Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik – Großhadern
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. Th. Brandt

Die Bedeutung des interiktalen und iktalen EEG für die postoperative Anfallskontrolle bei Patienten mit mesialer Temporallappenepilepsie

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

Vorgelegt von
Ulrich Essmann

aus
Duisburg

Jahr
2007

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Priv. Doz. Dr. med. S. Noachtar
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. P. A. Winkler
Mitbetreuung durch den Promovierten Mitarbeiter:	Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr. C. Baumgartner, Universitätsklinik für Neurologie Wien
Dekan:	Prof. Dr. med. D. Reinhardt
Tag der mündlichen Prüfung:	6.12.2007

Inhaltsverzeichnis:

1.	**Einleitung……**	**5**
1.1.	Mesiale Temporallappenepilepsie……	5
1.1.1.	Definition und Ätiologie……...	5
1.1.2.	Krankheitsverlauf und klinische Anfallsformen……...	6
1.1.3.	Präoperative Epilepsiediagnostik……..	6
1.1.3.1.	Kontinuierliches Video-EEG-Monitoring..……..	7
1.1.3.2.	Strukturelle und funktionelle Bildgebung…….	8
1.1.3.3.	Invasive EEG-Ableitung……...	9
1.1.4.	Prognosefaktoren für die postoperative Anfallskontrolle……	9
1.1.4.1.	Die Bedeutung der mesialen temporalen Sklerose……	9
1.1.4.2.	Die Bedeutung des interiktalen EEG-Befundes……	10
1.1.4.3.	Der interiktale und iktale EEG-Befund……	11
1.1.4.4.	Die Bedeutung der Muster des iktalen EEG-Befundes……..…....	12
1.2.	Ziel dieser Untersuchung……..	13
2.	**Patienten…….**	**15**
2.1.	Auswahl der Patienten……..	15
2.2.	Patienten mit unitemporalen interiktalen Spitzen – unitemporale (UT) Gruppe..	16
2.3.	Patienten mit bitemporalen interiktalen Spitzen – bitemporale (BT) Gruppe…..	16
3.	**Methoden……**	**16**
3.1.	Ableitung des Oberflächen-EEG……...	16
3.1.1.	Analyse des interiktalen EEG……	17
3.1.2.	Analyse des iktalen EEG……...	17
3.1.2.1.	Anfallsbeginn im EEG……..	18
3.1.2.2.	Rhythmisches Muster zu Anfallsbeginn (FRP)…….	18
3.1.2.3.	Lokalisation des ersten rhythmischen Musters……	18
3.1.2.3.1.	Regional-temporale Lokalisation (RT/LT)……...	18
3.1.2.3.2.	Hemisphärische Lokalisation (RH/LH)……	19
3.1.2.3.3.	Bilateral betont links-/rechts-hemisphärische Lokalisation (BR/BL)……..	19
3.1.2.3.4.	Bilateral nicht lateralisierte Lokalisation (BNL)……...	19
3.1.2.3.5.	Extratemporale Lokalisation (ET)…….	19
3.1.2.3.6.	Lateralisation des Anfallsmusters…….	19
3.1.2.4.	Charakteristika des ersten rhythmischen Musters……	20
3.1.2.4.1.	Regular fast activity (RFA) und irregular fast activity (IFA)……..	20
3.1.2.4.2.	Slow activity (SA) und sustained slow activity (SSA)……..	20

3.1.2.4.3. Combined Activity (CA)……... 20
3.1.2.5. Im Anfallsverlauf auftretende spätere rhythmische Muster (LRP)……... 20
3.2. Epilepsiechirurgischer Eingriff…… 21
3.3. Klassifikation der postoperativen Anfallskontrolle……... 21
3.4. Statistische Methoden…… 21
4. Ergebnisse…… 22
4.1. Das erste rhythmische Muster (FRP)…… 22
4.1.1. Häufigkeit des ersten rhythmischen Musters…… 22
4.1.2. Lokalisation und Lateralisation des ersten rhythmischen Musters……... 22
4.1.3. Charakteristika des ersten rhythmischen Musters…… 23
4.2. Das spätere rhythmische Muster (LRP)…… 24
4.3. Lateralisation…… 24
4.3.1. Lateralisation der Anfälle…….. 24
4.3.2. Lateralisation der Patienten……... 25
4.4. Postoperative Anfallskontrolle…….. 25
4.4.1. Anfallskontrolle ohne Berücksichtigung des interiktalen EEG…… 25
4.4.2. Anfallskontrolle unter Berücksichtigung des iktalen und interiktalen EEG……. 26
5. Diskussion…… 28
5.1. Die Bedeutung des iktalen EEG für die postoperative Anfallskontrolle ohne Berücksichtigung des interiktalen EEG…… 28
5.1.1. Die Bedeutung der rhythmic fast activity (RFA)……. 28
5.1.2. Die Bedeutung der sustained slow activity (SSA)…… 28
5.1.3. Die Bedeutung der combined activity (CA)……. 29
5.2. Die Bedeutung des iktalen EEG für die postoperative Anfallskontrolle unter Berücksichtigung des interiktalen EEG…… 30
5.2.1. Die prognostische Relevanz der RFA bei Patienten der BT-Gruppe…… 31
5.2.2. Die prognostische Relevanz der SSA bei Patienten der BT-Gruppe…… 31
5.3. Die Bedeutung der kombinierten Auswertung von iktalem und interiktalem EEG in der präoperativen Epilepsiediagnostik……. 32
6. Zusammenfassung…… 33
7. Tabellen und Abbildungen…… 34
8. Literaturverzeichnis……... 43
9. Lebenslauf…… 50
10. Danksagung……... 51

1. Einleitung

Bei Patienten, die an dem Epilepsiesyndrom der mesialen Temporallappenepilepsie leiden, ist im Verlauf der Erkrankung eine ausschließlich medikamentöse Therapie häufig nicht ausreichend, um eine befriedigende Anfallskontrolle zu gewährleisten. Durch einen epilepsiechirurgischen Eingriff kann bei einer Vielzahl dieser Patienten Anfallsfreiheit bzw. eine lohnenswerte Reduktion der Anfallshäufigkeit erzielt werden.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Bedeutung des iktalen und interiktalen EEG in der präoperativen Epilepsiediagnostik bei Patienten mit mesialer Temporallappenepilepsie und insbesondere mit der Frage, welche diagnostischen und prognostischen Rückschlüsse sich aufgrund einer systematischen Auswertung des EEG-Befundes in Hinblick auf die postoperative Anfallskontrolle des Patienten erzielen lassen.

1.1. Mesiale Temporallappenepilepsie

1.1.1. Definition und Ätiologie

Die mesiale Temporallappenepilepsie ist ein häufiges Epilepsiesyndrom. Die internationale Liga gegen Epilepsie ordnet in ihrer Klassifikation die Temporallappenepilepsien den fokalen Epilepsien zu und unterteilt sie unter Berücksichtigung ihrer Ätiologie in idiopathische, symptomatische und kryptogenetische Temporallappenepilepsien. Das Syndrom der mesialen Temporallappenepilepsie ist hiernach ebenso wie die läsionellen Temporallappenepilepsien den symptomatischen Formen zuzuordnen (Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy 1989). Während letztere durch Tumoren, vaskuläre Malformationen oder durch kortikale Dysplasien bedingt sind, ist das pathologisch anatomische Substrat der mesialen Temporallappenepilepsie die sog. mesiale Temporallappensklerose, die histologisch durch einen selektiven Zelluntergang im Hilus, im CA1-, CA3- und CA4-Sektor des Hippokampus sowie durch ein Aussprossen von Moos-Fasern gekennzeichnet ist. Diese Veränderungen führen zu einem Zustand erhöhter Synchronisation und Erregbarkeit der Nervenzellen, der in spontanen, oft therapierefraktären Anfällen mündet (Engel Jr 1996, Engel Jr et al. 1997, Wiebe et al. 2001).

Anamnestisch lassen sich bei Patienten mit mesialer Temporallappenepilepsie gehäuft komplizierte Fieberkrämpfe in den ersten Lebensjahren eruieren. Hierbei ist es jedoch unklar, ob die Hippokampussklerose die Ursache oder die Folge der komplizierten Fieberkrämpfe ist (Holthausen 1994).

1.1.2. Krankheitsverlauf und klinische Anfallsformen

Nach den komplizierten Fieberkrämpfen in den ersten Lebensjahren kommt es meist zu einem anfallsfreien Intervall (sog. „latent period“), bevor in der 2. Hälfte der ersten Lebensdekade oder später unprovozierte, also nicht durch Fieber ausgelöste Anfälle auftreten. Während der Patient oft zunächst noch gut auf eine medikamentöse antiepileptische Therapie anspricht, die ihm oft eine befriedigende Anfallskontrolle bis hin zur Anfallsfreiheit gewährleisten kann (sog. „salient period“), ist der weitere Verlauf durch medikamentös therapieresistente Anfälle gekennzeichnet. So waren in einer neueren Untersuchung lediglich bei 3% der an Temporallappenepilepsie leidenden Patienten ein Jahr nach Beginn der Optimierung ihrer bereits bestehenden medikamentösen Therapie keine Anfälle aufgetreten (Wiebe et al. 2001). Insgesamt spricht dieser Krankheitsverlauf für eine progressive Natur der mesialen Temporallappenepilepsie.

Die mesiale Temporallappenepilepsie äußert sich klinisch durch Auren (90% der Patienten), automotorische Anfälle sowie durch sekundär generalisierte motorische Anfälle bei 60% der Patienten (Kotagal 1997, Noachtar et al. 1998). Die meist epigastrischen oder psychischen Auren können isoliert auftreten oder in automotorische Anfälle übergehen (Henkel et al. 2002).

Ein solcher - durchschnittlich 1-2 Minuten dauernder (Wieser, Engel Jr et al. 1993) - automotorischer Anfall ist zu Beginn durch eine Bewusstseinsstörung im Sinne eines Innehaltens, eines regungslos vor sich her Starrens und durch eine fehlende Reaktion auf Ansprache gekennzeichnet. Im weiteren Anfallsverlauf kann es zu motorischen Entäußerungen wie oralen Automatismen, Hand- und Beinautomatismen oder dystonen Halteschablonen kommen (Wieser 1983, Engel Jr et al. 1997). Postiktal besteht zumeist eine länger dauernde Verwirrtheit. Eine Bewusstseinsstörung fehlt jedoch bei einem Anfallsursprung in der nicht sprachdominanten Hemisphäre (Ebner et al. 1995).

