

Lokalisation von interiktalen epilepsietypischen Potentialen und Anfallsmustern bei pädiatrischen Epilepsiepatienten mit Läsionen in der cerebralen Magnetresonanztomographie

Sophie Kaiyi Shen



München 2021

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik
im Dr. von Haunerschen Kinderspital
Abteilung für Pädiatrische Neurologie
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. Christoph Klein

Lokalisation von interiktalen epilepsietypischen Potentialen und Anfallsmustern bei pädiatrischen Epilepsiepatienten mit Läsionen in der cerebralen Magnetresonanztomographie

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

vorgelegt von
Sophie Kaiyi Shen
aus Stuttgart

München 2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:

Prof. Dr. med. Ingo Borggräfe

Mitberichterstatter:

Prof. Dr. Berend Feddersen

PD Dr. Christian Vollmar

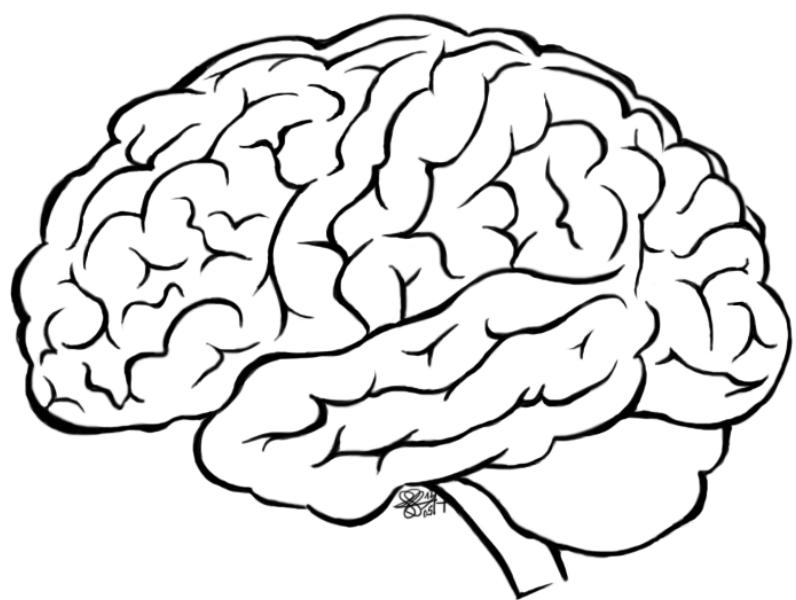
Dekan:

Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung:

22.04.2021

Für meine Familie.



INHALTSVERZEICHNIS

Inhaltsverzeichnis	i
Tabellenverzeichnis	iii
Abbildungsverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Einleitung	1
1.1 Definitionen	2
1.1.1 Epilepsie	2
1.1.2 Anfall und Anfallsmuster	2
1.1.3 Epilepsietypische Potentiale	3
1.2 Diagnostik	3
1.2.1 Elektroenzephalogramm	3
1.2.2 Bildgebende Diagnostik	5
1.2.3 Funktionelle Diagnostik	5
1.3 Therapie	6
1.3.1 Antiepileptische Medikamente	6
1.3.2 Medikamentös-refraktäre Epilepsien	7
1.3.3 Epilepsiechirurgie	9
1.4 Weitere epilepsiechirurgische Verfahren	12
1.4.1 Neuromodulatoren	13
1.4.2 Strahlentherapeutische Verfahren	13
1.4.3 Palliative Alternativen	14
1.5 Fragestellung	14
2 Patienten und Methoden	16
2.1 Studie	16
2.2 Patienten	17

2.3	Methoden	17
2.3.1	EEG-Video-Monitoring	17
2.3.2	EVM-Bericht	19
2.3.3	Magnetresonanztomographie	19
2.3.4	Postoperatives Ergebnis	20
2.4	Auswertung	22
2.4.1	Excel-Tabelle	22
2.4.2	Statistik	23
3	Ergebnisse	26
3.1	Patienten	26
3.1.1	Auswahl	26
3.1.2	Demographische Daten	27
3.1.3	MRT-Läsionen	29
3.2	Kongruenz zwischen Anfallsmustern im EEG und MRT-Läsion	30
3.3	Kongruenz zwischen epilepsietypischen Potentialen im EEG und MRT-Läsion	34
3.4	Verlaufsbeobachtung	38
4	Diskussion	41
4.1	Patientendaten	41
4.2	Anfallsmuster	42
4.3	Epilepsietypische Potentiale	44
4.4	Prächirurgische Evaluation	45
4.5	Verlaufsbeobachtung	46
4.6	Einschränkungen	47
4.7	Schlussfolgerung	48
5	Zusammenfassung	49
Literatur		51
Eidesstattliche Versicherung		58
Danksagung		59

TABELLENVERZEICHNIS

1.1	Histopathologie von epilepsiechirurgischen Resektionen, nach [25]	8
1.2	Diagnosekriterien Pharmakoresistenz, angelehnt an [24]	9
2.1	Ein- und Ausschlusskriterien	17
2.2	EVM-Bericht	20
2.3	Engel-Klassifikation, nach [37]	21
2.4	Excel-Tabelle	22
3.1	Patientengruppen nach Lokalisation	27
3.2	Demographische Daten	28
3.3	Vermutete Ätiologie nach MRT-Läsion	29
3.4	Prozentuale Verteilung der AM über der MRT-Läsion 1	30
3.5	Patientenverteilung zu AM nur über der jeweiligen MRT-Läsion	33
3.6	Prozentuale Verteilung der AM über MRT-Läsion 2	34
3.7	Prozentuale Verteilung der ETP über der MRT-Läsion 1	37
3.8	Patientenverteilung zu ETP nur über der MRT-Läsion	37
3.9	Prozentuale Verteilung der ETP über der MRT-Läsion 2	38
3.10	Übersicht Verlaufsbeobachtung	38
3.11	Verlaufsbeobachtung geordnet nach Kongruenz	39
3.12	Langzeitergebnisse nach MRT-Läsion	40

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

1.1	10-20-System nach Herbert Jasper [12]	4
1.2	Entscheidungsbaum zur Therapie der Epilepsie, nach [27] . . .	11
3.1	Patientenauswahl	26
3.2	Kongruenz von AM und MRT	31
3.2	Kongruenz von AM und MRT	32
3.3	Kongruenz von ETP und MRT	35
3.3	Kongruenz von ETP und MRT	36

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

a	annus (latein; Jahre)
AM	Anfallsmuster
AUZ	Anfallsursprungszone
CT	Computertomographie
EEG	Elektroenzephalogramm
EVM	EEG-Video-Monitoring
ETP	Epilepsietypisches Potential
FDG	Fluorodeoxyglucose
FLE	Frontallappenepilepsie
ILAE	International League Against Epilepsy
IQR	Interquartile range (englisch; Interquartilsabstand)
MRT	Magnetresonanztomographie
MTS	Mesiale temporale Sklerose
<i>n</i>	Anzahl
OP	Operation
PET	Positronenemissionstomographie
RF	Raumforderung
s	Sekunden
SPECT	Single-Photon-Emission-CT
TLE	Temporallappenepilepsie
z.B.	zum Beispiel
%	Prozent

1 EINLEITUNG

In Deutschland beträgt die Prävalenz der Epilepsie zwischen 0,6 und 0,8%, das entspricht in etwa 500.000-650.000 Betroffene [1]. Dabei gibt es zwei Altersgipfel: in den ersten 5 Lebensjahren und nach dem 60. Lebensjahr [1]. Bei Neuerkrankungen gibt es in 60%-80% der Fälle keine offensichtlichen Ursachen für die Epilepsie [2]. In geringeren Anteilen sind jedoch Traumata, Infektionen und degenerative sowie kongenitale neurologische Erkrankungen nachweisbar [2]. Im Kindesalter wird zudem häufig von der Verzögerung der normalen Entwicklung und anderen Behinderungen und Begleiterkrankungen berichtet [2].

Therapeutisch steht nach Ausschöpfung der medikamentösen Möglichkeiten die resektive Epilepsiechirurgie zur Verfügung, welche auch in medikamentös-refraktären Epilepsien zu Anfallsfreiheit [3] und zu einer Verbesserung der Entwicklungsprognose führen kann [4]. Dabei ist eine ausführliche prächirurgische Evaluation und eine möglichst genaue Bestimmung der Anfallsursprungszone (AUZ) unverzichtbar [5]. Dabei wird besonders Wert auf die Übereinstimmung der Befunde der verschiedenen Untersuchungen gelegt.

Bei Erwachsenen konnte bereits aufgezeigt werden, dass die Befunde des Elektroenzephalogramms (EEG) von der Lokalisation der AUZ abweichen können [6]. Ziel dieser Studie ist es, diese Beziehung auch bei Kindern und Jugendlichen systematisch zu untersuchen.

1.1 DEFINITIONEN

1.1.1 Epilepsie

Nach der neuen Definition der International League Against Epilepsy (ILAE) von 2014 ist die Epilepsie eine chronische Erkrankung des Gehirns [7]. Als Diagnosekriterium gilt, dass mindestens zwei nicht provozierte Anfälle beobachtet werden, die mindestens 24 Stunden auseinander liegen [7]. Alternativ darf es auch nur ein Anfall sein, wenn die Wahrscheinlichkeit für weitere Anfälle so hoch ist wie bei jemanden, der bereits zwei Anfälle hatte [7]. Weiter dient auch die sichere Diagnose eines Epilepsiesyndroms als Definition [7]. Da die Stigmata einer epileptischen Erkrankung jedoch weiterhin sehr belastend sind, wurde zusätzlich bestimmt, dass die Remission der Erkrankung möglich ist. Patienten, die ein altersabhängiges Epilepsiesyndrom hatten und älter als dessen Definitionsgrenze sind, oder Patienten, die seit mindestens 10 Jahren anfallsfrei sind und davon mindestens seit 5 Jahren keine Antiepileptika (AED) mehr einnehmen, gelten als in Remission [7].

1.1.2 Anfall und Anfallsmuster

Ein epileptischer Anfall wird klinisch als „ein vorübergehendes Auftreten von Zeichen und/oder Symptomen aufgrund abnormal exzessiver oder synchroner neuronaler Aktivität im Gehirn“ definiert [8]. Die verschiedenen Symptome werden anhand verschiedener Anfallsklassifikationen, wie z.B. nach Loddenkemper et al. [9] oder Noachtar et al. [10], voneinander unterschieden. Für die prächirurgische Evaluation haben sich die Anfallskriterien der ILAE etabliert.

Der Begriff „Anfallsmuster (AM)“ beschreibt dagegen einen Befund im EEG, der während eines epileptischen Anfalls (= iktal) abgeleitet wird und als ein „Muster wiederholter EEG-Entladungen mit relativ abruptem Beginn und Ende, das sich auf eine charakteristische Weise aufbaut und mindestens

einige Sekunden anhält“ definiert ist [11]. „Anfallsmuster unterscheiden sich in Form, Frequenz und topografischer Verteilung, sie sind im Allgemeinen rhythmisch und zeigen während der Episode einen Amplitudenanstieg bei gleichzeitiger Frequenzabnahme (Evolution). Bei fokalem Beginn kommt es meist zur Ausbreitung in angrenzende Areale.“ [11] Es existieren auch AM im EEG ohne klinische Symptome, diese werden als subklinische AM bezeichnet [11].

1.1.3 Epilepsietypische Potentiale

Im EEG unterscheidet man die AM von den epilepsietypischen Potentialen (ETP) im Anfallsintervall (= interiktal). Diese werden nicht durch einen klinischen Anfall begleitet. Sie werden als „von der Grundaktivität abgrenzbare Transienten spitzer Charakteristik, die sich vornehmlich, aber nicht ausschließlich bei Patienten mit Epilepsie interiktal finden“ definiert [11].

1.2 DIAGNOSTIK

1.2.1 Elektroenzephalogramm

Diagnostiziert wird die Epilepsie mit Hilfe des EEG, welches besonders auch bei Kindern die informationsreichste Methode darstellt. Zur Ableitung des klassischen Oberflächen-EEGs werden Elektroden an die Kopfoberfläche angebracht und nach dem 10-20-System aufgeklebt. Das 10-20-System nach Herbert Jasper beschreibt dabei die relativen Koordinaten an denen die Elektroden am Kopf aufgebracht werden [12]. Dabei entspricht die Strecke auf dem Schädelknochen von Nasion bis Inion 100%. Diese wird dann in einen 10%--, vier 20%- und einen weiteren 10%-Abschnitt aufgeteilt. Die Strecke zwischen den präaurikulären Punkten wird ebenso aufgeteilt. Dies ermöglicht trotz unterschiedlicher Schädelformen und -größen ein vergleichbares Koordinatensystem zu schaffen, siehe Abbildung 1.1.

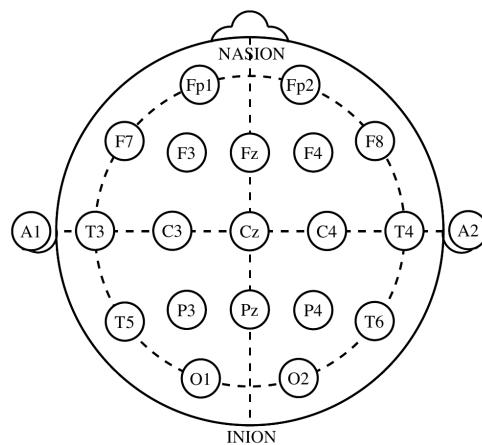


Abbildung 1.1: 10-20-System nach Herbert Jasper [12]

Im EEG ist es weiterhin möglich, ein fokales AM von einem generalisierten AM zu unterscheiden. Dies ist essentiell in der Diagnostik des Epilepsiesyndroms und auch der entsprechenden Therapie [2]. Im Fall von medikamentös-refraktären Epilepsien ist es möglich eine AUZ einzugrenzen und die Evaluation für einen epilepsiechirurgischen Eingriff zu beginnen [2].

Die Interpretation des EEG bei pädiatrischen Patienten ist durch die grundsätzlich höhere Spannung der Potentiale und der spitzen Form komplexer. Viele der benignen Varianten werden häufig fehl- oder überinterpretiert [2]. Diese Variationen im Kindesalter und auch deren klinisches Erscheinungsbild sind durch die noch unvollständige Entwicklung des Gehirns und dadurch bei Erwachsenen unübliche neuroanatomische, neurophysiologische und biochemische Vorgänge bedingt [2].

Zudem ist bei der Interpretation des EEG die Limitation der oberflächlichen Ableitung durch die strukturelle Gegebenheit im Gehirn zu beachten. Laut einer Studie von Tao et al. ist eine synchrone elektrische Aktivität auf mindestens 10 cm^2 notwendig, um im EEG Potentiale aufzuzeichnen [13]. Ebenfalls entstehen Fehler bei Befunden, die in tieferen Strukturen entstehen und wo folglich fälschlich erst die Ableitung an der Oberfläche als Lokalisationsbeginn gekennzeichnet wird, wie z.B. bei insulären Läsionen oder hypothalamischen Harmatomen.

1.2.2 Bildgebende Diagnostik

Die führende bildgebende Diagnostik der Wahl in der Epilepsie, insbesondere bei der pharmakoresistenten Epilepsie, ist die Magnetresonanztomographie (MRT). Durch die hohe Spezifität und Sensitivität der MRT können Hinweise auf verschiedene pathologische Befunde gefunden werden [2]. Unter anderem können Entwicklungsstörungen wie kortikale Dysplasien, Migrationsstörungen und auch Tumoren des Kindesalters voneinander unterschieden werden [2]. Wenn eine derartige Läsion in der bildgebenden Diagnostik die vermutete Ätiologie der Epilepsie darstellt, bezeichnet man das Krankheitsbild auch als läsionelle Epilepsie.

Eine retrospektive Studie mit 44 pädiatrischen Patienten konnte zeigen, dass mit Hilfe der MRT die AUZ bei 84% korrekt identifiziert werden konnte [14]. Bei Kindern ist hingegen zu bedenken, dass die MRT meist eine tiefe Sedierung erfordert [15], [16].

Die Computertomographie (CT) hat in der Epilepsiediagnostik einen eher zurückgestellten Wert. So konnte z.B. in einer Studie mit 111 pädiatrischen Patienten gezeigt werden, dass im Vergleich zur CT in der MRT 30 Patienten mehr mit einer epileptogenen Läsion identifiziert werden konnten [17].

1.2.3 Funktionelle Diagnostik

Bei der Positronenemissionstomografie (PET) werden interiktal Zuckermoleküle mit einem radioaktiven Marker injiziert, welche hypometabole Areale im Gehirn demaskieren. Bei über 70% der Erwachsenen, besonders mit temporalen Läsionen, kommt es dabei zu einer Übereinstimmung der hypometabolen Areale in der PET mit der AUZ [18]. Bei Kleinkindern ist die Messung mit einem erhöhten klinischen Aufwand und auch einem höherem Untersuchungsrisiko verbunden, da hier meist eine Sedierung notwendig ist [15]. Die PET wird bei Erwachsenen und Jugendlichen daher als eine gute ergänzende Untersuchung gesehen, ist aber als alleinstehende Untersuchung und bei sehr jungen Patienten zur prächirurgischen Evaluation nicht geeignet [2].

