Anfalls-Videos eines jeden Patienten analysiert worden, wäre die ictale Vokalisation möglicherweise häufiger beobachtet worden. Die Limitation auf maximal vier Anfälle könnte ferner den beobachteten Zusammenhang zwischen ictaler Vokalisation und anderen Faktoren (z.B. Geschlecht, Semiologie) beeinflussen. Andererseits kann eine disproportional verteilte Verteilung der analysierten Anfälle ebenfalls einen systematischen Fehler verursachen. In semiologischen Studien wird deshalb

unterschiedlich vorgegangen: Während einige Studien alle verfügbaren Anfälle auswerten, begrenzen andere die Zahl der analysierten Anfälle (Horvath et al., 2009).

Weiterhin unterzogen sich nicht alle Patienten eines epilepsiechirurgischen Eingriffs. Für 164 von 277 Patienten konnte ein Engel-Score erhoben werden. Davon war die Mehrheit postoperativ anfallsfrei (Engel IA & IB). Dass die Klassifikation des Epilepsie-Syndroms bei den verbleibenden 113 Patienten korrekt war, kann nicht mit Sicherheit behauptet werden. Aufgrund konkordanter bildgebender Befunde und EEG-Video-Monitoring-Daten, kann aber angenommen werden, dass das Epilepsie-Syndrom bei nahezu allen Patienten korrekt klassifiziert wurde.

Ferner besteht die Möglichkeit, dass einige Lautäußerungen fälschlicherweise als Vokalisation eingestuft wurden. Zwar wurden nur Vokalisationen gewertet, die nicht während Apnoephasen auftraten. Hier stellt sich aber die Frage, wie Apnoephasen definiert und identifiziert wurden. In unserer Studie konnte Apnoe nur retrospektiv anhand von Video- und pulsoxymetrischen Daten erkannt werden. Wenn Klone der Hals- und Mundregion zu beobachten waren, wurde ebenfalls davon ausgegangen, dass es sich nicht um eine reine Vokalisation handeln könne. Bei fremdsprachigen Patienten besteht zudem die Möglichkeit, dass Sprachbestandteile unwissentlich als Vokalisation gewertet wurden.

Weiterhin gab es trotz enger Definitionskriterien unklare Fälle, in denen gegen die Vokalisation entschieden wurde. Diese methodischen Einschränkungen könnten Auswirkungen auf die beobachtete Häufigkeit der ictalen Vokalisation gehabt haben.

6.5.2 Quantitative Audioanalyse

Für die Audioanalyse wurden archivierte Tonaufnahmen von epileptischen Anfällen aus den Jahren 1995 – 2015 verwendet. Diese unterschieden sich hinsichtlich ihrer Aufnahmequalität stark voneinander. Besonders viele der älteren Aufnahmen schieden deshalb aus, sodass die Zahl der für die Audioanalyse geeigneten Tonaufnahmen im Vergleich zum Studienkollektiv (n = 277) gering blieb (TLE: n = 17; FLE: n = 13; POLE = 5). Die wenigen Stichproben von POLE-Patienten können noch nicht als aussagekräftig interpretiert werden. Die Ergebnisse unserer Studie sind die ersten ihrer Art. Die Tendenzen, die die

vorliegende Studie aufzeigen kann, sollten somit als Grundlage für weitere Studien dienen.

Beginn und Ende der Einzelvokalisationen wurden manuell festgelegt. Dabei wurde akustisch beurteilt, wann das Signal der Vokalisation und des Initialschreis begann und endete. Diese Methode könnte zu unpräzisen Ergebnissen bei der Bestimmung von Dauer und Steigungsrate geführt haben.

Weiterhin überlagerten gelegentlich Störgeräusche, wie das Alarmsignal des Anfallsknopfes, das Rütteln des Bettes und Geräusche durch zu Hilfe eilendes Personal, das Audiosignal. Einige Tonaufnahmen bedurften vorab einer Aufarbeitung mit Rauschunterdrückung. Für den klinischen Alltag ist das nicht praktikabel. Vielmehr bedarf es einer Verbesserung der Messsituation. So könnte die Zahl der Stichproben erhöht werden, um aussagekräftigere Ergebnisse zu erhalten.

6.6 Stellenwert der Audioanalyse im klinischen Alltag

Die Stärken der Audioanalyse liegen in ihrer leichten Durchführbarkeit, ihrer Objektivität und der Kosteneffektivität bei kostenlos erhältlichen Analyseprogrammen. Limitationen bestehen zum Einen durch die unvermeidbaren Hintergrundgeräusche während eines Anfalls. Insbesondere die Vokalisationsintensität ist abhängig von der Messsituation, wobei vergleichbare Messwerte nur bei konstantem Abstand von Schallquelle und Mikrofon akquiriert werden können. Diese Schwäche wurde in unserer Studie durch die Verwendung hiervon unabhängiger Parameter wie der Intensitätsspannbreite, Variabilität oder Anstiegsrate, umgangen. Zum Anderen ist die quantitative Vokalisationsanalyse in der aktuellen Version zeitaufwendig. So ist die Audioanalyse aktuell noch ein manueller Prozess, bestehend aus Auswahl, Aufbereitung und letztlich Auswertung der Audiodateien. Der Schritt der Audio-Aufbereitung könnte durch eine verbesserte Messsituation minimiert werden. Für eine breite Implementation in den klinischen Alltag sollte die Audioanalyse jedoch weitestgehend automatisiert werden. Solange das nicht gegeben ist, beschränkt sich die Umsetzbarkeit aktuell primär auf den Forschungsbereich für die Beantwortung einzelner Fragestellungen.