1.1.3. Präoperative Epilepsiediagnostik

Der Anteil der Patienten mit mesialer Temporallappenepilepsie, bei denen sich die Erkrankung im Verlauf als medikamentös therapieresistent erweist, wurde in verschiedenen Studien mit ca. 30-50% angegeben (Wieser, Engel Jr et al. 1993, Engel Jr 1996, Engel Jr et al. 1997). In einer randomisierten Kontrollstudie zum Vergleich der Wirksamkeit des epilepsiechirurgischen Eingriffs gegenüber einer optimierten medikamentösen Behandlung waren jedoch innerhalb eines Jahres nach Beginn der Optimierung einer bereits bestehenden medikamentösen Therapie lediglich 3% der nicht operierten Patienten anfallsfrei geblieben (Wiebe et al. 2001). Eine befriedigende Anfallskontrolle ohne Nebenwirkungen bzw. mit

akzeptablen Nebenwirkungen trotz adäquater Therapieversuche kann somit nicht erreicht werden (Bourgeois 1992). In diesen Fällen kann eine chirurgische Intervention in Erwägung gezogen werden (Wiebe et al. 2001).

Grundsätzlich wird die mesiale Temporallappenepilepsie als ein chirurgisch gut behandelbares Epilepsiesyndrom angesehen. Ziel eines epilepsiechirurgischen Eingriffs ist hierbei das Erreichen von Anfallsfreiheit durch die Resektion des epileptogenen Gewebes und damit der Beseitigung der Anfallsursache bei gleichzeitiger Vermeidung von operationsbedingten neurologischen oder neuropsychologischen Ausfallserscheinungen (Engel Jr 1996, European Federation of Neurological Societies Task Force 2000). Dieses Ziel kann bei Patienten mit mesialer Temporallappenepilepsie in bis zu 70-80% der Fälle erreicht werden (Engel Jr et al. 1993).

Hierzu ist es jedoch notwendig, die Hirnregion, von der die Anfälle ihren Ausgang nehmen und deren Entfernung notwendig ist, um Anfallsfreiheit zu erzielen, genau einzugrenzen.

Dies geschieht in der Zusammenschau der Befunde, die im Rahmen der präoperativen Epilepsiediagnostik in einer nicht-invasiven (Phase I) und ggf. in einer invasiven Abklärung (Phase II) erhoben werden (Lüders 1992, Engel Jr 1993).

1.1.3.1. Kontinuierliches Video-EEG-Monitoring

Dem kontinuierlichen Video-EEG-Monitoring kommt in der nicht-invasiven Abklärung (Phase I) eine entscheidende Bedeutung zu. Während der durchschnittlich 5-10 Tage dauernden stationären Überwachung erfolgt eine ununterbrochene Oberflächen-EEG Ableitung und Videoüberwachung des Patienten. Eine bereits bestehende antiepileptische medikamentöse Therapie wird typischerweise reduziert, um die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen, Anfälle aufzeichnen zu können. Hierdurch ist es möglich, im Überwachungszeitaum möglichst mehrere Anfälle des Patienten und somit ein mögliches Vorkommen verschiedener Anfallstypen zu dokumentieren.

Um anhand der klinischen Anfallssymptomatologie lokalisatorische Anhaltspunkte bezüglich der Anfallsursprungszone zu erhalten, ist neben der Videoaufzeichnung eine systematische intra- und postiktale standardisierte Testung des Patienten durch medizinisch geschultes Personal notwendig. Die im zeitlichen Zusammenhang mit dem Anfall dokumentierten neurologischen und kognitiven Symptome können anschließend mit dem iktalen EEG-Befund korreliert werden.

Das interiktal aufgezeichnete EEG wird hinsichtlich möglicher unspezifischer Veränderungen (regionale oder generalisierte Verlangsamungen) sowie hinsichtlich interiktaler epileptiformen Veränderungen (interiktale Spitzen bzw. Spikes) ausgewertet (Quesney et al.

1993, Wieser und Williamson 1993, Baumgartner et al. 1997, Binnie et al. 1997, Baumgartner et al. 1998).

1.1.3.2. Strukturelle und funktionelle Bildgebung

Das strukturelle Substrat der mesialen Temporallappenepilepsie ist die mesiale Temporallappensklerose. Während sich diese durch eine routinemäßig durchgeführte Magnetresonanztomographie (MRT) vielfach nicht nachweisen lässt (Von Oertzen et al. 2002), ist ein positiver Befund dagegen häufig mit Hilfe spezieller MRT-Techniken zu erzielen (T1- und T2-gewichtete Sequenzen mit axialer und koronarer Schnittführung in möglichst geringer Schichtdicke, Inversion Recovery [IR]-Sequenzen zur besseren Differenzierung zwischen weißer und grauer Substanz sowie FLAIR [Fluid Attenuated Inversion Recovery]-Sequenzen zur Kontrasterhöhung zwischen Liquor und möglichen Läsionen). Hierdurch gelingt der Nachweis der strukturellen Veränderung im Bereich des Hippokampus – Atrophie und/oder Sklerose. (Shorvon 1994, Cascino 1997).

Im Zuge der mesialen Temporallappenepilepsie auftretende regionale funktionelle Defizite des Gehirns lassen sich mit Hilfe der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und der Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie (SPECT) nachweisen. Diese beiden Methoden können zur korrekten Lateralisation der epileptogenen Zone beitragen.

Die interiktal durchgeführte PET misst den regionalen Glucosestoffwechsel, der im Bereich des erkrankten Temporallappens reduziert ist. Die Sensitivität der PET liegt bei der mesialen Temporallappenepilepsie bei 80-100% (Engel Jr, Brown et al. 1982, Engel Jr, Kuhl, Phelps und Crandall 1982, Engel Jr, Kuhl, Phelps und Mazziotta 1982, Theodore et al. 1983).

Die SPECT lässt sich zusätzlich während eines epileptischen Anfalls einsetzen. Der hierbei iktal injizierte radioaktive Tracer (Tc-HMPAO oder ECD) wird im Bereich der Anfallsursprungszone auf Grund des dort gesteigerten regionalen zerebralen Blutflusses vermehrt gespeichert. Die spezielle Kinetik der beiden genannten Substanzen ermöglicht eine „Fixierung“ dieses Zustands, so dass die SPECT-Aufnahme nach Ende des Anfalls in einem Intervall von 2 Stunden durchgeführt werden kann und auch dann noch den regionalen zerebralen Blutfluss während des Anfalls wiedergibt. (Berkovic et al. 1993, Duncan et al. 1993, Podreka et al. 1993, Spencer 1994). Eine korrekte Lateralisation mit der iktalen SPECT gelingt bei Temporallappenepilepsien in ca. 90% der Fälle. Die Sensitivität der postiktalen (ca. 70%) und der interiktalen SPECT (ca. 40%) ist im Vergleich deutlich geringer (Newton et al. 1995). Durch eine Subtraktion der Signale aus iktaler- und interiktaler SPECT und einer anschließenden Überlagerung mit dem MRT-Befund (SISCOM-Technik) kann eine weitere Verbesserung der Diagnostik erzielt werden (O'Brien et al. 1998, Cascino et al. 2004).

1.1.3.3. Invasive EEG-Ableitung

Sind die während der nicht invasiven Phase (Phase I) erhobenen Befunde bezüglich einer Lokalisation der Anfallsursprungszone unzureichend oder widersprüchlich, kann in der invasiven Phase (Phase II) durch die Verwendung von intrakraniellen Elektroden eine genauere Eingrenzung der Anfallsursprungszone versucht werden, sofern die nicht-invasiven Daten eine durch invasive Elektroden prüfbare Hypothese auf die epileptogene Zone zulassen und die Risiken invasiver Diagnostik vertretbar wären (Noachtar 2003).

Zur Anwendung können bei der Temporallappenepilepsie Foramen-ovale Elektroden, stereotaktisch implantierte Tiefenelektroden sowie subdurale Streifen und/oder Plattenelektroden kommen.

1.1.4. Prognosefaktoren für die postoperative Anfallskontrolle

Die Kenntnis von präoperativen Prognosefaktoren ist für eine möglichst genaue Aussage über den zu erwartenden Erfolg eines epilepsiechirurgischen Eingriffs notwendig. Der folgende Abschnitt konzentriert sich auf die Bedeutung der präoperativen Befunde der strukturellen Bildgebung (MRT) sowie des interiktalen und iktalen EEG. Prognosefaktoren, die sich anhand der Anamnese des Patienten ergeben wie das Auftreten von Fieberkrämpfen, das Vorkommen von generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, die Dauer der Epilepsie sowie das Alter zum Zeitpunkt der Operation sollen an dieser Stelle nur kurz erwähnt werden.

1.1.4.1. Die Bedeutung der mesialen temporalen Sklerose

Wie bereits im Abschnitt 1.1.1. erwähnt ist das pathologisch anatomische Substrat der mesialen Temporallappenepilepsie häufig eine mesiale Temporallappensklerose, die im Bereich des Hippokampus und der Amygdala mit einer Atrophie und/oder Sklerose in der MRT korreliert (Cascino et al. 1991).

Jack et al. zeigten, dass eine befriedigende postoperative Anfallskontrolle am ehesten dann zu erzielen war, wenn eine – im Vergleich zur Gegenseite – deutlich ausgeprägte einseitige Atrophie der mesialen Temporalregion mit Hilfe der präoperativ durchgeführten MRT-Volumetrie nachgewiesen werden konnte. 97% der Patienten mit der Kombination eines ipsilateral zur atrophischen (und später operierten) Seite lateralisierten iktalen EEG-Befund hatten in dieser Studie ein „zufriedenstellendes“ postoperatives Ergebnis (Jack et al. 1992).

Garcia et. al. untersuchten 1994 in einer prospektiven Studie die präoperativen MRT-Befunde von 51 Patienten mit konsekutiv durchgeführter temporaler Lobektomie in Hinblick auf eine

qualitativ vorliegende Hippokampusatrophie oder eine hippokampale Signalanhebung. Auch ohne das Hinzuziehen der Volumetrie waren in dieser Untersuchung - nach ausschließlich visueller Befundung des MRT - Patienten, deren Veränderung ipsilateral zur operierten Seite zu finden waren, postoperativ zu 96% anfallsfrei. Anfallsfreiheit bei Patienten mit einem normalen MRT-Befund konnte lediglich in 50% der Fälle erzielt werden (Garcia et al. 1994).
Wie bereits im Abschnitt 1.1.3.2. erwähnt ist für eine erfolgreiche Identifikation der mesialen temporalen Sklerose grundsätzlich der Einsatz spezieller MRT-Techniken erforderlich (Von Oertzen et al. 2002).