Eine weitere Methode der funktionellen Diagnostik stellt die Single-Photon-Emission-CT (SPECT) dar. Dabei wird während eines epileptischen Anfalles ein radioaktives Isotop injiziert, welches sich in hyperperfundierte Arealen im Gehirn anreichert. Das Verteilungsmuster kann dann mit einer speziellen Kamera aufgenommen werden. Im Idealfall stimmt dieses Areal mit dem epileptogenen Fokus überein. Mit Hilfe der weiteren interiktalen SPECT-Ableitung und einer digitalen Verechnung mit den MRT-Bildern, kann die SPECT-Untersuchung weiter an Sensitivität gewinnen [19]. Dieses Verfahren wird Subtraction Ictal SPECT Coregistered to MRI (SISCOM) genannt [19]. Die iktale SPECT ist im Vergleich der PET im Vergleich in der Befundspezifität häufig überlegen; zudem stehen SPECT-Isotope und -Kameras meist kostengünstiger zur Verfügung [2]. Allerdings müssen die Anfälle in einem klinisch kontrollierten Rahmen, wie z.B. einer EVM stattfinden, wie in Abschnitt 2.3.1 beschrieben. In pädiatrischen Studien zeigen iktale SPECT-Befunde gute Korrelationen mit der AUZ und dienen als Alternative zur eher lateralisierenden PET-Untersuchung [2].

Auch die funktionale MRT kann ergänzende Befunde liefern, insbesondere bei der Identifikation von funktionalem Kortex wie dem Sprachzentrum oder dem sensorischen, motorischen und visuellen Kortex. Allerdings ist die klinische Anwendung in der Neuropädiatrie limitiert, da die Patienten wach, kooperativ und konzentriert sein sollten [2]. Möglich ist dies meist erst ab einem Alter von ca. 5 Jahren [2].

1.3 THERAPIE

1.3.1 Antiepileptische Medikamente

Therapeutisch stehen die sogenannten antiepileptischen Medikamente oder Antiepileptika (kurz AED für eng. anti-epileptical drugs) im Vordergrund. Dabei muss beachtet werden, dass diese nicht, wie der Name suggeriert, kausal gegen die Epilepsie wirken, sondern eine symptomatische Therapie

darstellen. Im Englischen wird anstatt AED daher inzwischen häufiger der Begriff „anti-seizure-drug“ verwendet, also eine Anti-Anfalls-Medikation. In jedem Fall ist das Therapieziel die Anfallsfreiheit mit möglichst wenigen Nebenwirkungen.

Auch die Anwendung bei Kindern ist bereits sehr geläufig. Grundsätzlich beginnt man mit einer Monotherapie und sättigt das entsprechende Medikament langsam auf. Die Dosis wird so lange weiter erhöht, bis eine zufriedenstellende Anfallsfreiheit erreicht wird oder die Nebenwirkungen eine weitere Steigerung nicht mehr zulassen. Ein Therapieerfolg oder Misserfolg kann daher erst nach 6 Monaten adäquat bewertet werden. Bei Misserfolg wird zuerst die Monotherapie gewechselt und gegebenenfalls im weiteren Verlauf durch ein weiteres Medikament ergänzt.

1.3.2 Medikamentös-refraktäre Epilepsien

Eine von der ILAE vorgeschlagenen Definition der pharmakoresistenten oder medikamentös-refraktären Epilepsie ist das „Nichtansprechen von zwei gut tolerierten, adäquat ausgewählten und eingenommenen AED Schemata (ob in Monotherapie oder Kombination).“ [20] Trotz adäquater medikamentöser Therapie haben ca. 10 – 40% der Kinder weiterhin einschränkende Anfälle [21], [22], [23].

Bereits bei Nichtansprechen eines AED wird eine Tendenz zur Therapieresistenz vermutet, nachgewiesen ist jedoch, dass bei adäquater Einnahme von zwei AED nur noch eine Chance von 5 – 10% besteht, dass ein weiteres drittes AED zu einer Anfallsfreiheit führt [24]. Als erweitertes Diagnosekriterium zählt die Dauer der AED-Einnahme: Ab 18 oder alternativ 24 Monaten spricht man häufig von einer medikamentös-refraktären Epilepsie [24], siehe Tabelle 1.2. Bei bestehender medikamentöser Therapieresistenz sollte überprüft werden, ob der Patient ein Kandidat für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ist. Bis zu einer weiteren Evaluation für eine chirurgische oder alternative Therapie vergeht allerdings häufig deutlich mehr Zeit [24].

Die Einschränkung der Lebensqualität durch Anfallsfrequenz und damit auch der vermeintliche Therapieerfolg oder das Therapieversagen sind dagegen häufig altersabhängig zu betrachten [24]. Beispielsweise sind mehrere Anfälle am Tag im Kleinkindesalter bei normaler Entwicklungsprogredienz meist unbedenklicher, während diese im Schulalltag zu einer starken Einschränkung der Lebensqualität führen können.

Darüber hinaus bestehen bei pharmakoresistenten Epilepsien Assoziationen mit bestimmten zugrundeliegenden histopathologischen Befunden. In einer Studie von Blumcke et al. wurde bei 9523 Patienten mit therapierefraktärer Epilepsie die zugrundeliegende Ätiologie genauer untersucht [25]. Dabei wurden unter anderem die histopathologischen Befunde eines erfolgreichen epilepsiechirurgischen Eingriffes zwischen Erwachsenen ($n = 6900$; 72,5%) und Kindern ($n = 2623$; 27,5%) miteinander verglichen [25]. Während bei Erwachsenen die Mesiale temporale Sklerose (MTS) mit 44,5% den am häufigsten gefundenen histopathologischen Befund darstellt, sind bei Kindern die kortikalen Dysplasien mit 39,3% am häufigsten [25], siehe Tabelle 1.1.

Tabelle 1.1: Histopathologie von epilepsiechirurgischen Resektionen, nach [25]

Erwachsene	Kinder		
MTS	44,5%	Kortikale Dysplasien	39,3%
Tumoren	22,2%	Tumoren	27,2%
Kortikale Dysplasien	12,8%	MTS	15,9%
keine Läsion	8,4%	keine Läsion	6,1%
Vaskuläre Malformationen	7,2%	Gliale Narbe	5,8%
Gliale Narbe	4,5%	Enzephalitis	3,3%
Enzephalitis	0,9%	Vaskuläre Malformationen	3,2%

ANMERKUNG: Die Tabelle ist eine Zusammenfassung aus Tabelle 3 in [25]. Gegeben sind die prozentualen Anteile der gefundenen histopathologischen Befunde nach Häufigkeit sortiert. Die Befunde stammen von epilepsiechirurgischen Resektionen bei Erwachsenen und Kindern mit therapierefraktärer Epilepsie.

Zusätzlich wird das Manifestationsalter als Einflussfaktor diskutiert. So wurde in einer Studie eine Häufung von medikamentös-refraktären Epilepsien bei

Säuglingen unter einem Jahr beobachtet, gleichzeitig wird allerdings über mögliche ungünstige Gruppierungen berichtet, die diese Annahme fälschlich bekräftigen [21], wie in Tabelle 1.2 zusammengefasst wird.

Gelegentlich liegen bei Pharmakoresistenz auch bestimmte Epilepsiesyndrome vor, wie z.B. unter anderem das seltene Rasmussen-Syndrom oder das Lennox-Gastaut-Syndrom, auf welche im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter eingegangen wird.

Tabelle 1.2: Diagnosekriterien Pharmakoresistenz, angelehnt an [24]

AED-Resistenz	≥ 2
Dauer der AED-Gabe	18 - 24 Monate
Anfallsfrequenz	Je nach Beeinträchtigung der Lebensqualität
Epilepsie-Syndrome	Solche mit Assoziation zur Pharmakoresistenz
Ätiologie	Kortikale und gliale Störungen, MTS, Traumata, Tumoren, genetische und infektiöse Ursachen
Manifestationsalter	< 1 Jahr (fraglich)

ANMERKUNG: Tabelle angelehnt an [24].

1.3.3 Epilepsiechirurgie

Patienten mit pharmakoresistenten Epilepsien sollten sich zur epilepsiechirurgischen Evaluation vorstellen. Das Ziel des chirurgischen Eingriffs ist dabei der Erhalt des funktionellen Gewebes bei möglichst vollständiger Resektion der AUZ. Die Vollständigkeit der resezierten epileptogenen Läsion korreliert dabei stark mit dem postoperativen Ergebnis [26].

Außerdem unterscheidet man häufig zwischen der Resektion von temporalen Läsionen und extratemporalen Läsionen. Da die MTS bei Erwachsenen die häufigste Ätiologie darstellt [25], ist die Temporallappenresektion auch das häufigste erprobte Verfahren. Besonders bei Kindern stehen zusätzlich extratemporale Läsionen im Vordergrund, welche durch die Nähe zu eloquentem

Kortex eine größere Herausforderung darstellen [27]. Eine ausführliche prächirurgische Evaluation soll die AUZ möglichst genau eingrenzen.

Bei der prächirurgischen Evaluation wird ein interdisziplinärer Ansatz verfolgt, wie in Abbildung 1.2 dargestellt. Dabei sollen jene Patienten identifiziert werden, die von einem chirurgischen Eingriff am ehesten profitieren können [27]. Im Vordergrund steht hierbei die Sicherung der Diagnose der Epilepsie anhand von Patientenanamnese mit Anfallsbeschreibung und ein Oberflächen-EEG. Dabei wird unter anderem betrachtet, inwiefern die Anfälle die Patienten im Alltag einschränken und eine Anfallsfreiheit zu einer verbesserten Lebensqualität führen kann [27]. Da dies besonders bei Säuglingen und Kleinkindern sehr schwer einzuschätzen ist, ist hier die Entwicklungsverzögerung der entscheidende Faktor [28].

Aufgrund der möglichen Entwicklungsstörungen ist eine frühzeitige Erwägung eines epilepsiechirurgischen Eingriffs bei Kindern besonders wichtig, da nicht nur Komorbiditäten verhindert werden können, sondern auch ein Rückgang von Entwicklungsverzögerungen erreicht werden kann [4]. Patienten mit progressiver Grunderkrankung eignen sich bis auf Patienten mit Rasmussen-Enzephalitis dagegen nicht für einen epilepsiechirurgischen Eingriff [27].

Im Rahmen der Erstdiagnostik der Epilepsie wird meist bereits eine hochauflösende MRT-Untersuchung durchgeführt oder andernfalls nun nachgeholt. Daraufhin folgt ein EEG-Video-Monitoring (EVM), eine neuropsychologische Evaluation und gegebenenfalls die erweiterte bildgebende Diagnostik mit PET- oder SPECT-Untersuchung, siehe Abbildung 1.2. Mithilfe der nicht-invasiven Untersuchungen kann bei Übereinstimmung aller Befunde die Indikation zur Operation gestellt werden. Dies trifft für etwa 80-90% der Patienten [27] zu.

Bei fehlender Kongruenz der Befunde, unklarem MRT-Befund oder erschweren Operationsbedingungen, etwa durch die Nähe zu eloquentem Kortex, ist ein invasives EEG unabdingbar, solange ein resezierbarer Fokus weiterhin zu erwarten ist [29]. Ist dieser durch das invasive EEG einzugrenzen, kann so die Indikation zur Operation gestellt werden, ansonsten müssen alterna-

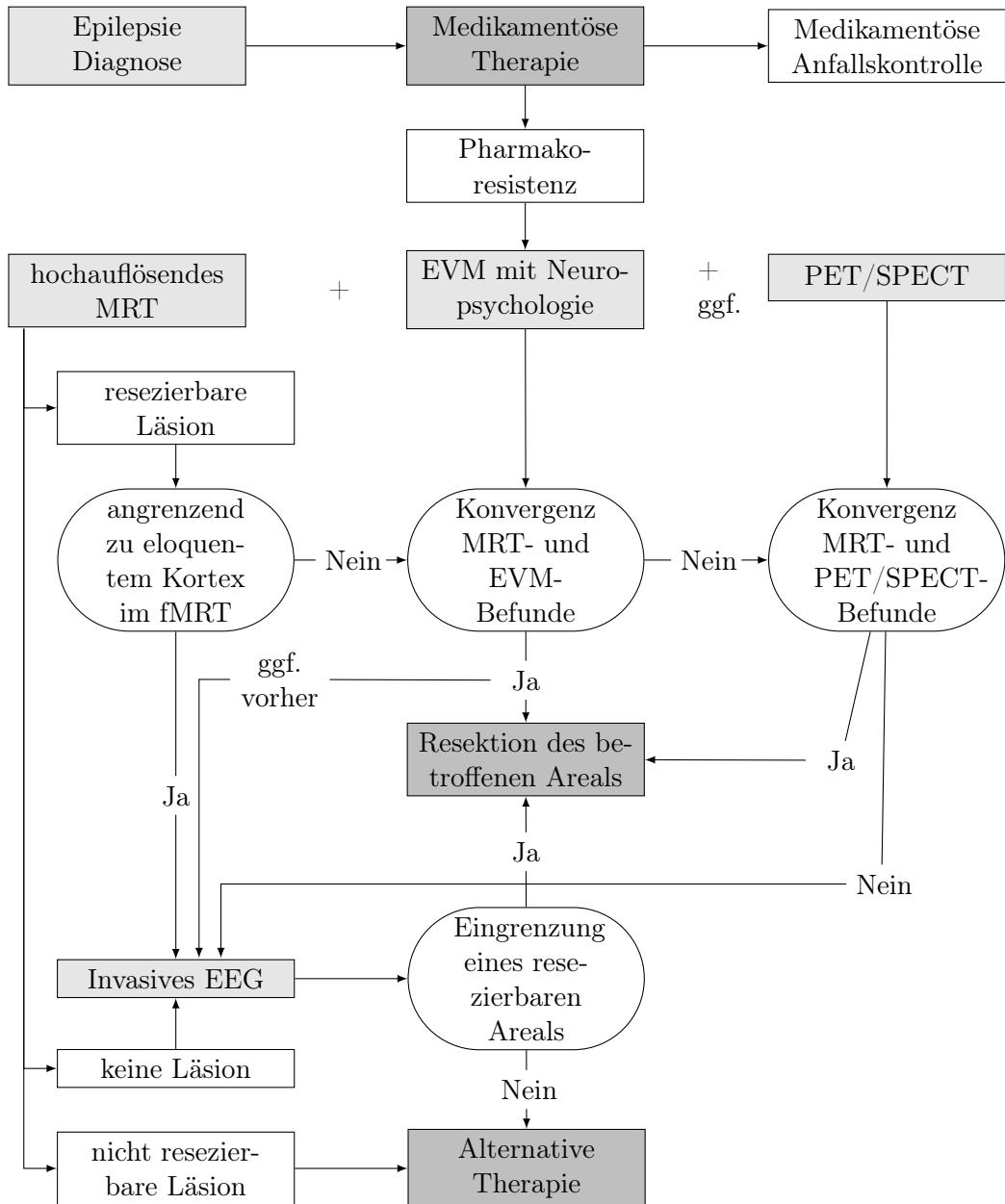


Abbildung 1.2: Entscheidungsbaum zur Therapie der Epilepsie, nach [27]

ANMERKUNG: Angelehnt an Figur 1 in [27]. Hellgrau unterlegt: Untersuchungen der epilepsiechirurgischen Evaluation. Dunkelgrau unterlegt: Therapiemöglichkeiten.

tive Therapien in Betracht gezogen werden. Gegebenenfalls wird auch bei Patienten, wo das Areal nicht in der Nähe von eloquentem Kortex liegt, ein invasives EEG durchgeführt, um die „elektrische“ Ausdehnung der Läsion zu beurteilen.

Bei Patienten mit mehreren AUZ oder diffusen Läsionen ist es meist nicht möglich, durch eine gezielte Resektion eine Anfallsfreiheit zu erzielen. Bei fehlender OP-Indikation kommen auch hier alternative Therapien in Betracht [27].

1.4 WEITERE EPILEPSIECHIRURGISCHE VERFAH- REN

Zu den alternativen Therapien zählt an erster Stelle auch die Teilresektion der vermuteten AUZ, wenn eine gezielte Resektion unmöglich ist oder zu funktionellen Defiziten führt. Dabei kann in gesonderten Fällen eine subtotale Resektion der AUZ bereits zur postoperativen Anfallsfreiheit führen [26].

Hemispherektomie und Hemispherotomie

Die Hemispherektomie spielt besonders bei Kindern eine große Rolle. Dabei muss beachtet werden, dass die Hemispherektomie meist eine Hemiplegie und schwere neurologische Störungen zur Folge hat. Daher kommen in der Regel nur Patienten in Betracht, bei denen bereits eine schwere Hemiparese vorliegt [27]. Wesentlich ist hierbei, dass die Anfälle nur einer Hemisphäre entspringen und die andere Hemisphäre noch funktional intakt ist [30].

Außerdem kann eine Hemispherektomie bei der Entfernung der sprachdominannten Seite zu schweren Aphasien führen. In Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass bei Kindern eine hohe Plastizität des Gehirns vorliegt. Bis zum Alter von 6 Jahren und teilweise auch darüber hinaus kann noch ein Wechsel

der dominanten Seite und so eine teils normale Sprachentwicklung stattfinden [27].