7 Referenzverzeichnis

- Acharya, V., Acharya, J., & Lüders, H., 1998. Olfactory epileptic auras. *Neurology* 51, 56–61.
- Alkawadri, R., Mickey, B.E., Madden, C.J., & Van Ness, P.C., 2011. Cingulate Gyrus Epilepsy: Clinical and Behavioral Aspects, With Surgical Outcomes. *Archives of Neurology* 68, 381–385.
- Alkawadri, R., So, N.K., Van Ness, P.C., & Alexopoulos, A. V., 2013. Cingulate epilepsy: report of 3 electroclinical subtypes with surgical outcomes. *JAMA Neurology* 70, 995–1002.
- Arroyo, S., Lesser, R.P., Gordon, B., Uematsu, S., Hart, J., Schwerdt, P., Andreasson, K., & Fisher, R.S., 1993. Mirth, laughter and gelastic seizures. *Brain* 116, 757–780.
- Awad, I.A., Rosenfeld, J., Ahl, J., Hahn, J.F., & Lüders, H., 1991. Intractable Epilepsy and Structural Lesions of the Brain: Mapping, Resection Strategies, and Seizure Outcome. *Epilepsia* 32, 179–186.
- Bancaud, J., & Talairach, J., 1992. Clinical semiology of frontal lobe seizures. *Advances in Neurology* 57, 3–58.
- Bartolomei, F., Wendling, F., Vignal, J.P., Chauvel, P., & Liégeois-Chauvel, C., 2002. Neural networks underlying epileptic humming. *Epilepsia* 43, 1001–1012.
- Baumgartner, C., Czech, T., Feichtinger, M., Feucht, M., Gallmetzer, P., Laich, E., Ortler, M., Schnizer, M., Schröttner, O., Serles, W., Trinka, E., & Wurm, G., 2002. Prächirurgische Epilepsiediagnostik und operative Epilepsitherapie. *Mitteilungen der Österreichischen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie* 2, 2–11.
- Baysal-Kirac, L., Hartl, E., Vollmar, C., Ernst, K., Lohr, H., & Noachtar, S., 2018. Stimulation-induced ictal vocalisation of left frontal lobe origin. *Epileptic Disorders* 20, 418–422.
- Benbadis, S.R., & Allen Hauser, W., 2000. An estimate of the prevalence of psychogenic non-epileptic seizures. *Seizure* 9, 280–281.
- Benbadis, S.R., Kotagal, P., & Klem, G.H., 1996. Unilateral blinking: a lateralizing sign in partial seizures. *Neurology* 46, 45–48.
- Benbadis, S.R., Wolgamuth, B.R., Goren, H., Brener, S., & Fouad-Tarazi, F.,

1995. Value of tongue biting in the diagnosis of seizures. *Archives of internal medicine* 155, 2346–2349.
- Berg, A.T., Berkovic, S.F., Brodie, M.J., Buchhalter, J., Cross, J.H., van Emde Boas, W., Engel, J., French, J., Glauser, T.A., Mathern, G.W., Moshé, S.L., Nordli, D., Plouin, P., & Scheffer, I.E., 2010. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 51, 676–685.
- Bleasel, A., Kotagal, P., Kankirawatana, P., & Rybicki, L., 1997. Lateralizing value and semiology of ictal limb posturing and version in temporal lobe and extratemporal epilepsy. *Epilepsia* 38, 168–174.
- Bleasel, A., & Lüders, H., 2000. Tonic seizures. In: Lüders, H., Noachtar, S. (Eds.), *Epileptic Seizures: Pathophysiology and Clinical Semiology*. Churchill Livingstone, New York, pp. 389–411.
- Boersma, P., 1993. Accurate Short-Term Analysis of the Fundamental Frequency and the Harmonics-To-Noise Ratio of a Sampled Sound. *Proceedings of the Institute of Phonetic Sciences* 17, 97–110.
- Boersma, P., 2013. Acoustic analysis. In: Podesva, R., Sharma, D. (Eds.), *Research Methods in Linguistics*. Cambridge: Cambridge University Press, pp. 375–396.
- Bonelli, S.B., Lurger, S., Zimprich, F., Stogmann, E., Assem-Hilger, E., & Baumgartner, C., 2007. Clinical seizure lateralization in frontal lobe epilepsy. *Epilepsia* 48, 517–523.
- Bonini, F., McGonigal, A., Trébuchon, A., Gavaret, M., Bartolomei, F., Giusiano, B., & Chauvel, P., 2014. Frontal lobe seizures: From clinical semiology to localization. *Epilepsia* 55, 264–277.
- Bossi, L., Munari, C., Stoffels, C., Bonis, A., Bacia, T., Talairach, J., & Bancaud, J., 1982. Motor and postural manifestations of temporal lobe epilepsy seizure. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 12, 101–106.
- Brown, J.W., 1988. Cingulate Gyrus and Supplementary Motor Correlates of Vocalization in Man. In: *The Physiological Control of Mammalian Vocalization*. Springer US, Boston, MA, pp. 227–243.
- Chee, M.W., Kotagal, P., Van Ness, P.C., Gragg, L., Murphy, D., & Lüders, H.O., 1993. Lateralizing signs in intractable partial epilepsy: blinded