1.1.4.2. Die Bedeutung des interiktalen EEG-Befundes

Der prognostische Wert der Lateralisation und Lokalisation der im interiktalen EEG aufgezeichneten Spitzen (Spikes) und scharfen Wellen (Sharp Waves) wurde in verschiedenen Studien untersucht (Walczak et al. 1990, Chung et al. 1991, Gilliam et al. 1997, Radhakrishnan et al. 1998, Schulz et al. 2000).
In einer Langzeit-Follow-Up Studie (Walczak et al. 1990) bei an komplex-fokalen Anfällen leidenden Patienten waren bis zu 78% nach vorderer Temporallappenresektion anfallsfrei, wenn mindestens 95% aller interiktalen Spitzen regional über dem operierten Temporallappen aufgetreten waren. Bei Patienten, bei denen mehr als 5% der aufgezeichneten interiktalen Spikes außerhalb des Operationsgebietes lagen, konnte hingegen in lediglich 36-61% der Fälle eine „signifikante Reduzierung“ der Anfallshäufigkeit erzielt werden.
Zu einem vergleichbaren Ergebnis kamen Chung et al. In ihrer Studie zeigte sich eine signifikante positive Korrelation zwischen dem Grad der Lateralisation der interiktalen Spitzen und der positiven postoperativen Anfallskontrolle (Anfallsfreiheit oder weniger als 10 Anfälle im zweiten postoperativen Jahr). Bei 92% der Patienten, bei denen mindestens 90% aller interiktalen epileptiformen Veränderungen ipsilateral zur Seite des chirurgischen Eingriffs auftraten, konnte ein positives Operationsergebnis im Hinblick auf das Auftreten postinterventioneller Anfälle erzielt werden. Im Vergleich dazu war eine befriedigende postoperative Anfallskontrolle bei Patienten mit einem Lateralisationsgrad der interiktalen Spikes von <90% in dieser Studie lediglich in 50% der Fälle zu beobachten (Chung et al. 1991).

Die positive prognostische Bedeutung für die postoperative Anfallskontrolle beim kombinierten Vorliegen von unitemporalen interiktalen epileptiformen Veränderungen und einer ipsilateralen Hippokampusatrophie im MRT wurde in zwei weiteren Studien dokumentiert (Gilliam et al. 1997, Radhakrishnan et al. 1998):

In einer multivarianten Studie bei Patienten, die einer anterioren Temporallappenresektion unterzogen worden waren, konnten Radhakrishnan et al. zeigen, dass bei 94% ihrer Patienten eine befriedigende postoperative Anfallskontrolle zu erzielen war, wenn sowohl alle interiktalen Spitzen als auch eine Hippokampusatrophie ipsilateral zum operierten Temporallappen vorlagen. Hingegen konnte lediglich bei 60% der Patienten eine befriedigende postoperative Anfallskontrolle erreicht werden, wenn ausschließlich eine Hippokampusatrophie im MRT vorlag, die interiktalen epileptiformen Veränderungen aber nicht vollständig konkordant dazu waren (Radhakrishnan et al. 1998).

Auch Gilliam et al. betonten in ihrer Untersuchung die Bedeutung von lateralisierten und konkordanten MRT- und interiktalen EEG-Befunden. 77% ihrer Patienten mit mesialer Temporallappenepilepsie mit dieser Kombination wurden postoperativ anfallsfrei (Gilliam et al. 1997).

1.1.4.3. Der interiktale und iktale EEG-Befund

In der präoperativen Epilepsie-Diagnostik spielt die kombinierte Betrachtung der iktalen und interiktalen EEG-Befunde zur Bestimmung der voraussichtlichen postoperativen Anfallskontrolle eine entscheidende Rolle.

Steinhoff et al. untersuchten die präoperativen EEG-Befunde von 36 Patienten mit Temporallappenepilepsie, die nach erfolgter vorderer Temporallappenresektion anfallsfrei wurden und bei denen somit die Anfallsursprungszone als sicher belegt gelten konnte (Steinhoff et al. 1995). Die Studie unterschied hierbei zwischen Patienten mit interiktalen Spitzen, die ausschließlich ipsilateral zur operierten Seite auftraten (unitemporal) und Patienten mit interiktalen Spitzen, die zu 20% und mehr auch auf der Gegenseite zu finden waren (bitemporal). Bei Patienten mit unitemporalen Spitzen war eine Lateralisation durch das iktale Anfallsmuster signifikant häufiger möglich (in 90% durch das EEG-Muster zu Beginn des Anfalls und in 96% durch ein im Verlauf des Anfalls lateralisierendes Muster) als bei Patienten mit bitemporalen Spitzen (in 75% durch das EEG-Muster zu Beginn des Anfalls und in 78% durch ein im Verlauf des Anfalls lateralisierendes Muster). Eine korrekte Lokalisation der Anfallsursprungszone war zudem bei Patienten mit unitemporalen interiktalen epileptiformen Veränderungen signifikant häufiger mit der operierten Seite konkordant (98% zu Anfallsbeginn, 100% im weiteren Anfallsverlauf) als bei Patienten mit

bitemporalen interiktalen Spikes (64% zu Anfallsbeginn, 77% im weiteren Anfallsverlauf) (Steinhoff et al. 1995).

Schulz et al. zeigten, dass bei Patienten mit mesialer Temporallappenepilepsie dann eine bessere postoperative Anfallskontrolle zu erzielen war, wenn sowohl das iktale Anfallsmuster im Verlauf des Anfalls regional auf einen Temporallappen begrenzt blieb, als auch ausschließlich ipsilaterale unitemporale interiktale Spikes vorlagen. Zwar wurden beide EEG-Kriterien als voneinander unabhängige Prognosefaktoren identifiziert und bereits das Vorhandensein zumindest einer der beiden EEG-Veränderungen mit einer günstigeren Prognose in Verbindung gebracht (73,7% der Patienten waren postoperativ anfallsfrei, wenn ausschließlich unitemporale interiktale Spitzen vorlagen oder lateralisierte iktale EEG-Muster vorhanden waren; gegenüber nur 33,3% Anfallsfreiheit beim Fehlen beider Charakteristika), eine maximale postoperative Anfallsfreiheit von 88,9% wurde jedoch erst dann erzielt, wenn beide EEG-Kriterien erfüllt waren (Schulz et al. 2000).

1.1.4.4. Die Bedeutung der Muster des iktalen EEG-Befundes

Untersuchungen über die Bedeutung der Charakteristika des nicht-invasiven iktalen EEG als präoperativer Prognosefaktor liegen von mehreren Autoren vor.

Ein Anfallsmuster über dem ipsilateralen Temporallappen mit einer rhythmischen Thetatätigkeit mit einer Frequenz von ≥ 5 Hz wurde hierbei als charakteristisches Muster der mesialen Temporallappenepilepsie angesehen (Risinger et al. 1989, Steinhoff et al. 1995, Ebersole et al. 1996, Foldvary et al. 2001).

So beschrieben Risinger et al., dass das Auftreten eines solchen Anfallsmusters zu Anfallsbeginn oder innerhalb der ersten 30 Sekunden nach Anfallsbeginn in 82% der untersuchten Patienten die mit Tiefenelektroden bestimmte Anfallsursprungszone vorhersagen konnte. Ein Anfallmuster mit einer Frequenz von ausschließlich kleiner 5-Hz- hatte dagegen keinen lokalisatorischen Wert (Risinger et al. 1989).

Auch in der unter 1.1.4.3. bereits vorgestellten Untersuchung von Steinhoff et al. zeigte sich eine rhythmische Theta- oder Alpha-Aktivität bei bis zu 92% der untersuchten Anfälle von postoperativ anfallsfreien Patienten (Steinhoff et al. 1995).

Eine detaillierte Analyse der EEG-Anfallsmuster bei Patienten mit komplex-fokalen Anfällen aus den mesialen bzw. neokortikalen Anteilen des Temporallappens wurde 1996 von Ebersole und Pacia vorgestellt. In ihrer drei Haupttypen umfassenden Kategorisierung der frühen Anfallsmuster im Oberflächen-EEG war ein regionales Anfallsmuster mit einer regulären, 5-

bis 9-Hz Aktivität, das mindestens 5 Sekunden andauerte (Typ 1) in 86% der Fälle mit einem durch von Tiefenelektroden dokumentierten Anfallsursprung im Hippokampus assoziiert. Zudem hatten Patienten mit diesem Anfallsmuster häufig eine ipsilaterale Hippokampusatrophie im MRT. Ein anhaltendes Anfallsmuster mit einer eher irregulären 2-5-Hz Aktivität (Typ 2A) bzw. ein derartiges Muster, das von einem Muster des Typ 1 gefolgt wurde (Typ 2B), wurde in dieser Studie als charakteristisch für eine neokortikale Anfallsursprungszone angesehen. Die Autoren schlossen daher, dass ein frühes regional temporales, rhythmisches Anfallsmuster mit einer Frequenz von >= 5-Hz ein Indikator für eine mesiale Temporallappenepilepsie ist. Im Gegensatz dazu war ein Anfallsmuster mit einer Frequenz von <5-Hz, mit einem neokortikalen Anfallsursprung assoziiert, selbst wenn dieses Anfallsmuster im weiteren Anfallsverlauf in eine schnellere Aktivität überging (Typ 2B) (Ebersole und Pacia. 1996).

Im Gegensatz hierzu beschrieben Kanemoto et al. in ihrer Untersuchung an 81 Anfällen von 25 Patienten mit einer Hippokampusatrophie und nachgewiesener mesialer Temporallappenepilepsie bei postoperativer Anfallsfreiheit ein Anfallsmuster mit einer Frequenz von < 5 Hz, das sich in eine Aktivität von > 5 Hz entwickelte als das häufigste Muster zu Beginn der untersuchten Anfälle. Ein lateralisiertes, kombiniertes Muster dieser Art konnte in 97% der Fälle – also genauso häufig wie eines anhaltendes Muster mit einer Frequenz von ausschließliche >= 5-Hz - die Seite der erfolgreich durchgeführten vorderen Temporallappenresektion vorhersagen (Kanemoto et al. 1997).