In modernen Verfahren wird dabei eine sogenannte funktionelle Hemisphärentomie durchgeführt, bei der eine Hemisphäre durch kleinere Resektionen im Bereich der verbindenden Strukturen diskonnektiert, aber nicht vollständig entfernt wird [27]. Alternativ kann eine Hemispherotomie durchgeführt werden, also ein reines Durchtrennen aller Strukturen und Verbindungen zwischen den Hemisphären. Bei vollständiger Durchtrennung führt diese zu vergleichbar guten Ergebnissen hinsichtlich der Anfallsfreiheit [27].

1.4.1 Neuromodulatoren

Bei der relativ neuen Methode der Vagusnervstimulation wurde eine signifikante Reduktion der Anfälle beschrieben, allerdings ist eine tatsächliche Anfallsfreiheit eher selten [31]. Eine dauerhafte Implantation kann im Verlauf zu einer progredienten Besserung führen [27]. Die Vagusnervstimulation etabliert sich daher als Therapiealternative bei Epilepsien mit nicht resektablem Fokus.

Die tiefe Hirnstimulation ist eigentlich eine Therapieoption bei neurologischen Bewegungsstörungen. Studien zur Stimulation der verschiedenen Thalamuskerne und des Zerebellums im Rahmen der Epilepsietherapie gibt es bereits seit mehreren Jahrzehnten, in der Epilepsietherapie konnte bisher keine reproduzierbare Therapieerfolge erzielt werden [27].

1.4.2 Strahlentherapeutische Verfahren

Das sogenannte Gamma-Knife stellt einen stereotaktischen radiochirurgischen Eingriff dar. Dabei kommt es meist erst nach einer Latenzphase von mehreren Monaten zu einer Reduktion der Anfallshäufigkeit [27]. Derzeit gibt es nur vereinzelte Studien zur Therapie mit dem Gamma-Knife bei Erwachsenen mit MTS und verschiedenen tieferen Läsionen [27].

1.4.3 Palliative Alternativen

Eine früher häufiger angewandte Alternative bei generalisierten Anfällen ist die Callostomie, also eine Durchtrennung des Corpus callosum. Dabei soll die Ausbreitung des AM von einer Hemisphäre auf die andere unterbrochen werden. Bei den sehr variablen Ergebnissen wurde das Verfahren heutzutage weitgehend für neuere verlassen [27].

Multiple subpiale Transsektionen

Ein neuer chirurgischer Ansatz ist die Methode der multiplen subpialen Transsektionen. Hier wird versucht wird die Ausbreitung der Erregung zu unterbinden, indem man mögliche Leitungsbahnen punktuell durchtrennt [27]. Trotz einiger Studien mit guten Ergebnissen wird dieses Verfahren meist lediglich in der palliativen Therapie eingesetzt [27].

1.5 FRAGESTELLUNG

Den ersten Schritt in der prächirurgischen Evaluation stellt meist das EVM dar. Allerdings konnte gezeigt werden, dass die Lokalisation von AM und auch ETP im EEG häufiger nicht mit der vermuteten epileptogenen Läsion im MRT übereinstimmen [32], [33], [34]. Eine vollständige bis gute Kongruenz wird jedoch von den meisten Epilepsiezentren gefordert, um mit der Evaluation fortzufahren [6].

In einer Studie bei erwachsenen Patienten konnte gezeigt werden, dass besonders bei temporalen Läsionen die Lokalisationen der ETP (88,3%) und AM (86,9%) im EEG mit der Lokalisation der MRT-Läsion übereinstimmen [6]. Bei frontalen und parietalen MRT-Läsionen waren das jeweils nur noch etwa 60% [6]. Das Outcome der chirurgischen Eingriffe ändert sich bei Inkongruenz der Befunde nicht und zeigt aus, dass eine Übereinstimmung von EEG- und MRT-Befunden nicht zwingend vorliegen muss, um ein gutes Outcome zu

erzielen [6]. Daher sollte bei schlechter Kongruenz das weitere diagnostische Prozedere durchgeführt und ein chirurgischer Eingriff weiterhin als Option beibehalten werden [6].

In dieser Arbeit soll diese Beziehung bei pädiatrischen Patienten untersucht werden. Aufgrund der unterschiedlichen Ätiologien von Epilepsieerkrankungen im Kindesalter [25] ist eine Übertragung der Ergebnisse von Erwachsenen auf Kinder nicht möglich und ein direkter Vergleich meist schwierig. Daher soll in dieser Arbeit die Beziehung zwischen potentiell epileptogenen MRT-Läsionen und EEG-Befunden bei pädiatrischen Patienten untersucht werden. Falls vorhanden wurde bei operierten Patienten das postoperative Ergebnis als Erfolgskontrolle mitausgewertet.

2 PATIENTEN UND METHODEN

2.1 STUDIE

Bei dieser Studie handelt es sich um ein retrospektives Konzept mit minderjährigen Patienten. Die Daten werden auf Servern der LMU gespeichert und gemäß der Deklaration von Helsinki der World Medical Association nach der letzten Revision von 2013 gehandhabt [35]. Die Datenverarbeitung erfolgt im Rahmen des Artikel 27, Absatz 4 des Bayerischen Krankenhausgesetzes [36]. Alle Personen, die Umgang mit den Daten haben, haben eine Verpflichtung zur Wahrung des Daten- und Patientengeheimnisses unterschrieben. Es wurde der Studie von der Ethikkommission der LMU eine Unbedenklichkeitsbescheinigung erteilt (Projekt-Nr. 17-326). Zusätzlich wurde von den Sorgeberechtigten der Patienten eine Einverständniserklärung für die Verwendung der Daten zu wissenschaftlichen Zwecken eingeholt.

Da die Untersuchungen (MRT und EEG-Video-Monitoring) zwar alle durchgeführt, aber zu Beginn der Studie noch nicht vollständig ausgewertet wurden, wurden die Daten für die Dauer der Studie pseudonymisiert. Ein Nachtragen genauerer Befunde wurde so ermöglicht. Dabei wurde ein Verschlüsselungscode eingesetzt, der die Patienten numerisch nach dem Datum der ersten Ableitung sortiert. So sind weder Initialen noch Geburtsdatum Teil des Pseudonyms (z.B. 1 = 01.01.1994 ... 50 = 01.01.2017). Zugang zum Schlüssel hatten nur Betreuer und Autorin der Arbeit. Eine vollständige Anonymisierung erfolgte nach finaler Datenanalyse bei Abschluss der Studie. Die Daten werden nicht weitergegeben.

2.2 PATIENTEN

In der Haunerschen Kinderklinik sowie dem Klinikum Großhadern der LMU München bestehen gründlich geführte Datenbanken zu den EVM-Untersuchungen, wie in Abschnitt 2.3.1 näher beschrieben. Aus diesen Datenbanken war es möglich ein Patientenkollektiv auszuwählen. Die Studie wurde auf Kinder und Jugendliche bis einschließlich 18 Jahren beschränkt.

Tabelle 2.1: Ein- und Ausschlusskriterien

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Alter	≤ 18 Jahre	> 18 Jahre
im EEG	mindestens ein AM oder ein ETP aufgezeichnet	keine epileptoformen Veränderungen
im MRT	mindestens eine Läsion	mehr als zwei Läsionen, diffuse Läsionen

Für die Studie wurden Patienten unter oder gleich 18 Jahren aus den EVM-Daten gewählt. Zum Monitoring wurden Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie untersucht, um gegebenenfalls frühzeitig einen epilepsiechirurgischen Eingriff in Betracht zu ziehen. Dabei wurden alle Patienten betrachtet, die im MRT eine potentiell epileptogene Veränderung nachweisen. Die Studie beschränkt sich auf Patienten, die mindestens eine, aber höchstens zwei und keine diffusen Läsionen vorweisen. Zusätzlich sollte im EVM mindestens ein AM oder ein ETP aufgezeichnet sein, siehe Tabelle 2.1.

2.3 METHODEN

2.3.1 EEG-Video-Monitoring

Alle eingeschlossenen Patienten haben nach Aufklärung an einem EVM teilgenommen. Das EVM dient zur Lokalisation der AUZ und der Beurteilung

der Anfallssemiologie.

Bei dem EVM wurde die Medikation in einer videoüberwachten klinischen Umgebung abgesetzt und für 5 bis 10 Tage kontinuierlich ein EEG aufgezeichnet. Es wurde ein standardisiertes 24-Kanal-EEG abgeleitet. Die Elektroden wurden mittels des 10-20-System [12] aufgeklebt und gegebenenfalls über der vermuteten AUZ-Region mit weiteren sogenannten 10-10 Elektroden ergänzt.

Jede Elektrode wurde dabei dem frontalen, temporalen, parietalen oder okzipitalen Lappen zugeordnet und dementsprechend mit einer der Lokalisierungen der MRT-Läsionen gepaart, um einen Vergleich zwischen der Lokalisation des AM-Beginns im EEG und der MRT-Läsion zu ermöglichen.

Eine erfahrene medizinisch-technische Assistentin war stets anwesend und markierte im EEG auffällige Ereignisse. Ebenso wurden klinische Anfälle im EEG vermerkt, insbesondere auch der Beginn, um gegebenenfalls eine zeitliche Differenz zum AM-Beginn im EEG zu erkennen. Während des epileptischen Anfalls wurden klinische Tests mit dem Patienten durchgeführt, wie z.B. das Erkennen und Greifen von Gegenständen oder Fragen zur Person, um die Anfallssemiologie zu bestimmen und eine klinische Lokalisation der Anfallsursprungszone zu ermöglichen. Bei einem prolongierten Anfall wurde dieser gegebenenfalls medikamentös unterbrochen. Außerdem konnte in einem Anfall zudem eine SPECT-Untersuchung durchgeführt werden.

Zur Auswertung des EVM wurden die markierten EEG-Daten von erfahrenen Epileptologen überprüft. Das Videobild wurde zur Überprüfung und Einteilung von Anfallsformen herangezogen. Die Anfallsklassifikation sowie die Epilepsieklassifikation erfolgten nach Noachtar et al. [10]. Bei Aufnahme von AM wurde die Dauer des Anfalls, die Lokalisation des Anfallbeginns und die Zeitdifferenz zwischen Beginn des AM im EEG und klinischem Beginn bestimmt. Für die Anzahl und Lokalisation der ETP wurden jeweils die ersten 24 Stunden vollständig überprüft und für die nachfolgende EVM-Dauer pro Stunde zufällige zwei Minuten-Proben evaluiert. Die gesammelten ETP wurden gezählt und nach Lokalisation kategorisiert.

2.3.2 EVM-Bericht

Alle Daten wurde in einen standardisiertem Abschlussbericht zusammengefasst, der alle notwendigen Daten zur epilepsiechirurgischen Evaluation enthält, siehe Abschnitt 1.3.3. Erfasst werden persönlichen Daten zu den Patienten und deren klinische Vorgesichte: Beginn der Epilepsie, Anzahl der bereits eingenommenen AED, derzeitige Medikation und die vermutete Ätiologie. Ebenso inkludiert der Bericht strukturelle und funktionelle Befunde von vorangegangenen Untersuchungen und die ausführlichen EEG-Befunde, siehe Tabelle 2.2.

2.3.3 Magnetresonanztomographie

Bei allen eingeschlossenen Patienten wurde ein MRT in möglichst hochauflösender Feinschichtung (1,5 - 3,0 Tesla) durchgeführt. Die Schnittbilder wurden daraufhin einschließlich der Lokalisation und vermuteter Ätiologie von einem Neuroradiologen befundet. Alle MRT-Bilder und -Befunde mit strukturellen Läsionen wurden nochmals im Rahmen der Studie nachvalidiert, siehe Abbildung 3.1. Dadurch war eine sehr genaue Lokalisierung mit Einteilung in Hemisphäre, Lobus und nach Möglichkeit auch betroffenen Gyri möglich. Die vermutete Ätiologie wurde gegebenenfalls durch postoperative histopathologische Untersuchungen verifiziert oder korrigiert.

Die validierten MRT-Läsionen wurden dann nach ihrer Lokalisation in verschiedene Gruppen eingeteilt, wobei die Mindestgruppengröße für die statistische Auswertung zu beachten war. Nach dem betroffenen Lobus wurden die Läsionen in „Frontal“, „Temporal“, „Parietal“ oder „Okzipital“ eingeteilt. Bei mehreren Läsionen im MRT wurden Patienten nur mit maximal zwei eindeutigen Läsionen als „Zwei Läsionen“ eingeschlossen. MRT-Läsionen, die einen Lappen überschreiten, wurden als „Große Läsionen“ definiert. Patienten mit hypothalamischen oder insulären Läsionen wurden unter „Andere“ kategorisiert. Daraus entstehen dementsprechend 7 MRT-Lokalisationsgruppen, siehe Tabelle 3.1.

Tabelle 2.2: EVM-Bericht

Identifikation	Name, Geburtsdatum Monitoring-Nr., Monitoring-Art, Ableitungsdatum
Anamnese	Familien- und Sozialanamnese Geburt und psychomotorischer Entwicklungsverlauf Zustand nach Fieberkrämpfen, Schädel-Hirn-Trauma oder neurochirurgischen Eingriffen
Epilepsie	EEG- und Anfallsklassifikation
Klassifikation	Epilepsie-Syndrom
Klinische Daten	Beginn Epilepsie Anfallsform mit ggf. lateralisierten Anfallszeichen Durchschnittliche und maximale Anfallsfrequenz im Jahr Derzeitige Medikation und vorherige Antiepileptika
Strukturelle und funktionelle Befunde	MRT, CT, Angiographie, Röntgen FDG-PET, ikterisches SPECT Neuropsychologischer Befund WADA-Test zu Sprache und Gedächtnis Gesichtsfeldperimetrie
EEG Befunde (siehe Abschnitt 2.3.1)	Elektrodentyp Zusammenfassung ETP Zusammenfassung Anfälle Ausführliche Anfallsanalyse

2.3.4 Postoperatives Ergebnis

Alle Patienten wurden hinsichtlich einer operativen Therapie evaluiert. Dabei konnten Patienten aus unterschiedlichen Gründen keiner operativen Therapie zugeführt werden, wie z.B. Anfallsfreiheit durch Medikationsanpassung, Verweigerung weiterer Diagnostik oder inoperable Läsionen (siehe Tabelle 3.10). In dem Fall einer operativen Therapie wurde das postoperative Ergebnis nach

Engel klassifiziert [37], siehe Tabelle 2.3.

Tabelle 2.3: Engel-Klassifikation, nach [37]

Klasse I: Frei von behindernden Anfällen

- A Komplett anfallsfrei
 - B Ausschließlich nicht behindernde, einfach fokale Anfälle
 - C Einige behindernde postoperative Anfälle, jedoch in den letzten zwei Jahren keine behindernden Anfälle
 - D Ausschließlich generalisierte Anfälle bei Absetzen der antiepileptischen Therapie
-

Klasse II: Seltene behindernde Anfälle („nahezu anfallsfrei“)

- A Anfänglich anfallsfrei, aber nunmehr seltene Anfälle
 - B Seltene behindernde Anfälle
 - C Mehr als seltene behindernde Anfälle postoperativ, jedoch in den letzten zwei Jahren seltene Anfälle
 - D Ausschließlich nächtliche Anfälle
-

Klasse III: Lohnenswerte Verbesserung

- A Lohnenswerte Anfallsreduktion
 - B Längere anfallsfreie Intervalle für mehr als die Hälfte der mindestens zweijährigen Follow-up-Periode
-

Klasse IV: Keine lohnenswerte Verbesserung

- A Signifikante Anfallsreduktion
 - B Keine wesentliche Änderung
 - C Verschlechterung der Anfälle
-

ANMERKUNG: Klassifikation des postoperativen Ergebnisses nach Engel [37].

Neben der Betrachtung des Gesamtlangzeitergebnisses wurden für die Studie die postoperativen Ergebnisse genauer untersucht. Insbesondere wurde dabei betrachtet, ob es eine Korrelation zwischen der Kongruenz von MRT und Anfalls-EEG mit dem postoperativen Ergebnis gibt. Dabei wurden die Patienten in Gruppen zu 100%, 99%-50%, 49%-1%, 0% Kongruenz aufgeteilt und zu den jeweiligen postoperativen Ergebnissen aufgeschlüsselt, siehe Tabelle

3.11. Patienten ohne AM werden der Vollständigkeit wegen mitaufgezählt, über eine Kongruenz ist hier keine Aussage zu treffen.

2.4 AUSWERTUNG

2.4.1 Excel-Tabelle

Aus dem EVM-Bericht sowie dem nach validierten MRT-Befund konnten dann alle Daten in eine gemeinsame anonymisierte Excel-Tabelle zusammengetragen werden. Folgende Daten wurden dabei erfasst, wie in Tabelle 2.4 beschrieben.

Tabelle 2.4: Excel-Tabelle

Patienten- anamnese	Geschlecht Alter bei Monitoring Manifestationsalter bisherige AED Anzahl an bisherigen AED Epilepsie-Syndrom
EEG	Anfallsarten EEG Lokalisation bei AM-Beginn Zeitliche Diskrepanz zwischen AM im EEG und klinischem Anfall Lokalisation und Verteilungsmuster der ETP
MRT	Läsionslokalisation 1 (Hemisphäre, Lobus, Gyrus) Beschreibung und Ätiologie der Läsion 1 Läsionslokalisation 2 (Hemisphäre, Lobus, Gyrus) Beschreibung und Ätiologie der Läsion 2

2.4.2 Statistik

Patienten mit fehlenden EVM- oder MRT-Befunden wurden von der Studie ausgeschlossen. Bei der Auswertung der Daten wurde das Programm Microsoft Excel 2011, sowie SPSS Statistics 22 eingesetzt.