- multiple-observer analysis. *Neurology* 43, 2519–2525.
- Cho, Y.J., Han, S.D., Song, S.K., Lee, B.I., & Heo, K., 2009. Palilalia, echolalia, and echopraxia-palipraxia as ictal manifestations in a patient with left frontal lobe epilepsy. *Epilepsia* 50, 1616–1619.
- Cunha, J.P.S., Choupina, H.M.P., Rocha, A.P., Fernandes, J.M., Achilles, F., Loesch, A.M., Vollmar, C., Hartl, E., & Noachtar, S., 2016. NeuroKinect: A Novel Low-Cost 3Dvideo-EEG System for Epileptic Seizure Motion Quantification. *PLOS ONE* 11, e0145669.
- de Boer, H.M., Mula, M., & Sander, J.W., 2008. The global burden and stigma of epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 12, 540–546.
- Devinsky, O., Hesdorffer, D.C., Thurman, D.J., Lhatoo, S., & Richerson, G., 2016. Sudden unexpected death in epilepsy: epidemiology, mechanisms, and prevention. *The Lancet Neurology* 15, 1075–1088.
- Devinsky, O., Morrell, M.J., & Vogt, B.A., 1995. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* 118, 279–306.
- Dronkers, N.F., 1996. A new brain region for coordinating speech articulation. *Nature* 384, 159–161.
- Dupont, S., Samson, Y., Nguyen-Michel, V.-H., Zavanone, C., Navarro, V., Baulac, M., & Adam, C., 2015. Lateralizing value of semiology in medial temporal lobe epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica* 6, 401–409.
- Ebner, A., Buschsieweke, U., Tuxhorn, I., Witte, O.W., & Seitz, R.J., 1996. Supplementary sensorimotor area seizure and ictal single-photon emission tomography. *Advances in neurology* 70, 363–368.
- Ebner, A., Dinner, D.S., Noachtar, S., & Luders, H., 1995. Automatisms with preserved responsiveness: A lateralizing sign in psychomotor seizures. *Neurology* 45, 61–64.
- Elzawahry, H., Do, C.S., Lin, K., & Benbadis, S.R., 2010. The diagnostic utility of the ictal cry. *Epilepsy and Behavior* 18, 306–307.
- Engel, J., 1984. A practical guide for routine EEG studies in epilepsy. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society* 1, 109–142.
- Engel, J., 1996. Surgery for seizures. *The New England Journal of Medicine* 334, 647–652.
- Engel, J., 1999. Multimodal approaches in the evaluation of epilepsy patients for

- surgery. *Electroencephalography and clinical neurophysiology. Supplement* 50, 40–52.
- Engel, J., Van Ness, P.C., & Rasmussen, T., 1993. Outcome with respect to epileptic seizures. In Engel J Jr, ed. *Surgical Treatment of Epilepsies* New York, 609–621.
- Engel, J., Wiebe, S., French, J., Sperling, M., Williamson, P., Spencer, D., Gumnit, R., Zahn, C., Westbrook, E., & Enos, B., 2003. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy. *Neurology* 60, 538–547.
- Erickson, T.C., & Woolsey, C.N., 1951. Observations on the supplementary motor area of man. *Trans.Am Neurol.Assoc.* 56, 50–56.
- Fish, B., & Pedley, T.A., 1987. Generalized tonic-clonic epilepsies. In: Lüders, H. (Ed.), *Epilepsy: Electroclinical Syndromes*. Springer, London, pp. 151–158.
- Foldvary-Schaefer, N., & Unnwongse, K., 2011. Localizing and lateralizing features of auras and seizures. *Epilepsy and Behavior* 20, 160–166.
- Gabr, M., Lüders, H., Dinner, D., Morris, H., & Wyllie, E., 1989. Speech manifestations in lateralization of temporal lobe seizures. *Annals of Neurology* 25, 82–87.
- Gasaut, H., Roger, J., Ochjacji, S., Ttmsit, M., & Broughton, R., 1963. An Electro-clinical Study of Generalized Epileptic Seizures of Tonic Expression. *Epilepsia* 4, 15–44.
- Geier, S., Bancaud, J., Talairach, J., Bonis, A., Enjelvin, M., & Hossard-bouchaud, H., 1976. Automatismes during frontal lobe epileptic seizures. *Brain* 99, 447–458.
- Gemba, H., Miki, N., & Sasaki, K., 1997. Cortical field potentials preceding vocalization in monkeys. *Acta Oto-Laryngologica* 117, 96–8.
- Gerhard, D., 2003. Pitch extraction and fundamental frequency: history and current techniques. Dept. of Computer Science, University of Regina.
- Geyer, J.D., Payne, T. a, Faught, E., & Drury, I., 1999. Postictal nose-rubbing in the diagnosis, lateralization, and localization of seizures. *Neurology* 52, 743–745.
- Gibbs, E., 1948. Psychomotor epilepsy. *Archives of Neurology and Psychiatry* 60, 331–339.