Foldvary et al. untersuchten die iktalen EEG-Befunde von Patienten mit fokaler Epilepsie und nachgewiesenen Anfallsursprungszonen im mesialen oder neokortikalen Temporallappen, im mesialen bzw. dorsolateralen Frontallappen sowie im Parietal- und Occipitallappen. Alle Patienten waren nach einem epilepsiechirurgischen Eingriff anfallsfrei. Bei der Gruppe der Patienten mit mesialer Temporallappenepilepsie zeigte sich in dieser Studie in 76% der Fälle zu Anfallsbeginn eine regionale Theta-Deltatätigkeit über dem betroffenen Temporallappen. Umgekehrt schloss das Auftreten einer rhythmischen temporal lokalisierten Theta-Aktivität zu Anfallsbeginn eine extratemporale Anfallsursprungszone aus (Foldvary et al. 2001).

1.2. Ziel dieser Untersuchung

Die Bedeutung verschiedener iktaler EEG-Muster für die Prognose nach einem epilepsiechirurgischen Eingriff bei mesialer Temporallappenepilepsie wurden in der Vergangenheit mehrfach untersucht (s. 1.1.4.4.). Unseres Wissens nach gibt es jedoch keine Studie, die

explizit die Aussagekraft bestimmter iktaler EEG-Muster für die postoperative Prognose getrennt für Patienten mit unitemporalen versus bitemporalen interiktalen epileptiformen EEG-Veränderungen untersuchte. Weiterhin wurde in den meisten Studien lediglich eine Korrelation zwischen Anfallsmuster und einer guten postoperativen Anfallskontrolle durchgeführt, während eine Korrelation bestimmter Anfallsmuster mit einem schlechten postoperativen Ergebnis bisher nicht untersucht wurde.
Es wurden deshalb die folgenden Fragestellungen untersucht:

a) Welche iktalen EEG-Muster sind bei Patienten mit mesialer Temporallappenepilepsie mit einer befriedigenden oder unzureichenden postoperativen Anfallskontrolle assoziiert?

b) Wie unterscheiden sich die iktalen EEG-Muster und die postoperative Anfallskontrolle bei Patienten mit unitemporalen und bitemporalen interiktalen epileptiformen EEG-Veränderungen?

c) Existieren bestimmte iktale EEG-Muster bei (I) bitemporalen interiktalen Spikes, die dennoch mit einer guten postoperativen Anfallskontrolle verknüpft sind oder (II) bei Patienten mit unitemporalen interiktalen Spikes, die eine eher ungünstige postoperative Prognose vorhersagen?

2. Patienten

2.1. Auswahl der Patienten

Eingeschlossen in die Untersuchung wurden Patienten, bei denen zwischen 1993 und 1998 an der Epilepsie-Monitoring-Einheit der Universitätsklinik für Neurologie Wien eine prächirurgische Epilepsiediagnostik durchgeführt worden war und bei denen anschließend in der Universitätsklinik für Neurochirurgie Wien ein epilepsiechirurgischer Eingriff vorgenommen wurde. Folgende Einschlusskriterien mussten dabei erfüllt sein:

a) Auf Grund der Anamnese, der klinischen Anfallssemiologie, der interiktalen und iktalen EEG-Veränderungen sowie auf Grund einer in der hochauflösenden Magnetresonanz-Tomographie (1.5 Tesla Philips Gyroscan ACS-NT, Philips Medical Systems, Niederlande) verifizierten unilateralen Hippokampusatrophie, wurde die Diagnose einer medikamentös therapieresistenten mesialen Temporallappenepilepsie gestellt.

b) Vorhandensein mindestens eines zur Auswertung geeigneten iktalen EEG, das während eines automotorischen oder dialeptischen Anfalls mit oder ohne Entwicklung in einen generalisierten motorischen Anfall aufgezeichnet wurde.

c) Durchführung eines epilepsiechirurgischen Eingriffs im Sinne einer selektiven Amygdalohippokampektomie oder einer anterio-mesialen Temporallappenresektion.

d) Verifizierung der Diagnose durch Nachweis einer mesialen Temporallappensklerose in der histologischen Untersuchung des Resektates.

e) Beurteilung der postoperativen Anfallskontrolle durch regelmäßige Follow-up Visiten bei einem angestrebten postoperativen Beobachtungszeitraum von zwei Jahren.

Diese Einschlusskriterien wurden von 47 Patienten erfüllt. Bei den 22 Frauen und 25 Männern im Alter zwischen 20 und 53 Jahren (mittleres Alter 37 Jahre) konnten insgesamt 181 iktale EEG ausgewertet werden.
Anhand des interiktalen EEG-Befundes erfolgte eine Unterteilung der Patienten in die folgenden beiden Gruppen.

2.2. Patienten mit unitemporalen interiktalen Spitzen - unitemporale Gruppe (UT-Gruppe):
Dieser Gruppe wurden alle diejenigen Patienten zugeordnet, bei denen mehr als 90% der während des prolongierten Video-EEG-Monitorings aufgezeichneten interiktalen Spitzen ipsilateral zum später resezierten Temporallappen gelegen waren. Die Auswertung des interiktalen EEG wird in Abschnitt 3.1.3 beschrieben.

2.3. Patienten mit bitemporalen interiktalen Spitzen – bitemporale Gruppe (BT-Gruppe):
Die Zuordnung eines Patienten in diese Gruppe erfolgte dann, wenn weniger als 90% aller interiktal aufgezeichneten Spikes über dem später resezierten Temporallappen beobachtet werden konnten.

3. Methoden

3.1. Ableitung des Oberflächen-EEG

Zur Dokumentation der interiktalen und iktalen EEG-Veränderungen erfolgte bei allen Patienten ein Video-EEG-Monitoring mit kontinuierlicher EEG-Ableitung über 24 Stunden täglich. Die durchschnittliche Dauer des Video-EEG-Monitoring pro Patient betrug zwischen 4-14 Tage (durchschnittlich 5 Tage).

Die Ableitung erfolgte von Gold-Disk-Elektroden die entsprechend dem erweiterten Internationalen 10-20-System mit zusätzlichen Temporalelektroden platziert wurden und von beidseitig platzierten Sphenoidalelektroden (Sharbrough et al. 1991, Klem et al. 1999). Die Platzierung der Sphenoidalelektroden erfolgte beidseits über die Incisura zygomatica in eine Tiefe von 4-5 cm und ermöglichte so eine genauere Erfassung epileptischer Aktivität aus basalen Strukturen des Temporallappens (Morris et al. 1986).

Die Datenerfassung, die digitale Speicherung und Analyse wurde mit Hilfe eines kommerziell erhältlichen Video-EEG-Monitoring-Systems (Pegasus Monitioring System, EMS, Kornneuburg, Österreich) durchgeführt (Abtastrate 200 Hz, Auflösung 12 Bit), das die Reformatierung der aufgezeichneten EEG-Daten in beliebiger Montage erlaubte (Lindinger et al. 1994).

3.1.1. Analyse des interiktalen EEG

Das interiktale EEG wurde routinemäßig in Hinblick auf die Häufigkeit und Lokalisation interiktaler epileptiformer Potentiale (interiktale Spitzen; Synonym: interiktale Spikes) analysiert. Hierzu wurden über die unterschiedlichen Abschnitte des Schlaf-Wachrhythmus mindestens 5 Minuten artefaktfreies EEG pro Stunde ausgewählt und visuell analysiert.

Bei einer durchschnittlichen Dauer des EEG-Monitoring von 5 Tagen wurde somit ein 10-stündiger (5 min x 24 h x 5 Tage = 10 h) EEG-Abschnitt pro Patient ausgewertet. Um den Einfluss von periiktalen EEG-Veränderungen auf die interiktale Spike-Verteilung zu vermeiden, wurden EEG-Abschnitte eine Stunde prä- und postiktal von der Analyse ausgeschlossen.

Patienten, bei denen mehr als 90% der interiktalen Spikes über den temporalen Elektroden (FT7-10, T7-10, SP1-2) ipsilateral zum später resezierten Temporallappen lokalisiert waren, wurden als unitemporale Gruppe (UT-Gruppe) klassifiziert. Patienten, bei denen weniger als 90% der interiktalen Spitzen über dem später resezierten Temporallappen registriert werden konnten, wurden der bitemporalen Gruppe (BT-Gruppe) zugeordnet.

3.1.2. Analyse des iktalen EEG

Untersucht wurden zunächst 197 aufgezeichnete EEG-Anfallsmuster von 49 Patienten. Bei allen Anfällen erfolgte die visuelle Beurteilung in einer longitudinalen bipolaren Montage (Fp1-F7, F7-SP1, SP1-T7, T7-P7, P7-O1, Fp2-F8, F8-SP2, SP2-T8, T8-P8, P8-O2, SP1-SP2, TP9-TP10, Fp1-F3, F3-C3, C3-P3, Fp2-F4, F4-C4, C4-P4) und in der Referenzableitung gegen die Elektrode Pz. Pz wurde als gemeinsame Referenz gewählt, da diese Elektrode durch Artefakte während der Anfälle relativ wenig beeinflusst wird.

Nach analoger Filterung der Daten mit einem Bandpassfilter von 1-70 Hz, erfolgte bei starker Muskel- und Bewegungsartefaktüberlagerung eine zusätzliche digitale Hochfrequenzfilterung (16 Hz).

Iktale EEG-Veränderungen ohne klinisches Korrelat – subklinische Anfälle (3 Ereignisse) und isolierte Auren (2 Ereignisse) wurden ebenso von der Analyse ausgeschlossen wie Anfallsmuster, die durch massive Artefaktüberlagerung nicht beurteilbar waren (7 Anfälle). Zudem wurden 4 Anfälle, bei denen keine Sphenoidalelektroden vorhanden waren, ausgeschlossen. Zwei der 49 Patienten wurden von der weiteren Datenanalyse ausgeschlossen, da in einem Fall alle iktalen EEG-Aufzeichnungen durch starke Artefaktüberlagerungen nicht zu urteilen waren und bei dem zweiten Patienten alle Anfälle ohne Sphenoidalelektroden aufgezeichnet worden waren.

Somit verblieben insgesamt 181 EEG-Anfallsmuster von 47 Patienten zur weiteren visuellen Analyse.
Jeder dieser Anfälle wurde hierbei nach der in Abbildung 1 dargestellten systematischen Vorgehensweise bezüglich seines Musters, Lokalisation bzw. Lateralisation im zeitlichen Verlauf untersucht.

3.1.2.1. Anfallsbeginn im EEG

Die Analyse jedes Anfalls begann mit der Bestimmung des Anfallsbeginns im EEG, der als der Zeitpunkt definiert wurde, an dem eine erste anhaltende EEG-Anfallsaktivität zu sehen war, die sich eindeutig von der vorbestehenden Hintergrundaktivität abgrenzen ließ und mindestens für 10 Sekunden andauerte.