Auswertung der Patientendaten

Zunächst wurden die demographischen Patientendaten (Monitoringalter, Manifestationsalter, Dauer der Epilepsie und Anzahl der unerfolgreichen AED) unter den 7 verschiedenen MRT-Gruppen mittels des Kruskal-Wallis-Tests und Post-hoc-Test verglichen. Das Geschlecht wurde mithilfe des exakten Fischer-Test verglichen.

Der Kruskal-Wallis-Test ist ein nicht-parametrischer statistischer Test, welcher ermöglicht, die Verteilungspopulationen von mehreren Gruppen miteinander zu vergleichen. Für den Test müssen die Gruppen weder normal verteilt sein, noch die gleiche Gruppengröße besitzen, daher eignet er sich besonders zur Analyse der Fragestellung dieser Studie. Allerdings bestimmt er nur, ob es überhaupt einen Unterschied in der Verteilung zwischen den getesteten Gruppen gibt, und nicht welche Verteilung, und wie sie sich von einander unterscheiden. Bei einem Vergleich von vielen Gruppen ist dieser Test also geeignet, um sich eine globale Übersicht zu möglichen statistisch signifikanten Unterschieden zu verschaffen.

Für eine genauere Testung wurde bei einem signifikanten Ergebnis ein Post-hoc-Test angeschlossen, um einzelne Gruppenpaare miteinander zu vergleichen und die signifikant unterschiedlichen Paare zu identifizieren. Dieses Ergebnis wurde bei multipler Testung nach Dunn-Bonferroni korrigiert. Bei einzelnen Hypothesen zu bestimmten Unterschieden wurde gegebenenfalls eine einzelne Gruppe gegen alle anderen Gruppen gleichzeitig getestet, um wiederholtes Testen zu verhindern. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ festgelegt.

Da Erwachsene im Vergleich zu Kindern deutlich häufiger an Temporallappenepilepsie erkranken [25], wurden Patienten mit temporalen Läsionen mit Patienten mit anderen Lokalisationen hinsichtlich des Manifestationsalters verglichen. Dies erfolgte anhand des Mann-Whitney-U-Tests.

Außerdem wurden innerhalb der Studie die verschiedenen zugrundeliegenden Histopathologien aller Patienten untersucht. Dabei wurden sie sowohl im Gesamten betrachtet als auch auf die verschiedenen MRT-Läsionen aufgeschlüsselt, siehe Tabelle 3.3.

Auswertung der Anfallsmuster (AM)

Für die AM wurden alle Anfälle eines Patienten ausgewertet, wobei jeweils die EEG-Lokalisation zu Beginn des Anfalles bestimmt und eine prozentuale Verteilung der Lokalisationen über den verschiedenen Lobi erstellt wurde. Ebenfalls wurden Anfälle mit einem Beginn über dem kontralateralen Lobus zur Läsion und generalisierte, nicht lateralisierte Anfälle ausgewertet. So kann ein Patient dann z.B. einen zu 50% frontalen, 35% temporalen und 15% parietalen AM-Beginn aufweisen. Für jede MRT-Gruppe wurden die prozentualen Werte der Patienten miteinander addiert und durch die Anzahl der Patienten geteilt, um den Mittelwert zu bestimmen. Als Ergebnis erhält man jeweils die prozentuale Verteilung des EEG-AM-Beginns für die jeweilige MRT-Gruppe, siehe Abbildung 3.2.

Diese Verteilungsunterschiede der Kongruenz wurden zwischen den frontalen, temporalen, parietalen und okzipitalen MRT-Lokalisationsgruppe mittels dem Kruskal-Wallis-Test und Post-hoc-Test verglichen. Da sich bei Patienten der Gruppen „Zwei Läsionen“, „Große Läsionen“ und „Andere“ keine Elektroden im EEG der jeweiligen MRT-Läsion klar zuordnen lassen, wird in diesen Fällen das Kongruenzverhältnis von EEG-AM-Beginn zu MRT-Läsion rein deskriptiv beschrieben.

Zusätzlich wurde noch die zeitliche Differenz zwischen AM-Beginn im EEG und klinischem Anfall bestimmt. Dabei wurden die AM einer MRT-Gruppe

anhand des EEG-AM-Beginns nach Lokalisation in frontal, temporal, parietal und okzipital aufgeteilt und jeweils von den zeitlichen Differenzen einer Lokalisation der Mittelwert bestimmt. Es wurde untersucht, ob der zeitliche Beginn der AM bei Patienten innerhalb der gleichen MRT-Lokalisationgruppe signifikant unterschiedlich ist.

Zum Vergleich mit einer Studie von Rémi et al. bei erwachsenen Patienten [6], die nur die AM der Patienten über der eigenen Läsion untersucht, wurden deskriptive Tabellen erstellt. Getrennt nach MRT-Lokalisationgruppen wurden die Patienten hinsichtlich der Übereinstimmung des AM-Beginn im EEG mit der jeweiligen MRT-Läsion nach 100%, >66,7%, 66,6% – 50%, <50% und 0% aufgeteilt (siehe Tabelle 3.5). Auch hier war die Auswahl bei andernfalls schwer zu vergleichenden Daten auf die Patienten mit frontalen, temporalen, parietalen und okzipitalen Läsionen beschränkt.

Auswertung der epilepsietyischen Potentiale (ETP)

Für die ETP war in den Rohdaten bereits eine prozentuale Verteilung der Lokalisation je Patienten vorhanden. Diese wurde wie für die AM nach MRT-Gruppe gemeinsam verrechnet und statistisch für die frontale, temporale, parietale und okzipitale Gruppe mittels dem Kruskal-Wallis-Test verglichen (siehe Abbildung 3.3). Das Kongruenzverhältnis der Lokalisation der ETP im EEG zu der MRT-Läsion in den Gruppen „Zwei Läsionen“, „Große Läsionen“ und „Andere“ wird erneut rein deskriptiv beschrieben.

Es wurde ebenso eine deskriptive Tabelle wie bei den AM erstellt, die nur die ETP der Patienten über der eigenen MRT-Läsion untersucht, siehe Tabelle 3.8.

3 ERGEBNISSE

3.1 PATIENTEN

3.1.1 Auswahl

Zwischen 1994 und 2017 haben wir in den Datenbanken des Haunerschen Kinderspitals und des Klinikums Großhadern insgesamt 226 Patienten unter und bis einschließlich 18 Jahren identifiziert, die an einem EVM teilgenommen haben. Nach dem Sichten der MRT-Befunde wurden 94 Patienten ausgeschlossen aufgrund von keinen, mehreren, multifokalen oder sehr diffusen Läsionen im MRT. Von den übrigen 132 Patienten wurden innerhalb der Studie die MRT-Bilder nochmals revalidiert und 52 weitere Patienten ausgeschlossen, die keine eindeutig definierbare oder potentiell epileptogene

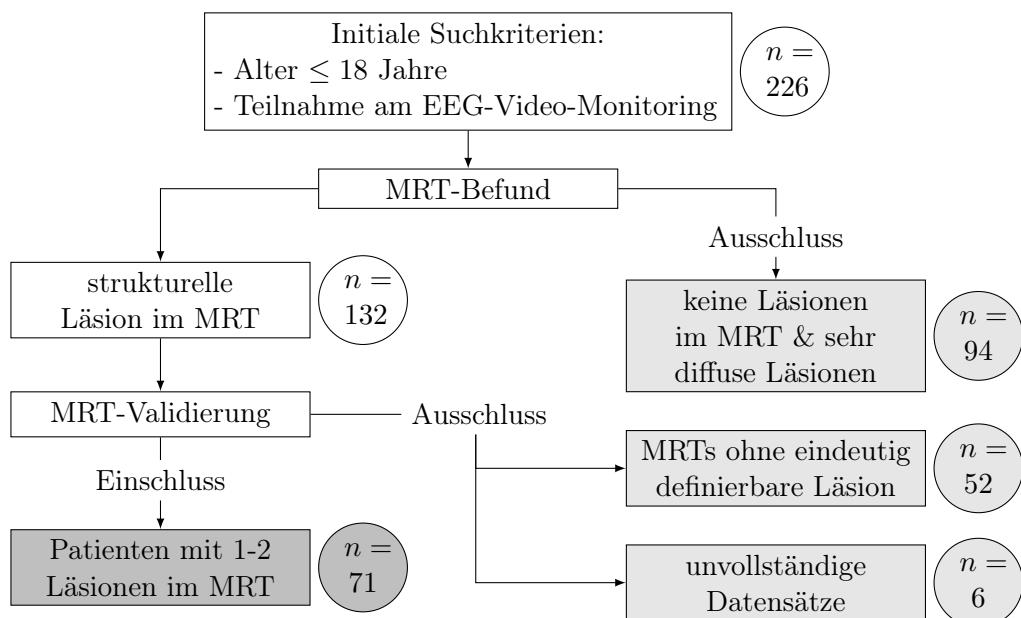


Abbildung 3.1: Patientenauswahl

Läsion aufgezeigt haben. Es wurden außerdem 6 Patienten mit unvollständigen Datensätzen ausgeschlossen, siehe Abbildung 3.1.

Insgesamt konnten 71 Patienten durch die in Abschnitt 3.1.1 definierten Einschlusskriterien in die Studie eingeschlossen werden. Davon waren 30 Patienten (42,3%) weiblich. Die Patienten wurden wie in Abschnitt 2.3.3 beschrieben in 7 MRT-Gruppen eingeteilt. Die 4 Gruppen nach Lobe sind: „Frontal“ mit 21, „Temporal“ mit 24, „Parietal“ mit 5 und „Okzipital“ mit 4 Patienten. Darüber hinaus befinden sich 7 Patienten in der Gruppe „Zwei Läsionen“, 6 Patienten in der Gruppe „Große Läsionen“ und 4 Patienten in der Gruppe „Andere“, siehe Tabelle 3.1.

Tabelle 3.1: Patientengruppen nach Lokalisation

Gruppen	Patienten		davon weiblich (%)	davon männlich (%)
	(n)	(%)		
Frontal	21	29,6	47,6	52,4
Temporal	24	33,8	54,2	45,8
Okzipital	4	5,6	60,0	40,0
Parietal	5	7,0	25,0	75,0
Zwei Läsionen	7	9,9	14,3	85,7
Große Läsionen	6	8,5	33,3	66,7
Andere	4	5,6	0,0	100
Insgesamt	71		42,3	57,7

ANMERKUNG: Gegeben ist die Anzahl der Patienten und der jeweilige prozentuale Anteil an der Gesamtkohorte, sowie pro Gruppe der prozentuale Anteil der weiblichen und männlichen Patienten.

3.1.2 Demographische Daten

Die Patienten waren zum Zeitpunkt des Monitorings im Median 14 Jahre alt und wurden im Median im Alter von 8 Jahren mit Epilepsie diagnostiziert. Im Median bestand die Epilepsie zuvor für drei Jahre und die Patienten hatten

im Medianbereits zwei verschiedene AED ohne Therapieerfolg eingenommen. Die demographischen Daten sind in Tabelle 3.2 weiter zu den jeweiligen MRT-Gruppen aufgeschlüsselt.

Tabelle 3.2: Demographische Daten

Läsion	Monitoring- alter (a)	Manifesta- tionsalter (a)	Dauer Epilepsie (a)	vorherige AED (n)
Frontal	8 (7-14)	5 (2-8)	2 (1-5)	3 (2-5)
Temporal	15 (12-16)	12 (9-14)	2 (1,75-3,25)	2 (1-3,25)
Parietal	13 (8-14)	1 (1-6)	2 (2-12)	6 (4-8)
Okzipital	15,5 (15-16,5)	11 (9,5-11,25)	4 (4-6)	3 (1,8-4,25)
Zwei Läsionen	15 (11-16,5)	4 (2-9,5)	6 (5-10)	3 (2,5-4,5)
Große Läsion	8 (4,25-14)	6 (1,75-9,5)	2 (1-4,5)	1 (0,3-1)
Andere	15 (10,75-17)	2,5 (1,75-5,25)	7,5 (4,25-11,5)	5 (2,5-7,25)
Total	14 (7,5-16)	8 (2,5-12)	3 (1-5,5)	2 (1-4)

ANMERKUNG: Gegeben ist jeweils der Median des Wertes mit dem Interquartilsabstand in Klammern. Werte sind in a (Jahren) und *n*.

Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den MRT-Lokalisationsgruppen der Patienten bezüglich des Geschlechtes ($p = 0,255$) und des Monitoringalters ($p = 0,094$) festgestellt werden. Es gab eine globale Signifikanz bezüglich des Manifestationsalters ($p = 0,013$), Dauer der Epilepsie ($p = 0,019$) und Anzahl der unerfolgreichen AED vor EVM-Evaluation ($p = 0,019$), allerdings zeigte sich im paarweisen Vergleich kein statistisch signifikantes Ergebnis.

Es kann ein statistisch signifikanter Unterschied bei Patienten mit temporalen Läsionen aufgezeigt werden, die im Median zum Zeitpunkt der Manifestation 7 Jahre älter sind als alle anderen Untersuchten ($p = 0,001$). Patienten mit temporalen Läsionen sind bei Manifestation im Median 12 Jahre alt (IQR 12-14a), während Patienten mit Läsionen anderer Lokalisation bei Erstmanifestation im Median 5 Jahre alt (IQR 2-10a) sind.

3.1.3 MRT-Läsionen

Neben der Validierung der MRT-Befunde wurden die verschiedenen Ätiologien der Läsionen untersucht. Bei Vorliegen eines histologischen Befundes nach Operation wurde dieser als grundlegende Ätiologie verwendet, ansonsten wurde die radiologisch vermutete Ätiologie übernommen. Von den insgesamt 71 Läsionen (plus weitere 7 Patienten mit zwei Läsionen) war die am häufigsten vermutete Ätiologie die kortikale Dysplasie (23 Patienten, 32,4%), insbesondere bei Patienten mit frontalen Läsionen. Die zweithäufigste Ätiologie stellten mit 15 Patienten (21,1%) Raumforderungen (RF) dar, worunter Tumore und Zysten zusammengefasst wurden. Weiter gab es je 9 Patienten mit mesialer temporaler Sklerose (MTS) und mit Gliosen (je 12,7%), für die weiteren Ätiologien siehe Tabelle 3.3.

Tabelle 3.3: Vermutete Ätiologie nach MRT-Läsion

	Kortikale Dysplasie	RF	MTS	Gliose	Weitere	Unbekannt
Frontal	12	3	–	2	2	2
Temporal	3	8	7	2	1	3
Parietal	3	–	–	2	–	–
Okzipital	1	–	–	1	1	1
Zwei Läsionen	1 (3)	2 (1)	2 (2)	–	2	(1)
Große Läsionen	2	2	–	–	2	–
Andere	1	–	–	2	1	–
Total	23 (3)	15 (1)	9 (2)	9	9	6 (1)

ANMERKUNG: Gegeben sind jeweils die Anzahl der Patienten in der MRT-Lokalisationsgruppe. In Klammern hinter „Zwei Läsionen“ ist jeweils die Ätiologie der zweiten Läsion aufgezählt. RF = Raumforderung, MTS = mesiale temporale Sklerose; Weitere = Harmatome, Polymikrogyrie, Operationsdefekt, Gyrierungsstörung und Parenchymdefekte.

Es konnten keine Unterschiede in den EEG-Befunden bezüglich AM oder ETP im Verhältnis zu der vermuteten Ätiologie beobachtet werden.

3.2 KONGRUENZ ZWISCHEN ANFALLSMUSTERN IM EEG UND MRT-LÄSION

Die Kongruenz, also die Übereinstimmung der Lokalisation des AM-Beginns im EEG und der MRT-Läsion, lag bei Patienten mit frontalen MRT-Läsionen bei 77,5%. Patienten mit temporalen, parietalen und okzipitalen MRT-Läsionen zeigten jeweils eine Kongruenz von 40,7%, 74,0% und 58,3% mit dem AM-Beginn im EEG. Der häufigste AM-Beginn war über der jeweiligen MRT-Läsion.