- Gilliam, F., 2003. The impact of epilepsy on subjective health status. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 3, 357–362.
- Hamer, H.M., Lüders, H.O., Knake, S., Fritsch, B., Oertel, W.H., & Rosenow, F., 2003. Electrophysiology of focal clonic seizures in humans: a study using subdural and depth electrodes. *Brain* 126, 547–555.
- Hauser, W.A., Annegers, J.F., & Kurland, L.T., 1991. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. *Epilepsia* 32, 429–445.
- Hauser, W.A., Rich, S.S., Lee, J.R.-J., Annegers, J.F., & Anderson, V.E., 1998. Risk of Recurrent Seizures after Two Unprovoked Seizures. *New England Journal of Medicine* 338, 429–434.
- Henkel, A., Noachtar, S., Pfänder, M., & Lüders, H.O., 2002. The localizing value of the abdominal aura and its evolution: A study in focal epilepsies. *Neurology* 58, 271–276.
- Hess, W.J., 1982. Algorithms and Devices for Pitch Determination of Speech Signals. In: *Automatic Speech Analysis and Recognition*. Springer Netherlands, Dordrecht, pp. 49–67.
- Hirsch, L.J., Lain, A.H., & Walczak, T.S., 1998. Postictal nosewiping lateralizes and localizes to the ipsilateral temporal lobe. *Epilepsia* 39, 991–997.
- Hodgson, J., 2019. *Understanding records : a field guide to recording practice*, 2nd ed. Bloomsbury Academic.
- Hoffmann, J.M., Elger, C.E., & Kleefuss-Lie, A. a., 2010. Analysis of the initial ictal phenomenon in patients with temporal lobe epilepsy. *Seizure* 19, 217–221.
- Holowka, S., 2002. Left Hemisphere Cerebral Specialization for Babies While Babbling. *Science* 297, 1515.
- Hoppe, C., Poepel, A., & Elger, C.E., 2007. Epilepsy: Accuracy of patient seizure counts. *Archives of Neurology* 64, 1595–1599.
- Horvath, R. a., Fogarasi, A., Schulz, R., Perlaki, G., Kalmar, Z., Tóth, V., Kovács, N., Ebner, A., & Janszky, J., 2009. Ictal vocalizations occur more often in temporal lobe epilepsy with dominant (left-sided) epileptogenic zone. *Epilepsia* 50, 1542–1546.
- Hovorka, J., Nežádal, T., Herman, E., Němcová, I., & Bajaček, M., 2007. Psychogenic non-epileptic seizures, prospective clinical experience: Diagnosis, clinical features, risk factors, psychiatric comorbidity, treatment

- outcome. *Epileptic Disorders* 9, 52–58.
- Jackson, J.H., 1890. The Lumleian Lectures on Convulsive Seizures. *British medical journal* 1, 821–827.
- Janszky, J., Fogarasi, A., Jokeit, H., & Ebner, A., 2000. Are ictal vocalisations related to the lateralisation of frontal lobe epilepsy? *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 69, 244–247.
- Janszky, J., Jokeit, H., Heinemann, D., Schulz, R., Woermann, F.G., & Ebner, A., 2003. Epileptic activity influences the speech organization in medial temporal lobe epilepsy. *Brain* 126, 2043–2051.
- Jasper, H.H., & Carmichael, L., 1935. Electrical potentials from the intact human brain. *Science* 81, 51–53.
- Jürgens, U., 1976. Reinforcing concomitants of electrically elicited vocalizations. *Experimental Brain Research* 26, 203–214.
- Jürgens, U., 2002. Neural pathways underlying vocal control. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 26, 235–258.
- Jürgens, U., & Pratt, R., 1979. Role of the periaqueductal grey in vocal expression of emotion. *Brain research* 167, 367–378.
- Kiapuchinski, D.M., Lima, C.R.E., & Kaestner, C.A.A., 2012. Spectral Noise Gate technique applied to birdsong preprocessing on embedded unit. In: *Proceedings - 2012 IEEE International Symposium on Multimedia, ISM 2012*. IEEE, pp. 24–27.
- Klem, G., Lüders, H., Jasper, H., & Elger, C., 1958. The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 10, 371–375.
- Knecht, S., Dräger, B., Deppe, M., Bobe, L., Lohmann, H., Flöel, A., Ringelstein, E.B., & Henningsen, H., 2000. Handedness and hemispheric language dominance in healthy humans. *Brain* 123, 2512–2518.
- Kotagal, P., 1991. Seizure symptomatology of temporal lobe epilepsy. In: Lüders, H.O. (Ed.), *Epilepsy Surgery*. Raven Press, New York, pp. 143–156.
- Kotagal, P., Bleasel, A., Geller, E., Kankirawatana, P., Moorjani, B.I., & Rybicki, L., 2000. Lateralizing value of asymmetric tonic limb posturing observed in secondarily generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsia* 41, 457–462.
- Kotagal, P., Lüders, H., Morris, H.H., Dinner, D.S., Wyllie, E., Godoy, J., &

- Rothner, A.D., 1989. Dystonic posturing in complex partial seizures of temporal lobe onset: a new lateralizing sign. *Neurology* 39, 196–201.
- Kramer, R.E., Lüders, H., Goldstick, L.P., Dinner, D.S., Morris, H.H., Lesser, R.P., & Wyllie, E., 1988. Ictus emeticus: an electroclinical analysis. *Neurology* 38, 1048–1052.
- la Fougère, C., Rominger, A., Förster, S., Geisler, J., & Bartenstein, P., 2009. PET and SPECT in epilepsy: A critical review. *Epilepsy and Behavior* 15, 50–55.
- Larson, C.R., 1991. On the relation of PAG neurons to laryngeal and respiratory muscles during vocalization in the monkey. *Brain research* 552, 77–86.
- Laskowitz, D.T., Sperling, M.R., French, J.A., & O'Connor, M.J., 1995. The syndrome of frontal lobe epilepsy: characteristics and surgical management. *Neurology* 45, 780–787.
- Lavados, J., Germain, L., Morales, A., Campero, M., & Lavados, P., 1992. A descriptive study of epilepsy in the district of El Salvador, Chile, 1984-1988. *Acta neurologica Scandinavica* 85, 249–256.
- Li, Z., Martins Da Silva, A., & Silva Cunha, J.P., 2002. Movement quantification in epileptic seizures: A new approach to video-EEG analysis. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 49, 565–573.
- Lim, S.-N., Lee, S.-T., Tsai, Y.-T., Chen, I.-A., Tu, P.-H., Chen, J.-L., Chang, H.-W., Su, Y.-C., & Wu, T., 2007. Electrical stimulation of the anterior nucleus of the thalamus for intractable epilepsy: a long-term follow-up study. *Epilepsia* 48, 342–347.
- Loddenkemper, T., & Kotagal, P., 2005. Lateralizing signs during seizures in focal epilepsy. *Epilepsy and Behavior* 251, 1–17.
- Lüders, H.O., Acharya, J., Baumgartner, C., Benbadis, S., Bleasel, A., Burgess, R., Dinner, D.S., Ebner, A., Foldvary, N., Geller, E., Hamer, H., Holthausen, H., Kotagal, P., Morris, H., Meencke, H.J., Noachtar, S., Rosenow, F., Sakamoto, A., Steinhoff, B.J., Tuxhorn, I., & Wyllie, E., 1998. Semiological seizure classification. *Epilepsia* 39, 1006–1013.
- Lüders, H.O., & Awad, I., 1992. Conceptual considerations. In: HO Lüders, *Epilepsy Surgery*. Raven Press, New York, pp. 51–62.
- Lüders, H.O., Awad, I., Burgess, R., Wyllie, E., & Van Ness, P., 1992. Subdural electrodes in the presurgical evaluation for surgery of epilepsy. *Epilepsy*