3.1.2.2. Rhythmisches Muster zu Anfallsbeginn

Als nächster Schritt erfolgte das Aufsuchen des ersten rhythmischen oder semirhythmischen (ein Muster mit konstanter Frequenz, aber Unregelmäßigkeiten der Periodenlänge) EEG-Anfallsmusters (First Rhythmic Pattern, FRP) mit einer Mindestdauer von 5 Sekunden. Je nach Zeitpunkt des Auftretens eines solchen Musters wurde unterschieden zwischen einem sofort bei Anfallsbeginn vorliegendem initialen FRP (initial FRP), einem verzögert – während der ersten 10 Sekunden - auftretenden FRP (intermediate FRP) und einem verspäteten FRP (delayed FRP), welches 10 oder mehr Sekunden nach Anfallsbeginn im EEG nachzuweisen war.

3.1.2.3. Lokalisation des ersten rhythmischen Musters

Basierend auf einer Einteilung von Pataraia et al. (Pataraia et al. 1998) erfolgte die Benennung der genauen Lokalisation des FRP nach folgender Definition:

3.1.2.3.1 Regional temporale Lokalisation (LT / RT)

Ein Anfallsmuster wurde als regional links-temporal (LT) oder rechts-temporal (RT) bezeichnet, wenn das Amplitudenverhältnis zwischen der temporalen und parasaggitalen Reihe in der bipolaren Längsableitung größer als 2:1 war und zusätzlich ein Amplitudenverhältnis von größer als 2:1 zwischen beiden Hemisphären in der Referenzableitung gegen die Pz-Elektrode vorlag. Der Begriff „regional“ stellt die höchste Lokalisationsstufe in dieser Untersuchung da.

3.1.2.3.2 Hemisphärische Lokalisation (LH / RH)

Ein Anfallsmuster wurde als links-hemisphärisch (LH) bzw. rechts-hemisphärisch (RH) lokalisiertes Anfallsmuster definiert, wenn das Amplitudenverhältnis zwischen der temporalen und parasaggitalen Reihe in der bipolaren Längsableitung kleiner als 2:1 war und gleichzeitig ein Amplitudenverhältnis von größer als 2:1 zwischen beiden Hemisphären in der Referenzableitung gegen die Elektrode Pz vorlag.

3.1.2.3.3 Bilateral betont links-/rechts-hemisphärische Lokalisation (BR/BL)

Diese Lokalisationsbeschreibung wurde für Anfallsmuster gewählt, bei denen eine Amplitudendifferenz zwischen beiden Hemisphären in der bipolaren Längsableitung- und/oder Referenzableitung gegen Pz vorlag, gleichzeitig jedoch ein Amplitudenverhältnis von kleiner 2:1 zwischen beiden Hemisphären in der Referenzableitung vorhanden war.

3.1.2.3.4 Bilateral nicht lateralisiert (BNL)

Als bilateral nicht lateralisiert wurden Anfallsmuster bezeichnet, die sowohl in der bipolaren Längsableitung als auch in der Referenzableitung keine Seitendifferenz bezüglich der Ampiltudenauslenkung aufwiesen.

3.1.2.3.5 Extratemporale Lokalisation (ET)

Diese Lokalisationsbeschreibung wurde für EEG-Anfallsmuster mit einem Maximum an einer extratemporal gelegenen Elektrode gewählt.

3.1.2.3.6 Lateralisation des Anfallsmusters

Von den o.a. Lokalisationen wurden lediglich RT/LT- und LH/RH-Muster als „lateralisiert“ klassifiziert. Beide bilateralen Muster als auch die extra-temporale Lokalisation wurden als „nicht lateralisiert“ eingeordnet.

Ein EEG-Anfallsmuster (entweder während des ersten rhythmischen Musters [FRP] oder während eines späteren rhythmischen Musters [LRP, s.u.]) wurde dann als korrekt lateralisiert gewertet, wenn die EEG-Lateralisation mit der Seite des späteren epilepsiechirurgischen Eingriffs übereinstimmte. Diese Seite entsprach in allen Fällen der Seite mit einer Hippokampusatrophie im MRT.

Im Falle des Auftretens eines Wechsels der Lateralisation, bei dem ein lateralisiertes Anfallsmuster im Verlauf des Anfalls in ein kontralateral lateralisiertes EEG-Muster überging, wurde der Anfall derjenigen Hemisphäre zugeordnet, über der das erste lateralisierte Muster abgeleitet werden konnte.

3.1.2.4. Charakteristika des ersten rhythmischen Musters

Unabhängig davon, ob das erste rhythmische Muster (FRP) lateralisiert war oder nicht, erfolgte eine weiter Subklassifikation entsprechend der vorherrschenden Frequenz, wobei folgende Untergruppen unterschieden wurden:

3.1.2.4.1. Regular fast activity (RFA) und irregular fast activity (IFA):

Eine Vielzahl der in dieser Untersuchung analysierten Anfälle waren durch ein - sich progressiv entwickelndes – rhythmisches ≥5 Hz-Muster charakterisiert (Abb. 2). Dieses Anfallsmuster wurde als „schnelle regelmäßige Aktivität“ – „regular fast activity“ (RFA) bezeichnet. Epileptische Entladungen, die zwar einen ≥5 Hz-Rhythmus aufweisen, im übrigen jedoch durch ein eher irreguläres, nicht-monomorphes Muster charakterisiert waren, wurden als „irregular fast activity“ (IFA) bezeichnet und waren häufig bilateral vor Auftreten einer lateralisierten RFA zu beobachten.

3.1.2.4.2. Slow activity (SA) und sustained slow activity (SSA):

Eine „langsame Aktivität“ – „slow activity“ (SA) wurde als Anfallsmuster im Frequenzbereich von 2-5 Hz definiert, das zumindest 3 Sekunden andauerte und eine Gesamtdauer von 10 Sekunden nicht überschritt. Eine langsame Aktivität, die länger als 10 Sekunden andauerte, wurde als „anhaltende langsame Aktivität“ – „sustained slow activity“ (SSA) klassifiziert (Abb. 3).

3.1.2.4.3. Combined activity (CA):

Ein Anfallsmuster, das initial eine Frequenz von 2-5 Hz zeigte und sich dann in eine reguläre Aktivität mit einer Frequenz von > 5 Hz entwickelte wurde als „kombinierte Aktivität“ – „combined activity“ (Abb. 4) bezeichnet. Voraussetzung hierfür war, dass der initiale langsame Teil der CA eine minimale Dauer von 3 Sekunden aufwies, eine Länge von 10 Sekunden jedoch nicht überschritt. Der Übergang in die schnellere Aktivität konnte entweder abrupt auftreten oder durch eine – maximal 4 Sekunden dauernde - Übergangsphase gekennzeichnet sein.

3.1.2.5. Im Anfallsverlauf auftretende spätere rhythmische Muster (LRP)

Im Falle eines nicht lateralisierten FRP wurde das weitere Anfallsmuster bezüglich des Vorkommens einer späteren lateralisierten oder lokalisierten rhythmischen Aktivität – „later rhythmic pattern“ (LRP) untersucht. Bei Auftreten eines solchen LRP wurde dieses – wie

bereits oben für das FRP beschrieben – ebenfalls im Hinblick auf Dauer, Anfallsmuster, Lokalisation und Lateralisation klassifiziert.

3.2. Epilepsiechirurgischer Eingriff

Bei allen in diese Untersuchung eingeschlossenen Patienten wurde nach Abschluss der präoperativen Epilepsiediagnostik ein epilepsiechirurgischer Eingriff durchgeführt. Dieser bestand bei 41 Patienten in einer selektiven Amydala-Hippokampektomie, bei der routinemäßig eine Resektion von Mandelkern, Uncuskortex, Hippokampus und Gyrus parahippokampalis erfolgte. Bei den übrigen 6 Patienten wurde eine anterio-mesiale Temporallappenresektion durchgeführt, die unter maximaler Aussparung des lateralen Neokortex, die Entfernung des Temporalpols bei Erhalt der oberen Temporalwindung und eine radikale Resektion des Hippokampus beinhaltete (Spencer et al. 1992).
Die Seite des chirurgischen Eingriffs war bei allen Patienten übereinstimmend mit der Seite der Hippokampusatrophie und/oder Sklerose in der MRT. In der histologischen Untersuchung des Resektats zeigte sich in allen Fällen eine Hippokampussklerose.

3.3. Klassifikation der postoperativen Anfallskontrolle

Der postoperative Nachuntersuchungszeitraum betrug bei 35 Patienten mindestens 24 Monate, zumindest 12 Monate bei 8 Patienten und 3 Monate bei weiteren 4 Patienten.
Die Klassifikation der postoperativen Anfallskontrolle erfolgte gemäß der sog. „Engel-Klassifikation“ (Tabelle 8) (Engel Jr et al. 1993). Darauf basierend wurde in dieser Untersuchung zwischen Patienten mit einer hervorragenden und einer weniger befriedigenden postoperativen Anfallskontrolle unterschieden. Patienten mit einem hervorragenden Operationsergebnis waren definitionsgemäß komplett anfallsfrei oder litten lediglich an isolierten Auren (Klasse I nach Engel), während alle übrigen Patienten mit einer Anfallskontrolle der Klassen II-IV nach Engel zu der Gruppe mit weniger befriedigendem Operationsergebnis gerechnet wurden.

3.4. Statistische Methoden

Die Erfassung und die statistische Analyse der Daten erfolgte elektronisch mit Hilfe des Softwarepaketes „Statistical package for Socical Sicene“ (SPSS) Version 9.0.1 für Windows.
Die erhobenen Daten wurden mittels deskriptiver statistischer Verfahren untersucht, wobei für den Vergleich der Häufigkeiten von Nominaldaten beider Untersuchungsgruppen der Pearson Chi-Quadrat-Test verwendet wurde. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ festgelegt. Der jeweils verwendete statistische Test ist im Ergebnisteil angeführt.

4. Ergebnisse

Unter Berücksichtigung der unter 2.1. beschriebenen Einschlusskriterien und der unter 3.1.2. erwähnten, von der Untersuchung ausgeschlossenen Anfälle, wurden insgesamt 183 Anfälle von 47 Patienten in die letztendliche Ergebnisanalyse aufgenommen.