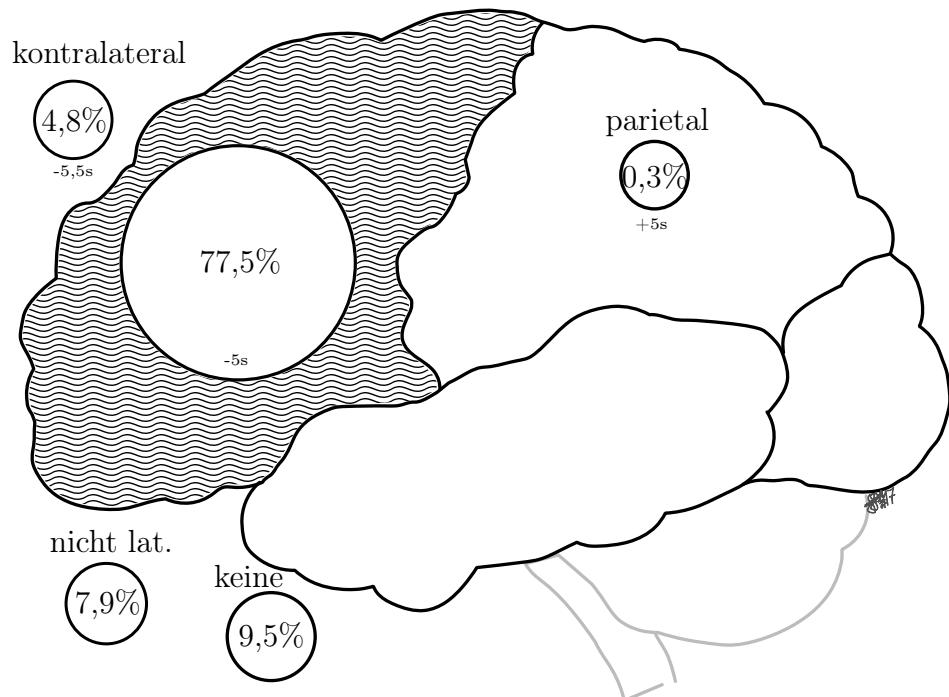
Die prozentuale Verteilung der Lokalisation des AM-Beginns für jeweils eine MRT-Läsionsgruppe ist in Abbildung 3.2 weiter aufgeschlüsselt, zur Übersicht sind die Ergebnisse in Tabelle 3.4 aufgelistet. Der Verteilungsunterschied der AM-Lokalisationen bei frontalen und temporalen Patienten zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,009$). Die Verteilung zwischen allen anderen Läsionsgruppen im paarweisen Vergleich war nicht statistisch signifikant (jeweils $p = 1,000$).

Tabelle 3.4: Prozentuale Verteilung der AM über der MRT-Läsion 1

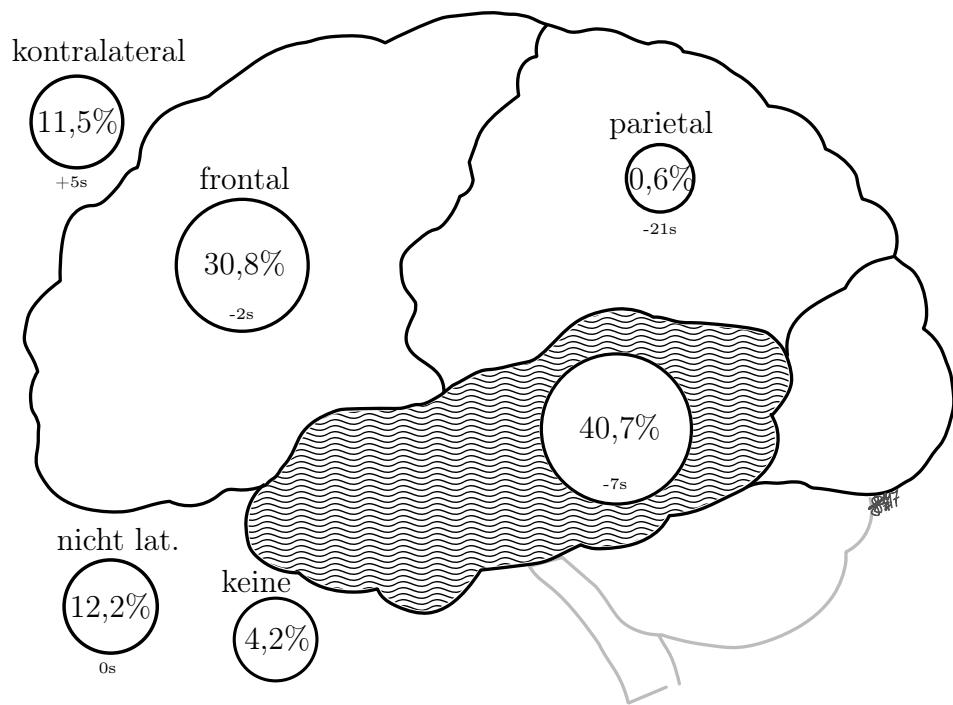
<i>EEG</i> \ <i>MRT</i>	Frontal	Temporal	Parietal	Okzipital
frontal	77,5 (-5)	30,8 (-2)	24,0 (-2)	35,4 (8,5)
temporal	–	40,7 (-7)	2,0 (-3)	6,3 (-7)
parietal	0,3 (5)	0,6 (-21)	74,0 (-2)	–
okzipital	–	–	–	58,3 (-3)
kontralateral	4,8 (-5,5)	11,5 (5)	–	–
nicht lateralisiert	7,9	12,2 (0)	–	–
keine	9,5	4,2	–	–

ANMERKUNG: Gegeben ist die prozentuale Verteilung der Lokalisation des AM-Beginns im EEG zur jeweiligen MRT-Lokalisationsgruppe und die mediale zeitliche Diskrepanz zwischen AM-Beginn im EEG und klinischem Anfallsbeginn. Werte sind in % und in Klammern in Sekunden angegeben.

Zudem wird in Abbildung 3.2 jeweils die mediale zeitliche Diskrepanz zwi-



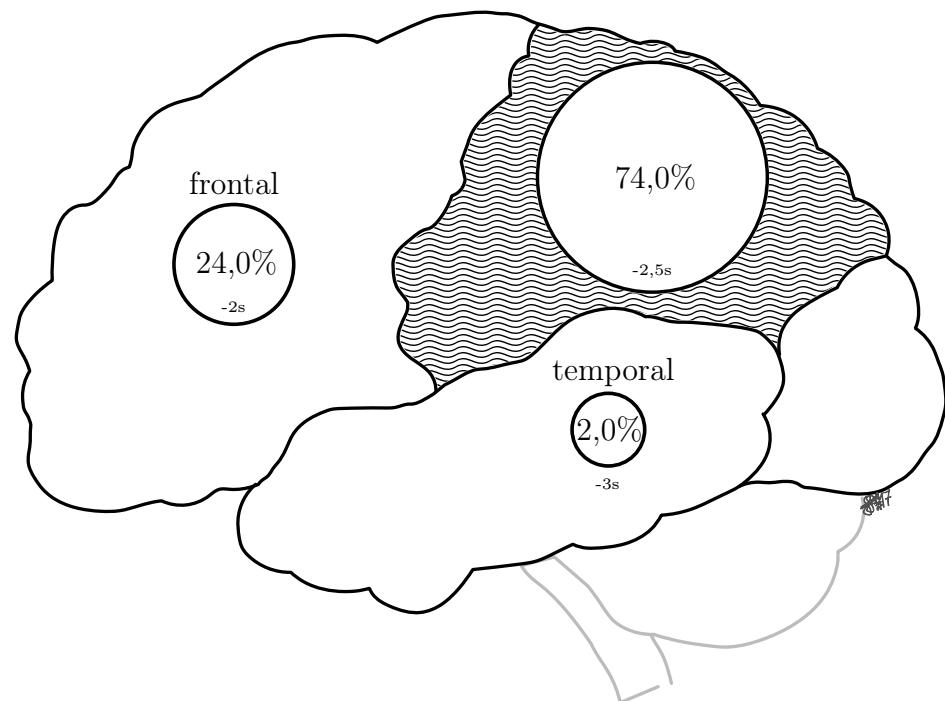
(a) AM über frontaler Läsion



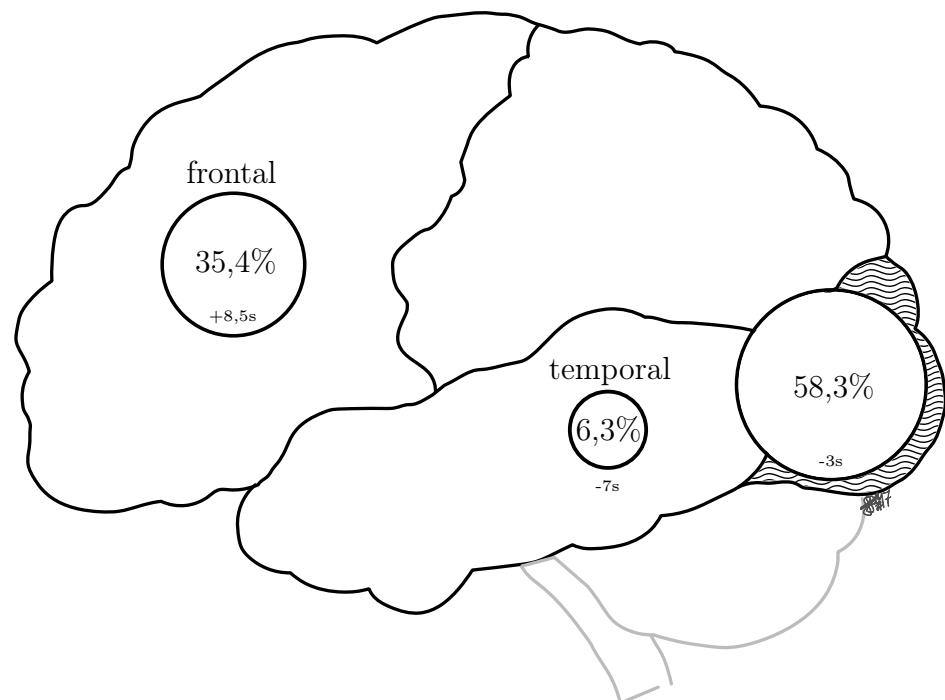
(b) AM über temporaler Läsion

Abbildung 3.2: Kongruenz von AM und MRT

ANMERKUNG: Es ist die AM-Verteilung über 4 verschiedenen Lokalisationen (a = frontal, b = temporal, c = parietal und d = okzipital) gegeben. Jede Abbildung zeigt jeweils



(c) AM über parietaler Läsion



(d) AM über okzipitaler Läsion

Abbildung 3.2: Kongruenz von AM und MRT

den prozentualen Anteil der AM über der eigenen Läsion (grau hinterlegt) und über den anderen Kortexarealen, sowie über dem kontralateralen Lappen zur Läsion.

schen AM-Beginn im EEG und klinischem Anfallsbeginn gezeigt. Statistisch kann nicht gezeigt werden ($p = 0,722$), dass AM über der Läsion signifikant früher beginnen, als AM über den übrigen Läsionen.

Wir haben außerdem die Patienten hinsichtlich der AM untersucht, die nur über der MRT-Läsion liegen. Bei 71,4% der Patienten mit frontalen Läsionen waren die AM im EEG zu 100% über der eigenen Läsion lokalisiert. Bei Patienten mit temporalen Läsionen betrug dies nur 29,2%, während 45,8% der Patienten im EEG keine AM über der Läsion hatten. Für die genaue Aufschlüsselung siehe Tabelle 3.5, vergleiche auch mit Tabelle 3.4.

Tabelle 3.5: Patientenverteilung zu AM nur über der jeweiligen MRT-Läsion

AM über Läsion	Frontal	Temporal	Parietal	Okzipital
100%	15 (71,4)	7 (29,2)	2 (40,0)	2 (50,0)
>66,7%	1 (4,8)	2 (8,3)	2 (40,0)	–
66,6% - 50%	–	–	–	–
<50%	1 (4,8)	3 (12,5)	–	1 (25,0)
0%	2 (9,5)	11 (45,8)	1 (20,0)	1 (25,0)
keine AM	2 (9,5)	1 (4,2)	–	–
Patientenanzahl	21	24	5	4

ANMERKUNG: Gegeben ist die Anzahl an Patienten und der prozentuale Anteil für die Lokalisationsgruppe in Klammern. Werte werden in n und in Klammern in % angegeben.

Bei Patienten der Gruppe „Zwei Läsionen“ begannen 71,9% der AM im EEG über einer der beiden MRT-Läsionen. Patienten der Gruppe „Große Läsionen“ hatten eine niedrigere Kongruenz der Lokalisation des AM-Beginns im EEG und der MRT-Läsion (27,4%). Bei Patienten der Gruppe „Andere“ mit hypothalamischen oder insulären Läsionen konnte keine Elektrode der jeweiligen Läsion zugeteilt werden. Daher konnte auch die Kongruenz zwischen den AM im EEG und der im MRT detektierten Läsion nicht beurteilt werden. Zur weiteren Aufschlüsselung siehe Tabelle 3.6.

Tabelle 3.6: Prozentuale Verteilung der AM über MRT-Läsion 2

	Zwei Läsionen	Große Läsion	Andere
Über eigener Läsion	71,9	27,4	–
Nicht über eigener Läsion	28,1	32,1	75,7*
Nicht lateralisiert	–	23,8	24,3
Keine AM	–	16,7	–

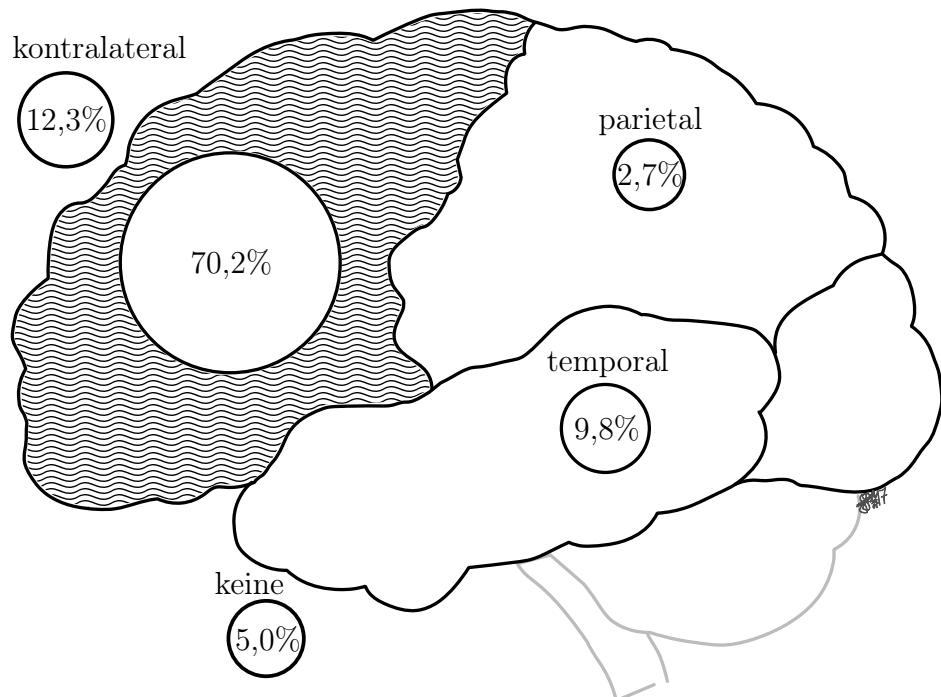
ANMERKUNG: Gegeben ist die prozentuale Verteilung der Lokalisation des AM-Beginns im EEG für die jeweilige MRT-Lokalisationsgruppe. Werte werden in % angegeben. *Mit 51,1% frontalem, 8,3% temporalem, 12,5% parietalem und 12,5% okzipitalem AM-Beginn im EEG.

3.3 KONGRUENZ ZWISCHEN EPILEPSIETYPISCHEN POTENTIALEN IM EEG UND MRT-LÄSION

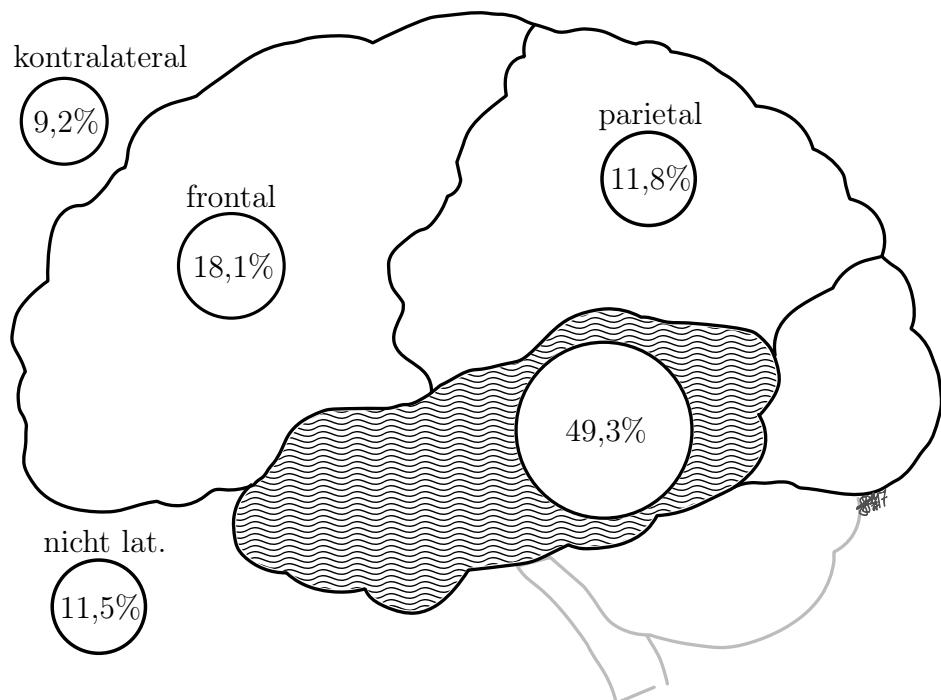
Bei der Lokalisation der ETP wurde die höchste Kongruenz mit der MRT-Läsion über der eigenen MRT-Lokalisationsgruppe erreicht. Dabei betrug die prozentuale Kongruenz bei Patienten mit frontalen Läsionen 70,2%, mit temporalen Läsionen 49,3%, mit parietalen Läsionen 42,6% und mit okzipitalen Läsionen 38,0%. Die Kongruenz der ETP mit der eigenen Läsion war geringer als die der AM im EEG derselben MRT-Lokalisationsgruppe.