- Research 5, 147–156.
- Lüders, H.O., Dinner, D.S., Morris, H.H., Wyllie, E., & Comair, Y.G., 1995. Cortical electrical stimulation in humans. The negative motor areas. *Adv Neurol* 67, 115–129.
- Lüders, H.O., Engel, J., & Munari, C., 1993. General Principles. In: Engel, J. (jr) (Ed.), *Surgical Treatment of the Epilepsies*. Raven Press, New York, pp. 137–153.
- Lüders, H.O., Najm, I., Nair, D., Widdess-Walsh, P., & Bingman, W., 2006. The epileptogenic zone: general principles. *Epileptic Disorders* 8, 1–9.
- Maguire, M.J., Jackson, C.F., Marson, A.G., & Nolan, S.J., 2016. Treatments for the prevention of Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP). *The Cochrane database of systematic reviews* 7, Art. Nr. CD011792.
- Manford, M., Fish, D.R., & Shorvon, S.D., 1996. An analysis of clinical seizure patterns and their localizing value in frontal and temporal lobe epilepsies. *Brain* 119, 17–40.
- McKeever, M., Holmes, G.L., & Russman, B.S., 1983. Speech abnormalities in seizures: A comparison of absence and partial complex seizures. *Brain and Language* 19, 25–32.
- Meierkord, H., Will, B., Fish, D., & Shorvon, S., 1991. The clinical features and prognosis of pseudoseizures diagnosed using video-EEG telemetry. *Neurology* 41, 1643–1646.
- Mostacci, B., Bisulli, F., Alvisi, L., Licchetta, L., Baruzzi, A., & Tinuper, P., 2011. Ictal characteristics of psychogenic nonepileptic seizures: What we have learned from video/EEG recordings-A literature review. *Epilepsy and Behavior* 22, 144–153.
- Myers, R.E., 1976. Comparative neurology of vocalization and speech: proof of a dichotomy. *Annals of the New York Academy of Sciences* 280, 745–757.
- Noachtar, S., 1995. Fokale Epilepsie mit Anfällen aus der supplementär-sensomotorischen Region. *Nervenarzt* 66, 140–143.
- Noachtar, S., 2001. Seizure semiology. In: HO, L. (Ed.), *Epilepsy: Comprehensive Review and Case Discussions*. Martin Dunitz, London, pp. 127–140.
- Noachtar, S., 2003. Video analysis for defining the symptomatogenic zone. *Handbook of Clinical Neurophysiology* 3, 187–200.

- Noachtar, S., & Arnold, S., 2000. Clonic seizures. In: Noachtar, S., Lüders, H. (Eds.), *Epileptic Seizures: Pathophysiology and Clinical Semiology*. Churchill Livingstone, New York, pp. 412–424.
- Noachtar, S., Arnold, S., Yousry, T.A., Bartenstein, P., Werhahn, K.J., & 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. *European Journal of Nuclear Medicine* 25, 166–172.
- Noachtar, S., & Borggraefe, I., 2009. Epilepsy surgery: A critical review. *Epilepsy and Behavior* 15, 66–72.
- Noachtar, S., Ebner, & Dinner, D.S., 1992. Das Auftreten von Automatismen bei erhaltenem Bewusstsein. Zur Frage der Bewusstseinsstörung bei komplexfokalen Anfällen. In: Scheffner D (Eds). *Epilepsie* 91. Reinbek: Einhorn Presse Verlag. pp. 82–87.
- Noachtar, S., & Güldiken, B., 2017. Diagnose nichtepileptischer paroxysmaler Störungen und epileptischer Anfälle. *Der Nervenarzt* 88, 1109–1118.
- Noachtar, S., & Peters, A.S., 2009. Semiology of epileptic seizures: A critical review. *Epilepsy and Behavior* 15, 2–9.
- Noachtar, S., Rosenow, F., Arnold, S., Baumgartner, C., Ebner, A., Hamer, H., Holthausen, H., Meencke, H.J., Müller, A., Sakamoto, A.C., Steinhoff, B.J., Tuxhorn, I., Werhahn, K.J., Winkler, P.A., & Lüders, H.O., 1998b. Die semiologische Klassifikation epileptischer Anfälle. *Nervenarzt* 69, 117–126.
- O'Brien, T.J., Mosewich, R.K., Britton, J.W., Cascino, G.D., & So, E.L., 2008. History and seizure semiology in distinguishing frontal lobe seizures and temporal lobe seizures. *Epilepsy Research* 82, 177–182.
- O'Brien, T.J., So, E.L., Mullan, B.P., Hauser, M.F., Brinkmann, B.H., Bohnen, N.I., Hanson, D., Cascino, G.D., Jack, C.R., & Sharbrough, F.W., 1998. Subtraction ictal SPECT co-registered to MRI improves clinical usefulness of SPECT in localizing the surgical seizure focus. *Neurology* 50, 445–454.
- Oldfield, R.C., 1971. The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9, 97–113.
- Palmini, A., & Gloor, P., 1992. The localizing value of auras in partial seizures: a prospective and retrospective study. *Neurology* 42, 801–808.
- Paulo, J., Cunha, S., Paula, L.M., Bento, V.F., Bilgin, C., & Dias, E., 2012.