Anhand der interiktalen Spike-Verteilung wurden 38 Patienten mit insgesamt 144 Anfällen der UT-Gruppe zugeordnet, während 9 Patienten mit 39 Anfällen als bitemporal (BT-Gruppe) klassifiziert wurden.

Die Anzahl der analysierten Anfälle pro Patient betrug in der UT-Gruppe minimal 1 Anfall (2 Patienten) und maximal 11 Anfälle (1 Patient) bei einem Median von 3,5 Anfällen pro Patient. In der BT-Gruppe wurden minimal 2 (3 Patienten) und maximal 10 Anfälle (1 Patient) pro Patient untersucht (Median 3,0).

4.1. Das erste rhythmische Muster (FRP)

4.1.1. Häufigkeit des ersten rhythmischen Musters

Ein erstes rhythmisches Muster als - direkt zu Anfallsbeginn vorliegendes - initiales FRP war bei 63,9% der Anfälle der Patienten der UT-Gruppe bzw. bei 48,7% der Anfälle der BT-Gruppe zu beobachten. Ein verzögertes FRP konnte bei 13,9% der Anfälle in der UT-Gruppe bzw. bei 38,5% der Anfälle in BT-Gruppe, ein verspätetes FRP bei 20% in der UT-Gruppe bzw. bei 12,8% in der BT-Gruppe gefunden werden.

Bei lediglich drei Anfällen (2,1%) in der UT-Gruppe fehlte ein rhythmisches EEG-Anfallsmuster vollständig, während in der BT-Gruppe alle Anfälle ein FRP aufwiesen.

Der Zeitpunkt des Auftretens eines verspäteten FRP nach Anfallsbeginn lag zwischen 10 und 41 Sekunden nach EEG-Anfallsbeginn (Mittelwert: 18 Sekunden) in der UT-Gruppe und zwischen 12 und 53 Sekunden (Mittelwert: 34 Sekunden) in der BT-Gruppe.

4.1.2. Lokalisation und Lateralisation des ersten rhythmischen Musters

Wie in Tabelle 1 zusammengefasst, war eine Lateralisation des FRP signifikant häufiger ($p<0,05$) bei Anfällen von Patienten der UT-Gruppe (108 von 141 Anfällen = 76,6%) als bei Anfällen der BT-Gruppe (23 von 39 Anfällen = 59%) möglich.

Eine Lateralisation des Anfalls durch ein initiales FRP war hierbei bei 56,5% (61 von 108 Anfällen) in der UT-Gruppe und bei 47,8% (11 von 23 Anfällen) der Anfälle in der BT-Gruppe möglich. Eine spätere Lateralisation des Anfalls durch ein verzögertes oder

verspätetes FRP in 43,5% (47 von 108 Anfällen) in der UT-Gruppe bzw. in 52,2% (12 von 23 Anfällen) in der BT-Gruppe.

4.1.3. Charakteristika des ersten rhythmischen Musters

Besondere Bedeutung bei der Anfalls-Analyse wurde in dieser Untersuchung den Charakteristika des iktalen EEG-Musters beigemessen. Das am häufigsten vorgelegene Muster des FRP war in beiden Patienten-Gruppen die ≥5-Hz „regular fast activity" (RFA) (UT-Gruppe: 71 von 141 Anfällen = 50,4%; BT-Gruppe: 19 von 39 Anfällen = 48,7%). Während in der UT-Gruppe die „combined acitivity" (CA) mit 19,1% und die „sustained slow activity" (SSA) mit 21,3% häufig während des FRP vorkamen, war in der BT-Gruppe im Vergleich zur UT-Gruppe ein signifikant häufigeres Auftreten (41% der Anfälle) des anhaltenden ≤5 Hz SSA-Musters zu beobachten ($p<0,05$). Wie in Tabelle 2 zusammengefasst, kamen alle übrigen Muster in beiden Patientengruppen nur selten vor.

Bei Anfällen von Patienten der UT-Gruppe, deren Lateralisation durch das FRP möglich war, war die RFA das am häufigsten lateralisierende Muster (62 von 108 Anfällen =57,4%), gefolgt von der CA (26 von 108 Anfällen = 24,1%). Eine SSA als lateralisierendes Anfallsmuster war nur bei 19 von 108 Anfällen (17,6%) zu beobachten. Im Gegensatz hierzu zeigte das lateralisierte FRP in der BT-Gruppe am häufigsten eine SSA (13 von 23 Anfällen = 56,5%), womit dieses Muster signifikant häufiger in der BT-Gruppe als in der UT-Gruppe vorlag ($p<0,001$).

Die Häufigkeit, dass ein durch eine RFA charakterisiertes FRP die Lateralisation des Anfalls ermöglichte, war bei Patienten der UT-Gruppe signifikant höher als bei Patienten der BT-Gruppe (UT-Gruppe: 62 von 71 Anfällen = 87,3%; BT-Gruppe: 9 von 19 Anfällen = 47,4%; $p\leq0,01$; Tabelle 3). Statistisch nicht signifikant war hingegen der Unterschied in der Lateralisationshäufigkeit durch eine SSA innerhalb des FRP: Eine SSA führte in diesem Fall zu einer Lateralisation von 63,3% der Anfälle (19 von 30 Anfällen) in der UT-Gruppe bzw. von 81,3% der Anfälle (13 von 16 Anfällen) in der BT-Gruppe.

Die nahezu ausschließlich in der UT-Gruppe vorkommende kombinierte Aktivität aus langsamen und schnellem Rhythmus (CA) (UT-Gruppe: 27 von 141 Anfällen = 19,1%; BT-Gruppe: 1 von 39 Anfällen = 2,6 %; $p<0,05$) konnte in der UT-Gruppe 96,3% der Anfälle lateralisieren.

Insgesamt wurden im Mittel 1,58 (UT-Gruppe) bzw. 1,67 (BT-Gruppe) verschiedene Muster während eines FRP festgestellt (Bereich: 1-3 n) in beiden Gruppen).

4.2. Das spätere rhythmische Muster (LRP)

Wie im Flussdiagramm in Abbildung 1 beschrieben, wurden alle Anfälle, die sich nicht während eines FRP lateralisieren ließen (UT-Gruppe: 36 von 144 Anfällen =25%, BT-Gruppe: 16 von 29 Anfällen = 41%) bezüglich des Auftretens eines späteren rhythmischen Musters (LRP) untersucht. Mit Hilfe eines solchen Musters gelang eine Lateralisation bei weiteren 28 von 36 Anfällen (= 77,8%) in der UT-Gruppe und bei weiteren 11 von 16 Anfällen (= 68,8%) der BT-Gruppe.

Das LRP war bei Patienten der UT-Gruppe bei 24 von 28 Anfällen (= 85,7%) durch eine RFA charakterisiert. Nahezu die Hälfte aller Anfallsmuster während eines LRP (5 von 11 Anfällen = 45,5%) in der BT-Gruppe wiesen hingegen eine SSA auf (Tabelle 4).

In der BT-Gruppe konnte eine größere Anzahl von Anfällen deren FRP durch eine RFA charakterisiert war, erst mit Hilfe eines nachfolgenden LRP lateralisiert werden (BT-Gruppe: 7 of 19 Anfällen = 36,8%, UT-Gruppe: 7 von 71 Anfällen = 9,8%).

Von allen Anfällen in der UT-Gruppe mit einer nicht-lateralisierten RFA während des FRP konnten insgesamt 7 von 9 Anfällen (= 77,8 %) mit Hilfe eines LRP lateralisiert werden. In der BT-Gruppe ließen sich 7 von 10 Anfällen (= 70,0 %) durch ein LRP lateralisieren, bei denen dies während des FRP trotz einer RFA nicht möglich gewesen war.

4.3. Lateralisation

4.3.1. Lateralisation der Anfälle

Bei Berücksichtigung von FRP und LRP war eine Lateralisation der Anfälle in der UT-Gruppe bei 136 von 144 Anfällen (= 94,4%) möglich. In der BT-Gruppe ließen sich 34 von 39 Anfällen (= 87,2%) lateralisieren.

Eine korrekte Lateralisation, die mit der Seite der Hippokampusatrophie und der Seite des späteren epilepsiechirurgischen Eingriffs übereinstimmte und somit die Seite der Anfallsursprungszone korrekt vorhersagte, konnte signifikant häufiger ($p \leq 0,05$) bei Anfällen der UT-Gruppe erzielt werden: 97,8 % (133 von 136 Anfällen) der lateralisierbaren Anfälle in der UT-Gruppe, versus 87,2% (34 von 39 Anfällen) der lateralisierbaren Anfälle in der BT-Gruppe.

Das Muster der lateralisierten Anfälle in der UT-Gruppe war in der Mehrzahl durch eine RFA charakterisiert (85 von 136 Anfällen = 62,5%). Es folgten die CA (29 von 136 Anfällen = 21,3%) und die SSA (22 von 136 Anfällen = 16,2%). Im Gegensatz hierzu ließ sich in der

BT-Gruppe ein wesentlich häufigeres Vorkommen der SSA (18 von 34 Anfällen = 52,9%) als lateralisierendes Muster nachweisen. Eine RFA lateralisierte in der BT-Gruppe 14 von 34 (= 41,2%) und eine CA lediglich 2 von 34 (= 5,9%) der Anfälle.

4.3.2. Lateralisation der Patienten

Bezogen auf den einzelnen Patienten ergaben sich folgende Ergebnisse: In der UT-Gruppe war bei 34 von 39 Patienten (= 89,5%) eine Lateralisation aller Anfälle eines Patienten möglich. Für 6 von 9 Patienten (= 66,7%) war dies in der BT-Gruppe möglich.

Der Anteil der Patienten, bei denen auf Grund des iktalen EEG mindestens ein Anfall inkorrekt und somit kontralateral zur Seite des chirurgischen Eingriffs lateralisiert wurde, betrug 5,3% (2 von 38 Patienten) in der UT-Gruppe und 33,3% (3 von 9 Patienten) in der BT-Gruppe.

Das Auftretens eines Wechsels der Lateralisation, bei dem ein lateralisiertes Anfallsmuster im Verlauf des Anfalls in ein kontralateral lateralisiertes Anfallsmuster überging, wurde bei 3 Patienten der UT- und bei einem Patienten der BT-Gruppe beobachtet.

4.4. Postoperative Anfallskontrolle

4.4.1. Anfallskontrolle ohne Berücksichtigung des interiktalen EEG

Das iktale EEG wurde zunächst hinsichtlich – vom interiktalen Befund - unabhängiger Prognosefaktoren für die posteroperative Anfallskontrolle untersucht.