In Abbildung 3.3 ist die genaue Verteilung der ETP für die jeweilige MRT-Lokalisationsgruppe zu finden. Diese wird in Tabelle 3.7 zusammengefasst. Es konnten keine statistisch signifikanten Verteilungsunterschiede zwischen den ETP der verschiedenen MRT-Läsionsgruppen bestimmt werden ($p = 0,455$).

Bei der Untersuchung der ETP über ausschließlich der eigenen MRT-Läsion zeigten sich jeweils bei höchstens 25% der Patienten 100% der ETP über der eigenen Läsion. In der Gruppe mit temporalen und parietalen Läsionen bestehen bei über 40% der Patienten die ETP gar nicht über der eigenen Läsion und nur über anderen Lappen, siehe Tabelle 3.8.



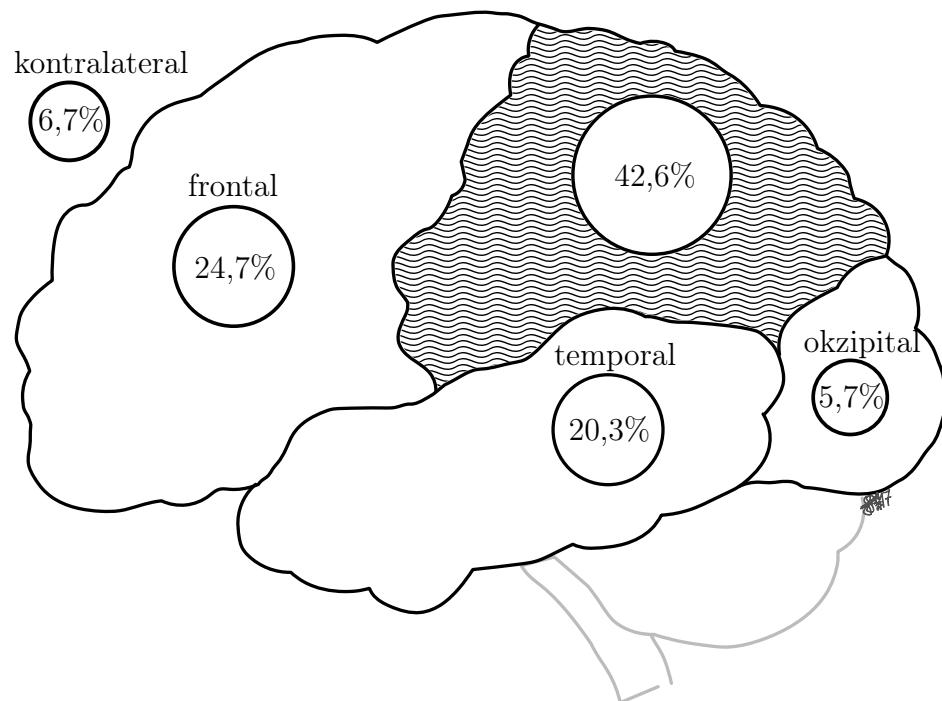
(a) ETP über frontaler Läsion



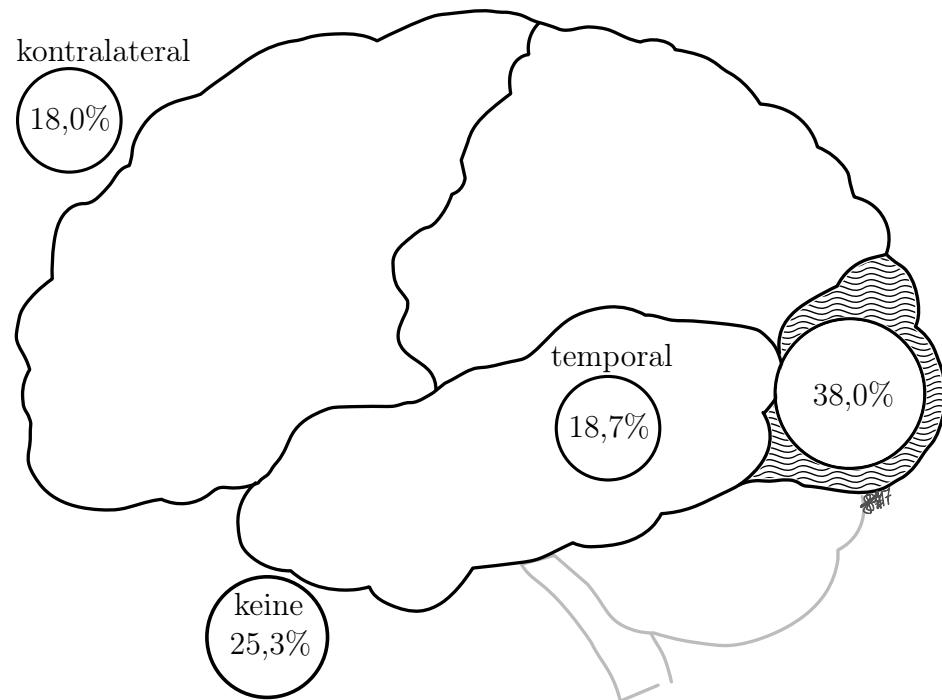
(b) ETP über temporaler Läsion

Abbildung 3.3: Kongruenz von ETP und MRT

ANMERKUNG: Es ist die ETP-Verteilung über 4 verschiedenen Lokalisationen (a = frontal, b = temporal, c = parietal und d = okzipital) gegeben. Jede Abbildung zeigt jeweils



(c) ETP über parietaler Läsion



(d) ETP über okzipitaler Läsion

Abbildung 3.3: Kongruenz von ETP und MRT

den prozentualen Anteil der ETP über der eigenen Läsion (grau hinterlegt) und über den anderen Kortexarealen, sowie über dem kontralateralen Lappen zur Läsion.

Tabelle 3.7: Prozentuale Verteilung der ETP über der MRT-Läsion 1

<i>EEG</i> \ <i>MRT</i>	Frontal	Temporal	Parietal	Okzipital
frontal	70,2	18,1	24,7	–
temporal	9,8	49,3	20,3	18,7
parietal	2,7	11,8	42,6	–
okzipital	–	–	5,7	38,0
kontralateral	12,3	9,2	6,7	18,0
keine	5,0	–	–	25,3
nicht lateralisiert	–	11,5	–	–

ANMERKUNG: Gegeben ist die prozentuale Verteilung der Lokalisation der ETP für die jeweilige MRT-Lokalisationsgruppe. Werte sind in % angegeben.

Tabelle 3.8: Patientenverteilung zu ETP nur über der MRT-Läsion

	Frontal	Temporal	Parietal	Okzipital
100%	4 (19,0)	6 (25,0)	1 (20,0)	1 (25,0)
>66,7%	11 (52,4)	4 (16,7)	1 (20,0)	–
66,6% - 50%	–	1 (4,2)	–	1 (25,0)
<50%	3 (14,3)	3 (12,5)	1 (20,0)	–
0%	2 (9,5)	10 (41,7)	2 (40,0)	1 (25,0)
keine ETP	1 (4,8)	–	–	1 (25,0)
Patientenanzahl	21	24	5	4

ANMERKUNG: Gegeben ist die Anzahl an Patienten und der prozentuale Anteil für die Lokalisationsgruppe in Klammern. Werte werden in *n* und in Klammern in % angegeben.

Die ETP bei Patienten der Gruppe „Zwei Läsionen“ waren zu 49,1% über einer der beiden Läsionen und bei Patienten der Gruppe „Große Läsionen“ zu 65,8% über einem Teil der eigenen Läsion lokalisiert. Bei Patienten der Gruppe „Andere“ konnten die Läsionen weiterhin keinen bestimmten Elektroden zugeordnet werden und damit auch keine Beurteilung der Kongruenz erfolgen. Hauptsächlich zeigten sich hier frontale EEG-Veränderungen (56,3%).

Tabelle 3.9: Prozentuale Verteilung der ETP über der MRT-Läsion 2

	Zwei Läsionen	Große Läsion	Andere
über eigener Läsion	49,1	65,8	–
nicht über Läsion	36,3	34,2	100*
keine	14,6	–	–

ANMERKUNG: Gegeben ist die prozentuale Verteilung der ETP für die jeweilige MRT-Läsion. Werte sind in % angegeben. *Zusammengesetzt aus 56,3% frontalen, 18,1% temporalen, 25,6% okzipitalen ETP im EEG.

3.4 VERLAUFSBEOBACHTUNG

Der Zeitraum der Nachverfolgung der Patienten betrug nach der Operation (OP) oder nach dem EVM im Median ein Jahr. Von den 71 Patienten wurden 28 (39,4%) epilepsiechirurgisch behandelt. Davon konnten 82,1% postoperativ in die Engel-Klassifikation I [37] eingestuft werden. Die weitere postoperative Einteilung ist in der linken Spalte von Tabelle 3.10 beschrieben.

Tabelle 3.10: Übersicht Verlaufsbeobachtung

Postoperativ	28	Keine Operation	29
Engel-Klassifikation			
I	23	Anfallsfrei nach Anpassung der AED	10
II	3	Anfallsfrei ohne AED	1
III	1	Bihemisphärische Läsion	3
IV	1	Läsion nahe funktionalen Regionen	2
		Invasive Untersuchung uneindeutig	1
		Ablehnung weiterer Untersuchungen	9
		Weitere Untersuchung/OP geplant	3
Loss of follow-up			14

ANMERKUNG: Gegeben ist die Anzahl der Patienten.

Weitere 29 Patienten (40,9%) wurden aufgrund verschiedener Gründe nicht operiert. Dabei erreichten 11 Patienten (37,9%) der 29 Patienten Anfallsfreiheit durch weitere Anpassung oder Aussetzen der antiepileptischen Medika-

tion. Bei 6 Patienten (20,7%) lagen inoperable Läsionen vor, z.B. bihemisphärische Läsionen, Läsionen in der Nähe von funktionalen Regionen oder uneindeutige invasive Untersuchungen. Siehe rechte Spalte von Tabelle 3.10. Ein loss of follow-up wurde bei 14 Patienten (19,7%) festgestellt.

Bei Aufteilung der Patienten nach Kongruenz zwischen der Lokalisation von EEG-AM und MRT-Läsion sind keine offensichtlichen Verteilungsunterschiede in der Verlaufsbeobachtung zu erkennen. Eine Kongruenz der Lokalisation von EEG-AM und MRT-Läsion zeigten 70,4% der operierten Patienten, und 42,3% der nicht operierten Patienten. Im Gegenteil dazu zeigen sich bei 29,6% der operierten Patienten und 57,7% der nicht operierten Patienten inkongruente Befunde (99 – 0% Kongruenz), siehe Tabelle 3.12.

Tabelle 3.11: Verlaufsbeobachtung geordnet nach Kongruenz

Kongruenz zwischen MRT-Läsion und AM im EEG	Insgesamt	100%	99 - 50%	49 - 1%	0%	keine AM
Postoperatives Ergebnis	28	19	3	3	2	1
Engel-Klassifikation						
I	23	15	2	3	2	1
II	3	3	–	–	–	–
III	1	1	–	–	–	–
IV	1	–	1	–	–	–
Keine Operation	29	11	4	6	5	3
Anfallsfrei nach Anpassung der AED	10	4	1	1	4	–
Anfallsfrei ohne AED	1	–	–	–	–	1
Bihemisphärische Läsion	3	1	1	–	–	1
Läsion nahe funktionalen Regionen	2	1	1	–	–	–
Invasive Untersuchung uneindeutig	1	–	–	1	–	–
Ablehnung weiterer Untersuchungen	9	4	1	2	1	1
Weitere Untersuchung/OP geplant	3	1	–	2	–	–
Loss of follow-up	14	4	2	1	6	1

ANMERKUNG: Gegeben ist die absolute Anzahl der Patienten.

Ebenfalls gibt es keine offensichtlichen Verteilungsunterschiede zwischen den Langzeitergebnissen der verschiedenen MRT-Läsionsgruppen, siehe Tabelle 3.12. Zu den Patienten der sonstigen Gruppen (also „Zwei Läsionen“, „Große Läsionen“ und „Andere“) ist anzumerken, dass diese zu einem großen Teil (60,7%) nicht operiert wurden. Dabei bilden sie mit 41,1% die größte Untergruppe des Merkmals „Keine Operation“.

Tabelle 3.12: Langzeitergebnisse nach MRT-Läsion

Lokalisation der MRT-Läsion	Insge- samt	Fron- tal	Tem- poral	Pari- etal	Okzi- pital	Rest
Postoperatives Ergebnis	28	12	10	2	2	2
Engel-Klassifikation						
I	23	11	8	1	2	1
II	3	1	2	—	—	—
III	1	—	—	1	—	—
IV	1	—	—	—	—	1
Keine Operation	29	5	8	2	2	12
Anfallsfrei nach Anpassung der AED	10	2	4	—	2	2
Anfallsfrei ohne AED	1	1	—	—	—	—
Bihemisphärische Läsion	3	—	—	—	—	3
Läsion nahe funktionalen Regionen	2	—	—	—	—	2
Invasive Untersuchung uneindeutig	1	—	1	—	—	—
Ablehnung weiterer Untersuchungen	9	1	2	2	—	4
Weitere Untersuchung/OP geplant	3	1	1	—	—	1
Loss of follow-up	14	4	6	1	—	3

ANMERKUNG: Gegeben ist die absolute Anzahl der Patienten. Rest entspricht den Patienten aus den Gruppen „Zwei Läsionen“, „Große Läsionen“ und „Andere“.

4 DISKUSSION

4.1 PATIENTENDATEN

Die Analyse der Daten zeigte, dass Patienten mit temporalen MRT-Läsionen bei Erstmanifestation der Epilepsie signifikant älter waren als Patienten mit Läsionen anderer Lokalisation (im Median 7 Jahre, $p = 0,001$). Dies könnte die Hypothese der temporalen Epileptogenese unterstützen, wie z.B. von Rakhade et al. beschrieben [38]. Es wird dabei ein multifaktorieller Prozess vorgeschlagen, der durch einen Trigger, wie z.B. einem febrilen Status epilepticus, ausgelöst wird [38]. Darauf folgt eine Latenzphase von mehreren Monaten bis Jahren, die durch verschiedene weitere Faktoren schließlich in einer MTS und dem Beginn einer temporalen Epilepsie resultieren kann [38]. Bei Kindern mit extratemporalen Epilepsien kommt es dagegen häufiger in jüngerem Alter zum Beginn der Epilepsie, z.B. aufgrund von kongenitalen Malformationen oder Tumoren [14], [25], [39]. Es wird auch diskutiert, dass extratemporale epileptische Anfälle den „Trigger“ darstellen und im Verlauf sekundär zu der Entwicklung einer MTS beitragen können [38].

In den jeweiligen MRT-Läsionsgruppen konnten sonst keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich Geschlecht, Manifestationsalter, Monitoringalter, Dauer der Epilepsie und Anzahl der vorherigen AED gefunden werden. Da keine weiteren Hypothesen zu überprüfen waren, wurde auf eine Testung verschiedener Gruppen gegen den Rest verzichtet, insbesondere da es bei derartiger multipler Testung vermehrt zu falsch signifikanten Ergebnissen kommen kann.

4.2 ANFALLSMUSTER

In der Studie wird gezeigt, dass bei pädiatrischen Patienten selten eine sehr hohe Kongruenz zwischen der Lokalisation von iktalen oder interiktalen Befunden des EEG und der MRT-Läsion erreicht wird. Bei erwachsenen Patienten wurde dies bereits in der Studie von Rémi et al. demonstriert [6]. In der vorliegenden Studie konnte bei pädiatrischen Patienten allerdings einen statistisch signifikanten Unterschied in der AM-Verteilung zwischen Patienten mit frontalen und temporalen MRT-Läsionen aufdecken ($p = 0,009$). Dabei zeigte sich bei Patienten mit frontalen Läsionen eine Kongruenz von 77,5% und eine Kongruenz von 40,7% bei Patienten mit temporalen Läsionen.

Es gibt wenige Daten zur Beziehung von AM und deren vermutlich zugehöriger MRT-Läsion bei Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie. In einer vergleichbaren pädiatrischen Studie von Lawson et al. mit ähnlichen Patientenzahlen und demographischer Verteilung zeigten nur 22 von 39 (56,4%) Patienten mit Frontallappenepilepsie (FLE) im EEG einen AM-Beginn im EEG über den frontalen Elektroden, während 16 von 17 (94,1%) Patienten mit TLE einen temporalen AM-Beginn im EEG zeigten [40].