- Medical Engineering & Physics Movement quantification in epileptic seizures : A feasibility study for a new 3D approach. *Medical Engineering and Physics* 34, 938–945.
- Penfield, W., 1951. The supplementary motor area of the cerebalar cortex. *A.M.A. Archives of Neurology & Psychiatry* 66, 289.
- Penfield, W., & Rasmussen, T., 1950. The cerebral cortex of man. In: *The Cerebral Cortex of Man*. The Macmillan Company, New York, N.Y., p. 248 pp.
- Peters, a. S., Rémi, J., Vollmar, C., Gonzalez-Victores, J. a., Cunha, J.P.S., & Noachtar, S., 2011. Dysprosody during epileptic seizures lateralizes to the nondominant hemisphere. *Neurology* 77, 1482–1486.
- Pfäfflin, M., & May, T., 2006. Wieviele Patienten mit Epilepsien gibt es in Deutschland und wer behandelt sie? *Neurol Rehabil* 6, 77–81.
- Pujol, J., Deus, J., Losilla, J.M., & Capdevila, A., 1999. Cerebral lateralization of language in normal left-handed people studied by functional MRI. *Neurology* 52, 1038–1043.
- Ramey, W.L., Martirosyan, N.L., Lieu, C.M., Hasham, H.A., Lemole, G.M., & Weinand, M.E., 2013. Current management and surgical outcomes of medically intractable epilepsy. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 115, 2411–2418.
- Rego, R., Arnold, S., & Noachtar, S., 2006. Frontal lobe epilepsy manifesting with seizures consisting of isolated vocalization. *Epileptic Disorders* 8, 274–276.
- Rémi, J., & Noachtar, S., 2012. Bedeutung des EEG in der Epilepsiediagnostik. *Der Nervenarzt* 83, 172–180.
- Rémi, J., Vollmar, C., De Marinis, A., Heinlin, J., Peraud, A., & Noachtar, S., 2011. Congruence and discrepancy of interictal and ictal EEG with MRI lesions in focal epilepsies. *Neurology* 77, 1383–1390.
- Rosenow, F., Hamer, H.M., Knake, S., Katsarou, N., Fritsch, B., Oertel, W.H., Shiratori, K., & Lüders, H.O., 2001. Lateralisierende und lokalisierende Anfallssymptome. *Nervenarzt* 72, 743–749.
- Rosenow, F., & Lüders, H., 2001. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain* 124, 1683–1700.
- Rugg-Gunn, F.J., Harrison, N.A., & Duncan, J.S., 2001. Evaluation of the

- accuracy of seizure descriptions by the relatives of patients with epilepsy. *Epilepsy Research* 43, 193–199.
- Scheepers, B., Clough, P., & Pickles, C., 1998. The misdiagnosis of epilepsy: Findings of a population study. *Seizure* 7, 403–406.
- Schuele, S.U., & Lüders, H.O., 2008. Intractable epilepsy: management and therapeutic alternatives. *The Lancet Neurology* 7, 514–524.
- Schulz, G.M., Varga, M., Jeffires, K., Ludlow, C.L., & Braun, A.R., 2005. Functional neuroanatomy of human vocalization: An H215O PET study. *Cerebral Cortex* 15, 1835–1847.
- Schütte, W., & Vosse, J., 2005. Tutorium: Praat für die Gesprächsanalyse.
- Seneviratne, U., Rajendran, D., Brusco, M., & Phan, T.G., 2012. How good are we at diagnosing seizures based on semiology? *Epilepsia* 53, 63–66.
- Stecker, M.M., Sabau, D., Sullivan, L., Das, R.R., Selioutski, O., Drislane, F.W., Tsuchida, T.N., & Tatum, W.O., 2016. American Clinical Neurophysiology Society Guideline 6. *Journal of Clinical Neurophysiology* 33, 324–327.
- Steinhoff, B.J., Schindler, M., Herrendorf, G., Kurth, C., Bittermann, H.J., & Paulus, W., 1998. The lateralizing value of ictal clinical symptoms in uniregional temporal lobe epilepsy. *European Neurology* 39, 72–79.
- Stoyke, C., Bilgin, Ö., & Noachtar, S., 2011. Video atlas of lateralising and localising seizure phenomena. *Epileptic Disorders* 13, 113–124.
- Talairach, J., & Bancaud, J., 1966. Lesion, 'irritative' zone and epileptogenic focus. *Confinia neurologica* 27, 91–94.
- Talairach, J., & Bancaud, J., 1973. Stereotaxic approach to epilepsy. *Progress in neurological surgery* 5, 297–354.
- Talairach, J., Bancaud, S., Geier, M., Bordas-Ferrer, A., Bonis, G., Szikla, M., & Rusu, 1973. The cingulate gyrus and human behaviour. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 34, 45–52.
- Titze, I., 1994. *Principles of Voice Production*, 1st ed. Prentice Hall.
- Tufenkjian, K., & Lüders, H.O., 2012. Seizure semiology: Its value and limitations in localizing the epileptogenic zone. *Journal of Clinical Neurology (Korea)* 8, 243–250.
- Tuxhorn, I.E.B., 2005. Somatosensory auras in focal epilepsy: A clinical, video EEG and MRI study. *Seizure* 14, 262–268.
- Van de Vel, A., Cuppens, K., Bonroy, B., Milosevic, M., Jansen, K., Van Huffel,