Das erste rhythmische Muster (FRP) war hierbei bei 100 von 134 Anfällen (= 74,6%) der Patienten mit einer hervorragenden posteroperativen Anfallskontrolle (Klasse I) lateralisiert und bei 31 von 46 Anfällen (= 67,4%) der Patienten mit einer weniger guten postoperativen Anfallskontrolle (Klassen II – IV). Insgesamt war unter Berücksichtigung von FRP und LRP eine Lateralisation bei 131 von 134 Anfällen (= 97,8%) signifikant häufiger ($p<0,01$) bei Klasse I Patienten als bei Patienten mit einem Klasse II-IV Outcome (39 von 46 Anfällen = 84,8%) möglich (Tabelle 6).

Die Anzahl der Anfälle, die eine korrekte – d.h. mit der Seite der Hippokampusatrophie und des epilepsiechirurgischen Eingriff übereinstimmende – Lateralisation aufwiesen, war ebenfalls in der Gruppe der Patienten mit einem Klasse I Ergebnis statistisch signifikant höher (Klasse I: 128 von 131 Anfällen = 97,7%; Klasse II-IV: 33 von 39 Anfällen = 84,6%; $p<0,005$).

Die Analyse des EEG-Anfallsmusters ergab, dass bei 74 von 134 Anfällen von Patienten mit einem Klasse I Outcome das FRP durch eine RFA charakterisiert war (Sensitivität = 55,2%), diese jedoch nur bei 16 von 46 Anfällen von Patienten mit einem Klasse II – IV Outcome nachzuweisen war (Sensitivität = 34,8%; $p<0,05$; Tabelle 7). Hinsichtlich der Spezifität wiesen 74 von 90 Anfällen (= 82,2%) von Patienten mit einem Klasse I Outcome eine RFA während des FRP auf.

Eine SSA als charakteristisches Muster des FRP fand sich signifikant häufiger bei Anfällen der Patienten mit Klasse II – IV Outcome (Klasse I: 25 von 134 Anfällen = 18,7%; Klasse II-IV: 21 von 46 Anfällen = 45,7%; $p<0,001$). Noch deutlicher war dieser Unterschied, wenn das FRP und ein mögliches LRP gemeinsam berücksichtigt wurden: 22 von 39 lateralisierten EEG-Mustern (= 56,4%) der Patienten mit einem Klasse II-IV Outcome wiesen ein SSA auf, während lediglich 18 von 131 Anfällen (= 13,7%) der Patienten mit einem Klasse I Outcome dieses Muster zeigten ($p<0.001$).

Der CA kam hingegen keine prognostische Signifikanz zu.

4.4.2. Anfallskontrolle unter Berücksichtigung des iktalen und interiktalen EEG

Zur Klärung der Frage, ob und wie sich die iktalen EEG-Muster und die postoperative Anfallskontrolle bei Patienten der UT-Gruppe von jenen der BT-Gruppe unterschieden, wurden zusätzlich die Ergebnisse für beide Gruppen getrennt ausgewertet.

In der UT-Gruppe waren 32 von 38 Patienten (=84,2%) nach dem epilepsiechirurgischen Eingriff anfallsfrei oder litten ausschließlich an isolierten Auren (Klasse I entsprechend der Klassifikation nach Engel). Lediglich bei 3 der 9 Patienten (=33%) in der BT-Gruppe konnte dieser hervorragende postoperative Anfallskontrolle erzielt werden.

Betrachtet man die den Anfall lateralisierenden Muster (FRP oder LRP), so war die RFA in der UT-Gruppe sowohl bei Patienten mit einem postoperativen Klasse I-Outcome (74 von 118 Anfällen = 62,7%) als auch bei Anfällen von Patienten mit einer postoperativen Anfallskontrolle der Klassen II-IV (11 von 18 Anfällen = 61,1%) das häufigste Muster (Tabelle 5). Im Gegensatz hierzu war in der BT-Gruppe die RFA das häufigste lateralisierende Anfallsmuster bei Patienten mit einem Klasse I Outcome (12 von 13 lateralisierten Anfallsmustern = 92,3%). Bei den Klasse II-IV Patienten wiesen hingegen lediglich 2 von 21 Anfällen (= 9,5%) dieses Muster auf. Somit ließ sich festhalten, dass das Auftreten einer ≥5-Hz-Aktivität (RFA) als lateralisierendes Anfallsmuster bei Patienten der BT-Gruppe – im Gegensatz zur UT-Gruppe - eine erfolgreiche postoperative

Anfallskontrolle vorhersagte (UT-Gruppe: 74 von 118 Anfällen = 62,7%, BT-Gruppe: 12 von 13 Anfällen = 92,3%).

Eine anhaltende langsame ≤5-Hz-Aktivität (SSA) wurde als lateralisierendes Anfallsmuster häufiger bei Anfällen von Patienten mit einem Klasse II-IV Outcome beobachtet. Dies galt sowohl für Anfälle der Patienten in der UT-Gruppe (Klasse I: 17 von 118 Anfällen = 14,4%; Klasse II-IV: 5 von 18 Anfällen = 27,8%) als auch für Anfälle von Patienten in der BT-Gruppe (Klasse I: 1 von 13 Anfällen = 7,7%; Klasse II-IV: 17 von 21 Anfällen = 81,0%; $p<0,001$).

EEG-Anfallsmuster, die kontralateral zur Seite des epilepsiechirurgischen Eingriffs lateralisiert wurden, fanden sich ausschließlich bei Patienten der BT-Gruppe mit unbefriedigender postoperativer Anfallskontrolle.

Anhand der dargestellten Ergebnisse lässt sich zusammenfassend feststellen, dass es bei Patienten mit mesialer Temporallappenepilepsie und bitemporalen interiktalen Spikes (BT-Gruppe), dann zu einer unbefriedigenden postoperativen Anfallskontrolle kommt, wenn (a) mehr als 50% der lateralisierbaren EEG-Anfallsmuster durch eine SSA charakterisiert sind oder (b) Anfallsmuster beobachtet werden, die kontralateral zur Seite des geplanten chirurgischen Eingriffs lateralisieren (Tabelle 5).

5. Diskussion

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen, dass eine systematische Analyse der präoperativen EEG-Anfallsmuster bei Patienten mit mesialer Temporallappenepilepsie wichtige Prognosefaktoren im Hinblick auf die postoperative Anfallskontrolle nach einem epilepsiechirurgischen Eingriff liefern kann.

5.1. Die Bedeutung des iktalen EEG für die postoperative Anfallskontrolle ohne Berücksichtigung des interiktalen EEG

5.1.1. Die Bedeutung der rhythmic fast activity (RFA)

Unabhängig davon, ob bei den untersuchten Patienten eine unitemporale (UT) oder bitemporale (BT) interiktale Spikeverteilung vorlag, war eine postoperative Anfallskontrolle mit einem anfallsfreien Verlauf (Klasse I nach Engel) signifikant mit dem Auftreten einer temporal lokalisierten, rhythmischen schnellen Anfallsaktivität (RFA) im Rahmen des ersten rhythmischen Musters (FRP) assoziiert. 55,2% (= 74 von 134 Anfällen) aller Anfälle von Patienten mit einem Outcome der Klasse I waren durch dieses Anfallsmuster charakterisiert, während lediglich 16 von 46 Anfällen (= 34,8%) von Patienten der Outcome-Klassen II-IV dieses Muster aufwiesen ($p<0,05$). Unsere Ergebnisse stimmen gut mit denen anderer Studien überein (Walczak et al. 1992, Steinhoff et al. 1995, Assaf et al. 1999, Foldvary et al. 2001), in denen eine temporal lokalisierte rhythmische ≥5 Hz-Aktivität das vorherrschende Anfallsmuster bei Patienten mit mesialer Temporallappenepilepsie war, die von einem epilepsiechirurgischen Eingriff profitierten. Diese Ergebnisse wurden von einigen Autoren durch eine ausgeprägte Assoziation zwischen diesem Anfallsmuster und einer Anfallsursprungszone im medialen Temporallappen (Foldvary et al. 2001) bzw. im Hippokampus (Ebersole und Pacia 1996, Assaf et al. 1999) erklärt, die während einer selektiven Amygdalohippokampektomie oder einer anterio-mesialen Temporallappenresektion entfernt wird.

5.1.2. Die Bedeutung der sustained slow activity (SSA)

Auf der anderen Seite zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, dass eine lateralisierte, anhaltend langsame <5 Hz-Aktivität ein – vom interiktalen EEG unabhängiger - Prognosefaktor für eine unbefriedigende postoperative Anfallskontrolle ist. So lag eine sustained slow activity (SSA) als lateralisierendes Anfallsmuster bei 56,4% der Anfälle von Patienten der Outcome-Klassen II-IV Outcome vor. Bei postoperativ anfallsfreien Patienten betrug dieser Anteil lediglich 13,7% ($p<0,001$). Betrachtet man die einzelnen Patienten, so

wiesen 11 von 12 Patienten mit einer postoperativ unbefriedigenden Anfallskontrolle eine SSA in mehr als 66,7% ihrer untersuchten Anfälle auf. Bei dem verbleibenden Patienten, bei dem insgesamt zwei Anfälle aufgezeichnet wurden, war ein Anfall durch eine SSA charakterisiert. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam die Studie von Assaf et al., in der 18 von 23 Patienten (= 78,3%) mit einer postoperativ unbefriedigenden Anfallskontrolle ein Anfallsmuster mit einer Frequenz von 2-5 Hz aufwiesen. Eine Anfallsaktivität mit einer Frequenz von ≥5 Hz wurde in dieser Studie ausschließlich bei Patienten mit postoperativer Anfallsfreiheit gefunden (Assaf et al. 1999).

Ebersole und Pacia zeigten, dass bei 84% ihrer Patienten mit komplex-fokalen Anfällen und einem lateralisierten Anfallsmuster mit einer Frequenz von 2-5 Hz (dort als Typ 2 bezeichnet) die durch intrakranielle Ableitung detektierte Anfallsursprungszone im Bereich des neokortikalen Temporallappens lag. Ein Anfallsursprung im lateralen Neokortex, der bei einer selektiven Amygdalohippokampektomie bzw. einer anterio-mesialen Temporallappenresektion ausgespart wird, würde eine unbefriedigende postoperative Anfallskontrolle bei Patienten mit dieser Anfallsaktivität erklären (Ebersole et al. 1996).