Diese Diskrepanz dieser Ergebnisse zu der Studie dieser Arbeit könnte dadurch erklärt werden, dass in der zitierten Studie von Lawson et al. viele Patienten in der FLE-Gruppe keine MRT-Läsion zeigten und in der TLE-Gruppe nur Patienten mit einer MTS betrachtet wurden [40]. Die Patienten in der Studie dieser Arbeit zeigten bei temporalen Läsionen dagegen ein breiteres Spektrum an Ätiologien und, wie bei Kindern häufiger aufzufinden, vermehrt kortikale Dysplasien und Tumoren gegenüber einer MTS [25]. Wie Erwachsene zeigen Kinder mit einer MTS ein typisches neurophysiologisches Muster, bei dem sowohl AM also auch ETP nahezu vollständig über dem Temporallappen beginnen. Pädiatrische Patienten mit temporalen Tumoren zeigen dagegen eher einen extratemporalen AM-Beginn sowie vermehrt extratemporal lokalisierte ETP [41]. Bei einer höheren Anzahl an Studienteilnehmern wäre eine Aufteilung nach Lokalisation und histopathologischem

Befund zum Vergleich aufschlussreicher.

Als weitere Hypothese wird eine unterschiedliche Anfallsausbreitung (englisch: seizure propagation) vorgeschlagen. Hierbei wird untersucht, wie sich das AM von der AUZ bis zur Oberfläche des Gehirns ausbreitet, um dann letztendlich durch ein Oberflächen-EEG abgeleitet zu werden. Unsere Studie lässt vermuten, dass Patienten mit temporalen MRT-Läsionen häufig frontale AM (zu 30,8%) und entsprechend eine häufige temporo-frontale Anfallsausbreitung haben. Auch Patienten mit parietalen und okzipitalen MRT-Läsionen zeigen als zweithäufigste AM-Lokalisation einen frontalen Beginn (respektive 24,0% und 35,4%). Durch die Häufigkeit der frontalen AM auch bei Patienten mit frontalen MRT-Läsionen wäre auch eine größere Erregbarkeit des frontalen Kortex im Kindesalter bezüglich epileptischer AM zu erwägen. Da sich nicht nur die Ätiologie und Häufigkeit der verschiedenen Epilepsieklassifikationen, sondern auch die Verteilung der AM im Kindesalter zum Erwachsenenalter unterscheiden, kann vermutet werden, dass sich auch die Anfallsausbreitung mit dem Alter verändert. Allerdings gibt es hierzu noch keine vergleichbaren Studien und weitere Forschung zur Bestätigung dieser Hypothese wäre unabdingbar.

Bei Erwachsenen gibt es deutlich mehr Daten zur Korrelation zwischen MRT-Läsion und AUZ als bei Kindern. Die Ergebnisse unterscheiden sich von unseren deutlich. In einer Studie von Rémi et al. mit 390 läsionellen erwachsenen Patienten zeigten nur 37,7% aller Patienten mit frontalen Läsionen 100% der AM über der eigenen Läsion [6], wogegen in der Studie dieser Arbeit dies bei 71,4% der Fall war. Dagegen zeigten in der Studie von Rémi et al. 63,5% der Patienten mit temporalen Läsionen 100% der AM über der eigenen Läsion [6], im Vergleich zu 29,2% in der vorliegenden Studie. Zum weiteren Vergleich siehe Tabelle 3.5. Die höhere Kongruenz der Patienten mit temporalen Läsionen im Vergleich zu denen mit frontalen Läsionen war in der Studie von Foldvary et al. ebenfalls statistisch signifikant [42]. In dem Fall, dass die temporale MRT-Läsion eine MTS darstellte, betrug die Kongruenz der Lokalisation von AM zu MRT-Läsion bei Foldvary et al. nahezu zu 100% [42].

Die Verteilungsunterschiede in der Kongruenz zwischen Erwachsenen und Kindern könnten ebenfalls durch die unterschiedlichen Ätiologien erklärt werden. Insbesondere, da bei erwachsenen Patienten deutlich häufiger MTS in der Gruppe der temporalen Läsionen zu finden sind als bei pädiatrischen Patienten [25], [43]. Diese präsentieren sich im EEG, wie oben beschrieben, mit unterschiedlichen neurophysiologischen Phänotypen. Auch die unterschiedliche anatomische Repräsentation der Lappen im Oberflächen-EEG sollte beachtet werden, da sich das Gehirn beim Wachstum bis in das Erwachsenenalter noch verändern kann [44]. Kinder unterscheiden sich von Erwachsenen auch in der Anfallsseziologie [41], [45], [46] sowie im klinischen Erscheinungsbild (z.B. häufiger nächtliche Symptome, vermehrte Auren) [47], [48].

4.3 EPILEPSIETYPISCHE POTENTIALE

Die häufigste Lokalisation der ETP ist bei allen Gruppen über der eigenen MRT-Läsion. Außer bei Patienten mit frontalen Läsionen betrug die Kongruenz immer unter 50%. Im Gegensatz zu den AM im EEG gab es bei den ETP keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Verteilung zwischen den verschiedenen MRT-Läsionen ($p = 0,455$). Rémi et al. diskutierten in ihrer Studie die möglichen Schwierigkeiten bei der Ableitung von ETP im Oberflächen-EEG, besonders durch die unterschiedliche anatomische Nähe der verschiedenen Strukturen zur Kopfoberfläche und damit auch den Elektroden [6]. Die Lokalisation der ETP ist dabei sehr verschieden zur MRT-Läsion, besonders in extratemporalen Epilepsien [32], [33], [34].

Ferner kann eine Koinzidenz von idiopathischen ETP, vor allem benignen ETP des Kindesalters, vorliegen [49]. Diese ETP können bei 6,5% in gesunden Kindern gefunden werden, wovon 64,6% benigne epilepsietypische Potenziale des Kindesalters sind [50]. Diese benignen Spikes wurden in der vorliegenden Studie nicht als interiktale ETP kategorisiert und nicht berücksichtigt.

4.4 PRÄCHIRURGISCHE EVALUATION

Neben dem EVM gehen noch weitere Befunde in die prächirurgische Evaluation ein, unter anderem bildgebende Befunde von CT- oder SPECT- Untersuchungen und funktionelle Befunde der fMRT sowie der neuropsychologischen Evaluation. Dabei wird immer untersucht, inwiefern diese Befunde die AUZ weiter eingrenzen können oder funktionelle Bereiche zum Ausschluss definiert werden können.

Es lässt sich vermuten, dass bei einem AM-Beginn im EEG über der jeweiligen Läsion eine kürzere Anfallsausbreitung vorliegt und damit weniger Zeit bis zum klinischen Anfallsbeginn vergeht, als im Vergleich zu einem AM-Beginn nicht über der jeweiligen Läsion. Allerdings konnte in der vorliegenden Studie keine statistisch signifikante zeitliche Diskrepanz zwischen kongruenten und inkongruenten Befunden gezeigt werden. Eine invasive Studie von Götz-Trabert et al. beschreibt statistisch signifikante zeitliche Differenzen von AM-Beginn im EEG und klinischen Beginn zwischen erwachsenen Patienten mit temporalen und frontalen Läsionen [51]. Durch invasive Methoden kann eine deutlich genauere zeitliche Auflösung im Verhältnis zu der exakten Lokalisation der AUZ aufgezeichnet werden. Allerdings ist auch zu beachten, dass der exakte klinische Beginn sehr schwierig zu definieren ist. Bei mehreren inkonsistenten Variablen ist eine klinische Anwendung der zeitlichen Diskrepanz in der Lokalisierung der AUZ als sehr limitiert zu sehen.

Bereits im Jahre 1997 wurde von Tuxhorn et al. beschrieben, wie durch die Entwicklung neuer bildgebenden Verfahren (MRT, PET, etc.) das nicht invasive Oberflächen-EEG als Goldstandard zur Lokalisierung des epileptogenen Fokus und damit der AUZ hinterfragt wird [52]. Auch für ein gutes postoperatives Ergebnis wird die Resektion einer in der Bildgebung darstellbaren Läsion als der wichtigste Faktor gesehen (S. 77–86 und S. 501–509 in [37]). In einer jüngeren Studie von Lee et al. wird das MRT als die Diagnostik bestätigt, die einen signifikant positiv prädiktiven Wert auf das postoperative Langzeitergebnis hat [53]. Weiterhin wird beschrieben, dass die Kongruenz

von mindestens zwei Untersuchungsbefunden, unter anderem z.B. auch dem Oberflächen-EEG bei im Verlauf anfallsfreien Patienten einen signifikant positiv prädiktiven Wert darstellt [53].

Eine weitere Studie von da Silva et al. versuchte die neurophysiologischen Charakteristiken von FDG-PET-Befunden in Kindern mit FLE zu vergleichen [54]. In 8 von 10 Patienten korrelierte der AM-Beginn im EEG mit dem gefundenen Hypometabolismus im FDG-PET [54]. Allerdings gibt es noch keine weiteren Studien mit anderen Formen der Epilepsie.

4.5 VERLAUFSBEOBACHTUNG

Der Erfolg des epilepsiechirurgischen Eingriffes ist stark abhängig von der genauen präoperativen Lokalisation der AUZ. Der Erfolg wird dabei an der Anfallsfreiheit und dem Fehlen von funktionellen Einschränkungen gemessen und durch die Engel-Klassifikation [37] beschrieben. Wenn Patienten postoperativ anfallsfrei sind, kann man die resezierte MRT-Läsion als den tatsächlichen epileptogenen Fokus und die AUZ annehmen. Von den operierten Patienten dieser Studie erreichten 82,1% ein postoperatives Ergebnis der Engel Klassifikation I. Die Mehrheit dieser Patienten (67,9%) hatten eine Übereinstimmung von 100% von MRT-Läsion und AM im EEG.

Auch bei Patienten mit diskongruenten Ergebnissen wurde verhältnismäßig ebenso häufig ein epilepsiechirurgischer Eingriff durchgeführt. Hier wurden vergleichbar gute Ergebnisse erreicht. Von den operierten Patienten mit 100% Kongruenz erreichten 78,9% eine Engel-Klassifikation I, von den operierten Patienten mit 99–0% Kongruenz, waren dies sogar 87,5%, siehe Tabelle 3.11. Auch in früheren Operationsergebnissen von Erwachsenen (89,5% erreichten eine postoperative Anfallsfreiheit [6]) und Kindern (alle Patienten erreichten eine postoperative Anfallsfreiheit [41]) zeigte sich eine sehr positive postoperative Verlaufsbeobachtung. Daher sollten Kinder mit einer Diskongruenz der EEG und MRT-Befunde nicht aufgrund dieser Diskongruenz von einem epilepsiechirurgischen Eingriff ausgeschlossen werden, insbesondere da es neben

der Anfallsfreiheit auch zu entwicklungspsychologischen und -physiologischen Forstschriften kommen kann [4].

Die Ergebnisse der epilepsiechirurgischen Evaluation müssen vorsichtig abgewogen werden, insbesondere unter Gewichtung der Lokalisation der AUZ. Die recht häufig beschriebene Diskrepanz zwischen der Lokalisation von MRT-Läsion und AM im EEG, auch in dieser Arbeit, demonstriert vor allem die schlechte Lokalisierbarkeit des epileptogenen Fokus durch das Oberflächen-EEG. Das weitere Vorgehen erfordert bei diesen Patienten üblicherweise ein invasives EEG-Monitoring [27], welches für definitivere Entscheidungen in bestimmten Konstellationen unverzichtbar ist [55], siehe auch Abbildung 1.2.

4.6 EINSCHRÄNKUNGEN

Die größte Einschränkung in dieser retrospektiven Studie ist die geringe Fallzahl. Dank des standardisierten EVM-Protokolls kam es kaum zum Ausschluss von Patienten aufgrund von unvollständigen Datensätzen. Die Patientenzahl in dieser Studie ist geringer als in vergleichbaren Studien mit erwachsenen Patienten [6], allerdings deutlich höher als in ähnlichen Studien mit pädiatrischen Patienten [56], [57]. Mit einer höheren Fallzahl wäre es gegebenenfalls möglich, noch genauer auf das Verhältnis zwischen AM und AUZ auch bei Patienten mit parietalen und okzipitalen Läsionen einzugehen.

Außerdem ist zu beachten, dass in unserer Studie das Alter zum Zeitpunkt des Monitorings im Median bei 14 Jahren liegt (IQR 7,5-16). Insofern wurden eher ältere Kinder untersucht, während eine Kohorte mit jüngeren Patienten gegebenenfalls zu unterschiedlichen Ergebnissen führen könnte.

Auch die Interpretation der Verlaufsbeobachtung ist eingeschränkt, da nur 39,4% unserer Patienten operiert wurden. Insbesondere muss dabei bedacht werden, dass die Hürde der Entscheidung zu einem epilepsiechirurgischen Eingriff bei Kindern für Eltern und Sorgeberechtige zum Teil deutlich höher

ist, als bei einer eigenständigen Entscheidung der Patienten. So wurden 9 von 71 (12,7%) aller Patienten weitere Untersuchungen oder Therapien von Eltern oder Sorgeberechtigten abgelehnt. Ferner wurde bei 11 von 71 (15,5%) unserer Patienten durch weitere Medikationsanpassung eine befriedigende Anfallsfreiheit erreicht.

4.7 SCHLUSSFOLGERUNG

Die Studie zeigt, wie auch bereits in vorherigen Studien beschrieben [6], [32], dass ETP im EEG keine ausreichende Aussagekraft hinsichtlich der Lokalisation der AUZ haben. Die AM-Verteilung kann bei pädiatrischen Patienten mit frontalen Läsionen zur Lokalisation der AUZ beitragen, ist allerdings bei Patienten mit temporalen Läsionen eher diskongruent. Zu Kindern mit parietalen und okzipitalen Läsionen gibt es keine ausreichende Datengrundlage zur Hypothesenbildung. Die Kongruenz-Verteilungsmuster zwischen pädiatrischen und erwachsenen Patienten unterscheiden sich, insbesondere bei Patienten mit frontalen und temporalen MRT-Läsionen.

Das Oberflächen-EEG sollte als ergänzende, aber nicht ausschließliche Information zur prächirurgischen Evaluation verwendet werden. Besonders bei diskongruenten Befunden sollten weitere Untersuchungsmöglichkeiten wie z.B. ein invasives EEG ausgeschöpft werden. Ein epilepsiechirurgischer Eingriff sollte trotz diskongruenter Befunde besonders bei lisionellen pädiatrischen Patienten ausführlich evaluiert werden, um eine Rückbildung von Entwicklungsverzögerungen zu ermöglichen [4].

5 ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund Bei der präoperativen Evaluation zur Epilepsiechirurgie ist die Beurteilung der Kongruenz der Ergebnisse von MRT und EEG-Video-Monitoring ein wichtiger Bestandteil. In der vorliegenden Studie soll untersucht werden inwieweit Anfallsmuster (AM) und epilepsietypische Potentiale (ETP) im EEG mit verschiedenen Lokalisationen der MRT-Läsion übereinstimmen.

Methoden Es wurden retrospektiv pädiatrische Patienten mit läsionellen Epilepsien bis einschließlich 18 Jahren untersucht. Dabei wurden Befunde aus dem EEG-Video-Monitoring und MRT von 1994 bis 2017 herangezogen. Die Patienten wurden nach der Lokalisation der Läsion im MRT in 7 Gruppen aufgeteilt und mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests auf Verteilungsunterschiede untersucht. Beschrieben werden demographische Daten, Lokalisation der AM und der ETP im EEG jeweils im Verhältnis zur Lokalisation der MRT-Läsion und die Verlaufsbeobachtung der Patienten.

Ergebnisse Insgesamt konnten 71 Patienten in die Studie eingeschlossen werden, davon waren 42,3% weiblich. In der Gruppe mit frontalen Läsionen ($n = 21$) stimmten bei 77,5% die Lokalisation der AM im EEG mit der Lokalisation der MRT-Läsion überein. Bei den Patienten mit temporalen Läsionen ($n = 24$) waren dies 40,7%, mit parietalen Läsionen ($n = 5$) 74,0% und mit okzipitalen Läsionen ($n = 4$) 58,3%. Ein statistisch signifikanter Verteilungsunterschied ($p = 0,009$) zwischen Patienten mit frontalen und temporalen Läsionen konnte gezeigt werden. Bei der Lokalisation der ETP im EEG konnten keine signifikanten Verteilungsunterschiede gefunden werden ($p = 0,455$). Prozentual stimmten bei jeweils 70,2% der Patienten mit frontalen, 49,3% mit temporalen, 42,6% mit parietalen und 38,0% mit okzipitalen Läsionen die Lokalisation der ETP im EEG mit der Lokalisation

der MRT-Läsion überein. Von den 71 Patienten wurden 28 (39,4%) operiert, davon erreichten 82,1% postoperativ die Engel-Klassifikation I.

Schlussfolgerung Die Lokalisation der EEG-Befunde und MRT-Läsionen sind selten vollständig kongruent. Die Kongruenz von EEG-AM und MRT-Läsion war bei Kindern mit frontalen Läsionen am höchsten. Im Gegensatz hierzu ist die Kongruenz bei erwachsenen Patienten mit temporalen Läsionen am höchsten. ETP besitzen keine verlässliche Aussagekraft zur Lokalisierung der AUZ. Läsionelle pädiatrische Patienten mit medikamentös-refraktärer Epilepsie sollten immer zur epilepsiechirurgischen Evaluation vorgestellt werden, da auch bei inkongruenten Befunden ein guter Therapieerfolg möglich ist.