- S., Vanrumste, B., Cras, P., Lagae, L., & Ceulemans, B., 2016. Non-EEG seizure detection systems and potential SUDEP prevention: State of the art. *Seizure* 41, 141–153.
- Vollmar, C., & Noachtar, S., 2004. Neuroimaging in Epilepsy. *Turkish Journal of Neurology* 10, 185–200.
- Wada, J.A., 1982. Cerebral lateralization and epileptic manifestations. In: Akimoto, H., Kazamatsuri, H., Seino, M., Ward, A. (Eds.), *Advances in Epileptology*. Raven Press, New York, pp. 365–372.
- Walczak, T.S., & Bogolioubov, A., 1996. Weeping during psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia* 37, 208–210.
- Walker, S.F., 1980. Lateralization of functions in the vertebrate brain: a review. *British journal of psychology* (London, England : 1953) 71, 329–367.
- Weil, S., Noachtar, S., & Arnold, S., 2001. Ictal ECD-SPECT differentiates between temporal and extratemporal epilepsy: confirmation by excellent postoperative seizure control. *Nuclear Medicine* 22, 233–237.
- Wennberg, R., 2001. Postictal coughing and noserubbing coexist in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 56, 133–134.
- Werhahn, K.J., Noachtar, S., Arnold, S., Pfander, M., Henkel, A., Winkler, P.A., & Luders, H.O., 2000. Tonic Seizures: Their Significance for Lateralization and Frequency in Different Focal Epileptic Syndromes. *Epilepsia* 41, 1153–1161.
- Widdess-Walsh, P., Jeha, L., Nair, D., Kotagal, P., Bingaman, W., & Najm, I., 2007. Subdural electrode analysis in focal cortical dysplasia: Predictors of surgical outcome. *Neurology* 69, 660–667.
- Williamson, P.D., Spencer, D.D., Spencer, S.S., Novelly, R.A., & Mattson, R.H., 1985. Complex partial seizures of frontal lobe origin. *Annals of Neurology* 18, 497–504.
- Wise, R.J., Greene, J., Buchel, C., & Scott, S.K., 1999. Brain regions involved in articulation. *Lancet* 353, 1057–1061.
- Yen, D.J., Su, M.S., Yiu, C.H., Shih, Y.H., Kwan, S.Y., Tsai, C.P., & Lin, Y.Y., 1996. Ictal speech manifestations in temporal lobe epilepsy: A video-EEG study. *Epilepsia* 37, 45–49.
- Zeiler, S.R., & Kaplan, P.W., 2009. Our digital world: camera phones and the diagnosis of a seizure. *Lancet* 373, 2136.

Zhang, S.P., Bandler, R., & Davis, P.J., 1995. Brain Stem Integration of Vocalization: Role of the Nucleus Retroambiguus. *Journal of Neurophysiology* 74, 2500–2512.

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Rauschunterdrückung des Audiosignals	21
Abbildung 2. Exemplarische Darstellung der Visualisierung der Intensität und Grundfrequenz drei aufeinanderfolgender Einzelvokalisationen	22
Abbildung 3. Parameter der Intensitätsanalyse	23
Abbildung 4. Parameter der Grundfrequenzanalyse	25
Abbildung 5. Flowchart zu ein- und ausgeschlossenen Patienten des Studienkollektivs	27
Abbildung 6. Altersverteilung der Patienten.....	28
Abbildung 7. Verteilung der verschiedenen fokalen Epilepsie-Syndrome	29
Abbildung 9. Relative Häufigkeit der Vokalisation in den fokalen Epilepsie-Syndromen.....	31
Abbildung 10. Grafische Darstellung der Dauer & der Intensitäts-Parameter iktaler Vokalisationen in den fokalen Epilepsie-Syndromen.....	34
Abbildung 11. Grafische Darstellung der Spannweite der Grundfrequenz iktaler Vokalisationen.....	36
Abbildung 12. Grafischer Vergleich der Intensitäts-Parameter	38
Abbildung 13. Grenzwertoptimierungsoptimierungskurve zur Sensitivität und Spezifität der mittleren Intensität für den Initialschrei	39

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Sprachmanifestationen in fokalen epileptischen Anfällen	14
Tabelle 2. Absolute und relative Häufigkeit der iktalen Vokalisation insgesamt sowie in den fokalen Epilepsie-Syndromen	31
Tabelle 3. Dauer und Anzahl der Einzelvokalisationen in den untersuchten Audiodateien	33
Tabelle 4. Ergebnisse der Audioanalyse iktaler Vokalisationen bei Patienten mit FLE und TLE	35
Tabelle 5. Ergebnisse der Audioanalyse des Initialschreis verglichen mit der Analyse iktaler Vokalisationen.....	37

10 Anhang

10.1 Klassifikation nach Engel

Klasse I: frei von behindernden Anfällen		n =
IA	komplett anfallsfrei	110
IB	ausschließlich nicht behindernde, einfach fokale Anfälle	14
IC	einige behindernde postoperative Anfälle, jedoch in den letzten 2 Jahren keine behindernden Anfälle	1
ID	ausschließlich generalisierte Anfälle bei Absetzen der antiepileptischen Therapie	1
Klasse II: seltene behindernde Anfälle („nahezu anfallsfrei“)		
IIA	anfänglich anfallsfrei, aber nunmehr seltene Anfälle	7
IIB	seltene behindernde Anfälle	13
IIC	mehr als seltene behindernde Anfälle postoperativ, jedoch in den letzten 2 Jahren seltene Anfälle	0
IID	ausschließlich nächtliche Anfälle	3
Klasse III: lohnenswerte Verbesserung		
IIIA	lohnenswerte Anfallsreduktion	8
IIIB	längere anfallsfreie Intervalle für mehr als die Hälfte der mindestens 2-jährigen Follow-up-Periode	0
Klasse IV: keine lohnenswerte Verbesserung		
IVA	signifikante Anfallsreduktion	4
IVB	keine wesentliche Änderung	3
IVC	Verschlechterung der Anfälle	0
		164
nach: Engel J Jr, Van Ness PC, Rasmussen TB, Ojemann LM. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel J Jr (ed) Surgical Treatment of the Epilepsies. 2nd Ed. Raven Press, New York 1993; pp 609-622		

10.2 Literatur zum Thema iktale Vokalisation

Kernaussage	Anzahl untersuchter Patienten	Referenz
1. Vokalisation bei rechtshemisphärischem Anfallsursprung	31 Patienten, 228 Anfälle	(Bonelli et al., 2007)
2. Vokalisation gehäuft bei Patienten mit FLE li	27 FLE-Patienten	(Janszky et al., 2000)
3. isolierte iktale Vokalisation bei links frontalem Anfallsmuster	Fallbericht	(Rego et al., 2006)
4. Vokalisation bei 37% TLE links vs. 11% TLE rechts	97 Patienten	(Horvath et al., 2009)
5. Vokalisation bei 15,6% TLE links vs. 9.1% TLE rechts	54 Patienten	(Hoffmann et al., 2010)
6. kein Hinweis auf Lateralisation	16 FLE-Patienten	(Laskowitz et al., 1995)
7. Vokalisation bei 48,5% der TLE Patienten	34 TLE-Patienten	(Gabr et al., 1989)
8. Vokalisation ausgehend vom dominanten Gyrus frontalis inferior	70 Patienten	(Bancaud & Talairach, 1992)
9. Vokalisation bei 41,2% der TLE Patienten, kein Hinweis auf Lateralisation	68 TLE-Patienten	(Yen et al., 1996)

TLE=Temporallappenepilepsie, FLE=Frontallappenepilepsie

10.3 Lateralisierende iktale Symptome

Symptom	Läsion	Literatur
unilateral klonischer Anfall	kontralateral	(Hamer et al., 2003; Noachtar & Arnold, 2000)
unilateral tonischer Anfall	kontralateral	(Bleasel & Lüders, 2000; Werhahn et al., 2000)
unilaterale iktale Dystonie	kontralateral	(Bleasel et al., 1997; Kotagal et al., 1989)
unilaterale manuelle Automatismen bei TLE	ipsilateral	(Kotagal, 1991; Wada, 1982)
iktale Automatismen bei erhaltenem Bewusstsein	nicht-dominant	(Ebner et al., 1995; Noachtar et al., 1992)
iktale Sprache	nicht-dominant	(Gabr et al., 1989)
Zeichen der Vier	kontralateral	(Kotagal et al., 2000)
iktales Erbrechen	nicht-dominant	(Kramer et al., 1988)
unilaterales Blinzeln	ipsilateral	(Benbadis et al., 1996)
forcierte Kopfwendung	kontralateral	(Bleasel et al., 1997; Chee et al., 1993)
postiktales Husten	nicht-dominant	(Wennberg, 2001)
postiktale Aphasie	dominant	(Gabr et al., 1989)
postiktales Nasereiben	ipsilateral	(Geyer et al., 1999; Hirsch et al., 1998)
iktale Dysprosodie	nicht-dominant	(Peters et al., 2011)
iktales Lachen	Hypothalamus (v.a. bei Hamartomen)	(Arroyo et al., 1993)

11 Abkürzungsverzeichnis

ACG	Gyrus cinguli anterior
CT	Computertomographie
dB	Dezibel
DNET	dysembryoplastischer neuroepithelialer Tumor
EEG	Elektroenzephalogramm /-graphie
EFE	extrafrontale Epilepsie
EKG	Elektrokardiogramm
ETE	extratemporale Epilepsie
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
FLE	Frontallappenepilepsie
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GTKA	generalisiert-tonisch-klonischer Anfall
Hz	Hertz
ILAE	International League Against Epilepsy
MRT	Magnetresonanztomographie
PAG	periaquäduktales Grau
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
POLE	Parietookzipitallappenepilepsie
SAK	Semiologische Anfallsklassifikation
SMA	supplementär-motorisches Areal
SPECT	Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (single photon emission computed tomography)
SUDEP	sudden unexpected death in epilepsy patients
TLE	Temporallappenepilepsie

12 Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

„Iktale Vokalisation bei fokaler Epilepsie“

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Berlin, 28.02.2021

Unterschrift Doktorandin

Theresia Knoche