LITERATUR

- [1] M. Pfäfflin. *Epidemiologie der Epilepsien*. 2011. URL: <http://www.dgfe.info/home/showdoc,id,387,aid,4163.html> (besucht am 21.02.2019).
- [2] J. M. Pellock, D. R. Nordli, R. Sankar und J. W. Wheless, Hrsg. *Pellock's Pediatric Epilepsy: Diagnosis and Therapy*. New York: Springer Publishing Company, Incorporated, 2016. ISBN: 9781620700730.
- [3] E. Wyllie, Y. G. Comair, P. Kotagal, J. Bulacio, W. Bingaman und P. Ruggieri. „Seizure outcome after epilepsy surgery in children and adolescents“. In: *Ann. Neurol.* 44.5 (Nov. 1998), S. 740–748.
- [4] T. Loddenkemper, K. D. Holland, L. D. Stanford, P. Kotagal, W. Bingaman und E. Wyllie. „Developmental outcome after epilepsy surgery in infancy“. In: *Pediatrics* 119.5 (Mai 2007), S. 930–935.
- [5] J. M. Paolicchi, P. Jayakar, P. Dean, I. Yavlali, G. Morrison, A. Prats, T. Resnik, L. Alvarez und M. Duchowny. „Predictors of outcome in pediatric epilepsy surgery“. In: *Neurology* 54.3 (Feb. 2000), S. 642–647.
- [6] J. Remi, C. Vollmar, A. de Marinis, J. Heinlin, A. Peraud und S. Noachtar. „Congruence and discrepancy of interictal and ictal EEG with MRI lesions in focal epilepsies“. In: *Neurology* 77.14 (Okt. 2011), S. 1383–1390.
- [7] R. S. Fisher, C. Acevedo, A. Arzimanoglou, A. Bogacz, J. H. Cross, C. E. Elger, J. Engel, L. Forsgren, J. A. French, M. Glynn, D. C. Hesdorffer, B. I. Lee, G. W. Mathern, S. L. Moshe, E. Perucca, I. E. Scheffer, T. Tomson, M. Watanabe und S. Wiebe. „ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy“. In: *Epilepsia* 55.4 (Apr. 2014), S. 475–482.
- [8] R. S. Fisher, W. van Emde Boas, W. Blume, C. Elger, P. Genton, P. Lee und J. Engel. „Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the Inter-

- national Bureau for Epilepsy (IBE)“. In: *Epilepsia* 46.4 (Apr. 2005), S. 470–472.
- [9] T. Loddenkemper, C. Kellinghaus, E. Wyllie, I. M. Najm, A. Gupta, F. Rosenow und H. O. Lüders. „A proposal for a five-dimensional patient-oriented epilepsy classification“. In: *Epileptic Disord* 7.4 (Dez. 2005), S. 308–316.
- [10] S. Noachtar, F. Rosenow, S. Arnold, C. Baumgartner, A. Ebner, H. Hamer, H. Holthausen, H.-J. Meencke, Anja Müller, A. C. Sakamoto, B. J. Steinhoff, Ingrid Tuxhorn, K. J. Werhahn, P. A. Winkler und H. O. Lüders. „Die semiologische Klassifikation epileptischer Anfälle“. In: *Der Nervenarzt* 69.2 (Feb. 1998), S. 117–126. ISSN: 0028-2804.
- [11] S. Noachtar, C. Binnie, J. Ebersole, F. Mauguière, A. Sakamoto und B. Westmoreland. „Glossar der meistgebrauchten Begriffe in der klinischen Elektroenzephalographie und Vorschläge für die EEG-Befunderstellung*“. In: *Zeitschrift für Epileptologie* 18 (Mai 2005), S. 71–77.
- [12] H. H. Jasper. „Report of the committee on methods of clinical examination in electroencephalography“. In: *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 10.2 (Mai 1958), S. 370–375. ISSN: 0013-4694.
- [13] J. X. Tao, M. Baldwin, S. Hawes-Ebersole und J. S. Ebersole. „Cortical substrates of scalp EEG epileptiform discharges“. In: *J Clin Neurophysiol* 24.2 (Apr. 2007), S. 96–100.
- [14] R. Kuzniecky, A. Murro, D. King, R. Morawetz, J. Smith, R. Powers, F. Yaghmai, E. Faught, B. Gallagher und O. C. Snead. „Magnetic resonance imaging in childhood intractable partial epilepsies: pathologic correlations“. In: *Neurology* 43.4 (Apr. 1993), S. 681–687.
- [15] Y. Arlachov und R. H. Ganatra. „Sedation/anaesthesia in paediatric radiology“. In: *Br J Radiol* 85.1019 (Nov. 2012), e1018–1031.
- [16] L. Schulte-Uentrop und M. S. Goepfert. „Anaesthesia or sedation for MRI in children“. In: *Curr Opin Anaesthesiol* 23.4 (Aug. 2010), S. 513–517.
- [17] M. Resta, M. Palma, F. Dicuonzo, P. Spagnolo, L. M. Specchio, A. Laneve, R. Bellomo, F. Lauriero und L. La Selva. „Imaging Studies

- in Partial Epilepsy in Children and Adolescents“. In: *Epilepsia* 35.6 (1994), S. 1187–1193.
- [18] J. Engel. „PET scanning in partial epilepsy“. In: *Can J Neurol Sci* 18.4 Suppl (Nov. 1991), S. 588–592.
- [19] T. J. von Oertzen, F. Mormann, H. Urbach, K. Reichmann, R. Koenig, H. Clusmann, H. J. Biersack und C. E. Elger. „Prospective use of subtraction ictal SPECT coregistered to MRI (SISCOM) in presurgical evaluation of epilepsy“. In: *Epilepsia* 52.12 (Dez. 2011), S. 2239–2248.
- [20] P. Kwan, A. Arzimanoglou, A. T. Berg, M. J. Brodie, W. Allen Hauser, G. Mathern, S. L. Moshe, E. Perucca, S. Wiebe und J. French. „Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies“. In: *Epilepsia* 51.6 (Juni 2010), S. 1069–1077.
- [21] A. T. Berg, S. Shinnar, S. R. Levy, F. M. Testa, S. Smith-Rapaport und B. Beckerman. „Early development of intractable epilepsy in children: a prospective study“. In: *Neurology* 56.11 (Juni 2001), S. 1445–1452.
- [22] M. Sillanpaa, M. Jalava, O. Kaleva und S. Shinnar. „Long-term prognosis of seizures with onset in childhood“. In: *N. Engl. J. Med.* 338.24 (Juni 1998), S. 1715–1722.
- [23] C. Camfield, P. Camfield, K. Gordon, B. Smith und J. Dooley. „Outcome of childhood epilepsy: a population-based study with a simple predictive scoring system for those treated with medication“. In: *J. Pediatr.* 122.6 (Juni 1993), S. 861–868.
- [24] C. Go und O. C. Snead. „Pharmacologically intractable epilepsy in children: diagnosis and preoperative evaluation“. In: *Neurosurg Focus* 25.3 (Sep. 2008), E2.
- [25] I. Blumcke u. a. „Histopathological Findings in Brain Tissue Obtained during Epilepsy Surgery“. In: *N. Engl. J. Med.* 377.17 (Okt. 2017), S. 1648–1656.
- [26] I. Awad, J. Rosenfeld, J. Ahl, J. F. Hahn und H. Lüders. „Intractable Epilepsy and Structural Lesions of the Brain: Mapping, Resection Strategies, and Seizure Outcome“. In: *Epilepsia* 32 (Apr. 1991), S. 179–86.

- [27] S. Noachtar und I. Borggraefe. „Epilepsy surgery: a critical review“. In: *Epilepsy Behav* 15.1 (Mai 2009), S. 66–72.
- [28] M. Obeid, E. Wyllie, A. Rahi und M. Mikati. „Approach to pediatric epilepsy surgery: State of the art, Part I: General principles and presurgical workup“. In: *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society* 13 (Sep. 2008), S. 102–14.
- [29] J. H. Cross, P. Jayakar, D. Nordli, O. Delalande, M. Duchowny, H. G. Wieser, R. Guerrini und G. W. Mathern. „Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the Subcommission for Pediatric Epilepsy Surgery“. In: *Epilepsia* 47.6 (Juni 2006), S. 952–959.
- [30] M. Duchowny. „Hemispherectomy for epilepsy“. In: *Neurology* 62.10 (2004), S. 1664–1665. ISSN: 0028-3878.
- [31] G. L. Morris, D. Gloss, J. Buchhalter, K. J. Mack, K. Nickels und C. Harden. „Evidence-based guideline update: vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology“. In: *Neurology* 81.16 (Okt. 2013), S. 1453–1459.
- [32] R. E. Bautista, D. D. Spencer und S. S. Spencer. „EEG findings in frontal lobe epilepsies“. In: *Neurology* 50.6 (Juni 1998), S. 1765–1771.
- [33] V. Salanova, F. Andermann, A. Olivier, T. Rasmussen und L. F. Quesney. „Occipital lobe epilepsy: electroclinical manifestations, electrocorticography, cortical stimulation and outcome in 42 patients treated between 1930 and 1991. Surgery of occipital lobe epilepsy“. In: *Brain* 115 (Pt 6) (Dez. 1992), S. 1655–1680.
- [34] V. Salanova, F. Andermann, T. Rasmussen, A. Olivier und L. F. Quesney. „Parietal lobe epilepsy. Clinical manifestations and outcome in 82 patients treated surgically between 1929 and 1988“. In: *Brain* 118 (Pt 3) (Juni 1995), S. 607–627.
- [35] No authors listed. „World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects“. In: *JAMA* 310.20 (Nov. 2013), S. 2191–2194.

- [36] Art. 27 Abs 4. BayKrG.
- [37] J. Engel Jr., P. Van Ness, T. B. Rasmussen und L. M. Ojemann. „Outcome with respect to epileptic seizures.“ In: *Surgical Treatment of the Epilepsies*. Hrsg. von J. Engel Jr. 2. Aufl. New York: Raven Press, 1993, S. 609–621.
- [38] S. N. Rakhade und F. E. Jensen. „Epileptogenesis in the immature brain: emerging mechanisms“. In: *Nat Rev Neurol* 5.7 (Juli 2009), S. 380–391.
- [39] E. Aronica und P. B. Crino. „Epilepsy related to developmental tumors and malformations of cortical development“. In: *Neurotherapeutics* 11.2 (Apr. 2014), S. 251–268.
- [40] J. A. Lawson, M. J. Cook, S. Vogrin, L. Litewka, D. Strong, A. F. Bleasel und A. M. E. Bye. „Clinical, EEG, and quantitative MRI differences in pediatric frontal and temporal lobe epilepsy“. In: 58.5 (2002), S. 723–729.
- [41] E. Wyllie, M. Chee, M. L. Granstrom, E. DelGiudice, M. Estes, Y. Comair, M. Pizzi, P. Kotagal, B. Bourgeois und H. Lüders. „Temporal lobe epilepsy in early childhood“. In: *Epilepsia* 34.5 (1993), S. 859–868.
- [42] N. Foldvary, G. Klem, J. Hammel, W. Bingaman, I. Najm und H. Lüders. „The localizing value of ictal EEG in focal epilepsy“. In: *Neurology* 57.11 (Dez. 2001), S. 2022–2028.
- [43] L. Sztriha, A. K. Gururaj, A. Bener und M. Nork. „Temporal Lobe Epilepsy in Children: Etiology in a Cohort with New-onset Seizures“. In: *Epilepsia* 43.1 (2002), S. 75–80.
- [44] E. R. Sowell, P. M. Thompson, C. M. Leonard, S. E. Welcome, E. Kan und A. W. Toga. „Longitudinal mapping of cortical thickness and brain growth in normal children“. In: *J. Neurosci.* 24.38 (Sep. 2004), S. 8223–8231.
- [45] J. H. Cross. „Epilepsy Surgery in Childhood“. In: *Epilepsia* 43 (2002), S. 65–70.
- [46] S. Jayalakshmi, M. Panigrahi, S. K. Nanda und R. Vadapalli. „Surgery for childhood epilepsy“. In: *Ann Indian Acad Neurol* 17. Suppl 1 (März 2014), S. 69–79.

- [47] A. Fogarasi, I. Tuxhorn, M. Hegyi und J. Janszky. „Predictive clinical factors for the differential diagnosis of childhood extratemporal seizures“. In: *Epilepsia* 46.8 (Aug. 2005), S. 1280–1285.
- [48] A. Ray und E. Wyllie. „Treatment options and paradigms in childhood temporal lobe epilepsy“. In: *Expert Review of Neurotherapeutics* 5.6 (2005), S. 785–801.
- [49] H. Lüders und S. Noachtar. *Atlas and Classification of Electroencephalography*. Saunders, 2000, S. 45.
- [50] P. Borusiak, M. Zilbauer und A. C. Jenke. „Prevalence of epileptiform discharges in healthy children–new data from a prospective study using digital EEG“. In: *Epilepsia* 51.7 (Juli 2010), S. 1185–1188.
- [51] K. Götz-Trabert, C. Hauck, K. Wagner, S. Fauser und A. Schulze-Bonhage. „Spread of ictal activity in focal epilepsy“. In: *Epilepsia* 49.9 (Sep. 2008), S. 1594–1601.
- [52] I. Tuxhorn, H. Holtausen und H. Boenigk, Hrsg. *Paediatric Epilepsy Syndromes and their Surgical Treatment*. John Libbey und Co, 1997, S. 539–546.
- [53] J. J. Lee, S. K. Lee, S. Y. Lee, K. I. Park, D. W. Kim, D. S. Lee, C. K. Chung und H. W. Nam. „Frontal lobe epilepsy: clinical characteristics, surgical outcomes and diagnostic modalities“. In: *Seizure* 17.6 (Sep. 2008), S. 514–523.
- [54] E. A. da Silva, D. C. Chugani, O. Muzik und H. T. Chugani. „Identification of frontal lobe epileptic foci in children using positron emission tomography“. In: *Epilepsia* 38.11 (Nov. 1997), S. 1198–1208.
- [55] M. Pondal-Sordo, D. Diosy, J. F. Tellez-Zenteno, R. Sahjpal und S. Wiebe. „Usefulness of intracranial EEG in the decision process for epilepsy surgery“. In: *Epilepsy Res.* 74.2-3 (Mai 2007), S. 176–182.
- [56] S. Francione, P. Vigliano, L. Tassi, F. Cardinale, R. Mai, G. Lo Russo und C. Munari. „Surgery for drug resistant partial epilepsy in children with focal cortical dysplasia: anatomical-clinical correlations and neurophysiological data in 10 patients“. In: *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 74.11 (Nov. 2003), S. 1493–1501.

- [57] H. Otsubo, P. A. Hwang, V. Jay, L. E. Becker, H. J. Hoffman, D. Gilday und S. Blaser. „Focal cortical dysplasia in children with localization-related epilepsy: EEG, MRI, and SPECT findings“. In: *Pediatr. Neurol.* 9.2 (1993), S. 101–107.

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Ich, Shen, Sophie Kaiyi, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Lokalisation von interiktalen epilepsietypischen Potentialen und Anfallsmustern bei läsionellen pädiatrischen Epilepsiepatienten.“

selbständig 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.

München, 05.05.2021

Sophie Kaiyi Shen

Ort, Datum

Sophie Kaiyi Shen

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Menschen bedanken, die mich auf dem langen Weg zur Promotion begleitet und unterstützt haben.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Prof. Ingo Borggräfe für die hervorragende Betreuung bei der Umsetzung der Arbeit und Publikation, die unermüdliche Unterstützung und Beantwortung meiner tausenden Fragen. Außerdem gilt mein besonderer Dank PD Dr. Jan Rémi für die Idee zu dieser Arbeit und die Vernetzung mit Ingo, ohne welche diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Gerne möchte ich mich auch bei der Haunerschen Kinderklinik, dem Klinikum Großhadern und allen Mitarbeitern bedanken, die bei der Erhebung der Daten involviert waren, welche mir im Rahmen der Studie freundlicherweise zur Verfügung gestellt wurden. Unter anderem möchte ich mich hierbei insbesondere bei M. Tacke, PD Gerstl, Prof. Peraud, PD Kunz, PD Vollmar und Prof. Noachtar bedanken, welche mit mir gemeinsam an der Veröffentlichung der Arbeit gearbeitet haben. Des weiteren gilt mein Dank dem Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie und P. Probst (MSc) für die fachmännische statistische Beratung.

Für die Durchsicht gilt besonders E. Zahnbrecher und I. Shen mein Dank. Eure Korrekturen und Verbesserungsvorschläge waren mir bei dieser Arbeit unerlässlich. Außerdem möchte ich mich bei meinen Freunden bedanken, die mich im Rahmen meines Studiums und der Arbeit mit gemeinsamen Arbeitstagen, Kaffeestunden und lieben Worten begleitet haben.

Nicht zuletzt möchte ich an dieser Stelle meinen Eltern danken: Ohne eure Geduld, Unterstützung und Motivation während des gesamten Studiums und der Arbeit an dieser Dissertation wäre ich niemals so weit gekommen. Danke, dass ihr immer an mich glaubt!