5.1.3. Die Bedeutung der combined activity (CA)

Ein kombiniertes Anfallsmuster, welches nach einer initialen 2-5 Hz-Aktivität progressiv in eine reguläre Aktivität mit einer Frequenz von >5 Hz übergeht, wird in der Literatur unterschiedlich bewertet. Ebersole und Pacia bezeichneten dieses Muster in ihrer Anfallsklassifikation als „Typ 2B“ und ordneten es damit der Gruppe von Anfallsmustern zu, die als „Typ 2“ charakteristisch für einen Anfallsursprung in neokortikalen Temporallappen waren (Ebersole und Pacia 1996).

Für die in der vorliegenden Untersuchung vorgestellte und mit Ebersoles Typ 2B vergleichbare combined acitivity (CA) konnte ein derartiger Zusammenhang nicht bestätigt werden. So war die CA vielmehr ein häufig vorkommendes Muster innerhalb des ersten rhythmischen Musters bei Anfällen von Patienten mit einem Klasse-I-Outcome. Bei Patienten mit einem Outcome der Klassen II-IV trat dieses Anfallsmuster jedoch nur sehr selten auf. Im Gegensatz zu den Schlussfolgerungen von Ebersole und Pacia (Ebersole et al. 1996) handelt es sich somit bei der CA gemäß unseren Ergebnissen um ein Anfallsmuster, das sehr wohl mit einer Anfallsursprungszone im mesialen Temporallappen assoziiert sein kann.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Kanemoto et al.: 44% ihrer untersuchten 81 Anfälle von 25 Patienten mit postoperativer Anfallsfreiheit bei mesialer Temporallappenepilepsie wiesen zu Anfallsbeginn einen lateralisiertes Anfallsmuster mit einer Frequenz von 2-5 Hz auf, das

innerhalb von wenigen Sekunden in eine Aktivität mit einer Frequenz von ≥5 Hz-Rhythmus überging (Kanemoto et al. 1997).

Ein Grund für den auch hier im Gegensatz zur Untersuchung von Ebersole fehlenden eindeutigen Zusammenhang zwischen CA und einer neokortikalen Anfallsursprungszone mag in der Auswahl des Patientenguts liegen, das bei der Untersuchung von Kanemoto et al. und bei der vorliegenden Arbeit ausschließlich Patienten mit mesialer Temporallappenepilepsie umfasste und somit grundsätzlich die Wahrscheinlichkeit für einen neokortikalen Anfallsbeginn gering war.

5.2. Die Bedeutung des iktalen EEG für die postoperative Anfallskontrolle unter Berücksichtigung des interiktalen EEG

Im Gegensatz zu bisherigen Studien wurde in der vorliegenden Arbeit erstmals die Bedeutung der verschiedenen iktalen EEG-Muster für die postoperative Anfallskontrolle getrennt für Patienten mit uni- (UT) versus bitemporalen (BT) interiktalen epileptiformen Potentialen untersucht.

Hierbei zeigte sich, dass in der Gruppe der Patienten, bei denen mehr als 90% aller interiktalen Spikes über einem Temporallappen abgeleitet werden konnten, die Wahrscheinlichkeit für eine postoperative Anfallsfreiheit signifikant größer war als bei Patienten mit bitemporalen Spikes. So konnte bei 32 von 38 Patienten (= 82,2%) der UT-Gruppe ein Outcome der Klasse I erzielt werden, während dies lediglich bei 3 der 9 Patienten (= 33%) der BT-Gruppe möglich war. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen bereits frühere Studien: Chung et al. zeigten, dass bei 92% ihrer Patienten, die zu mehr als 90% unitemporale interiktale Spikes aufwiesen eine befriedigende Anfallskontrolle erzielt werden konnte, während dies bei Patienten mit bitemporalen Spikes lediglich in 50% der Fälle möglich war (Chung et al. 1991). Ebenso fanden Schulz et al. bei den von ihnen untersuchten Patienten mit Temporallappenepilepsie einen signifikanten Unterschied in der postoperative Anfallsfreiheit von 84,6% bei Patienten mit unitemporalen Spikes gegenüber 52,2% bei Patienten mit bitemporalen Spikes (Schulz et al. 2000).

Diese Ergebnisse zeigten jedoch andererseits, dass es auch eine nennenswerte Anzahl von Patienten gibt, die trotz des Vorhandenseins von bitemporalen interiktalen epileptiformen Potentialen von einem epilepsiechirurgischen Eingriff profitierten und somit in diesen Fällen eine unitemporale epileptogene Zone angenommen werden kann. Janszky et al. beschreiben, dass das Auftreten von bitemporalen interiktalen Spikes davon abhängig war, ob während des

vorausgegangenen Anfallgeschehens beide Hemisphären involviert waren. Diese beidseitige Involvierung konnte neben bitemporalen, von einander unabhängigen Anfallsursprungszonen, auch durch eine unilaterale Anfallsursprungszone mit anschließender kontralateraler Propagation der Anfallsaktivität bedingt sein, die häufiger mit postoperativer Anfallsfreiheit einhergeht (Janszky et al. 2001). Da eine bilaterale interiktale Spike-Verteilung somit nicht zwingend das Vorhandensein von bilateralen Anfallsursprungszonen und eine unbefriedigende postoperative Anfallskontrolle impliziert, ist es nun entscheidend, die Patienten innerhalb dieser Gruppe zu identifizieren, die von einem epilepsiechirurgischen Eingriff profitieren können.

5.2.1. Die prognostische Relevanz der RFA bei Patienten der BT-Gruppe

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass zur Beurteilung der postoperativen Erfolgsaussichten - insbesondere bei Patienten der BT-Gruppe - die Charakteristika des iktalen EEG berücksichtigt werden sollten. So wies eine Untergruppe dieser Patienten, bei denen das lateralisierende Anfallsmuster durch eine RFA charakterisiert war, eine befriedigende postoperative Anfallskontrolle auf: 92,3% der Anfälle von Patienten mit einer RFA gehörten innerhalb der BT-Gruppe zu Patienten mit einem Operationsergebnis der Klasse I. Lediglich 9,5% der Anfälle von Patienten der BT-Gruppe mit einem Outcome der Klassen II-IV waren durch dieses Muster charakterisiert.

Wichtiger sind in diesem Zusammenhang jedoch die Ergebnisse in Hinblick auf den einzelnen Patienten, da diese die Entscheidungsfindung im Verlauf der präoperativen Epilepsiediagnostik beeinflussen können: Ausschließlich eine RFA als lateralisierendes iktales Muster fand sich bei zwei von drei Patienten mit bitemporalen interiktalen Spikes und postoperativer Anfallsfreiheit. Der dritte Patient zeigte eine RFA bei einem seiner zwei lateralisierten Anfälle.

5.2.2. Die prognostische Relevanz der SSA bei Patienten der BT-Gruppe

Im Gegensatz zum oben beschriebenen Zusammenhang zwischen einer ≥5 Hz-Aktivität und einem positiven Operationsergebnis zeigten die in dieser Arbeit vorgestellten Untersuchungsergebnisse außerdem, dass Patienten, bei denen eine Kombination aus bitemporalen interiktalen Spitzen und Anfallsmustern bestehend aus einer lateralisierten 2-5 Hz-Aktivität vorlag, eine ungünstigere postoperative Prognose aufwiesen. Bei 81% der in dieser Arbeit untersuchten iktalen EEG von Patienten der BT-Gruppe mit einer postoperativ

unbefriedigenden Anfallskontrolle fand sich eine solche SSA. Auf das Individuum bezogen ergaben diese Zahlen, dass bei fünf von sechs Patienten die SSA das vorherrschende Anfallsmuster in zumindest zwei Drittel aller Anfälle jedes einzelnen Patienten war. Bei einem Patienten ließ sich dieses Muster bei einem seiner zwei aufgezeichneten Anfälle nachweisen.

5.3. Die Bedeutung der kombinierten Auswertung von iktalem und interiktalem EEG in der präoperativen Epilepsiediagnostik.

Schulz et al. fanden, dass die Wahrscheinlichkeit für eine postoperative Anfallsfreiheit bei denjenigen Patienten am größten war, bei denen eine Kombination aus unitemporal auftretenden interiktalen Spikes und iktal ausschließlich einseitig temporal lokalisiertem Anfallsmuster ohne Wechsel der Lateralisation im Verlauf des Anfalls vorlag (Schulz et al. 2000). In der vorliegenden Arbeit lag der Schwerpunkt der Untersuchung in der Analyse der des lateralisierendes EEG-Musters, welcher eine wichtige postoperative prognostische Relevanz zukommt. Bei den hierbei untersuchten Patienten war ein Wechsel der Lateralisation zur kontralateralen Hemisphäre jedoch lediglich bei drei Patienten mit postoperativer Anfallsfreiheit und bei einem Patienten mit einer unbefriedigenden postoperativen Anfallskontrolle zu beobachten. Dennoch unterstützen unsere Untersuchungsergebnisse die Annahme, dass eine kombinierte Beurteilung von iktalem und interiktalem EEG zuverlässigere Angaben bezüglich der zu erwartenden postoperativen Anfallskontrolle zulässt als eine jeweils isolierte Bewertung des iktalen oder interiktalen Befundes.

Insbesondere bei Patienten mit bitemporalen interiktalen Spikes können die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung in der präoperativen Epilepsiediagnostik zur besseren Abschätzung der postoperativen Prognose dienen und somit zur Entscheidung der Frage beitragen, ob dem Patienten zu einem epilepsiechirurgischen Eingriff geraten werden soll oder nicht.

Die hier erhobenen Resultate bedürfen jedoch in Zukunft einer Bestätigung an einer größeren Patientenzahl.

6. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, die prognostische Bedeutung unterschiedlicher iktaler EEG-Muster für die postoperative Anfallskontrolle bei Patienten mit mesialer Temporallappenepilepsie (MTLE) zu untersuchen. Hierbei erfolgte eine Aufteilung der Patienten in zwei Gruppen, einerseits mit uni-, andererseits mit bitemporalen interiktalen epileptiformen Potenzialen, um die Frage zu klären, ob bestimmte Kombinationen interiktaler und iktaler EEG-Befunde Aufschlüsse bezüglich der postoperativen Prognose geben können.

Es wurden 183 präoperative iktale Oberflächen-EEG-Ableitungen von insgesamt 47 Patienten untersucht, die sich aufgrund einer medikamentös-therapierefraktären MTLE einem epilepsiechirurgischen Eingriff unterzogen. Die iktalen EEG-Befunde wurden im Hinblick auf ihre Muster, Lokalisation und zeitliche Evolution analysiert. Bezüglich des interiktalen EEG-Befundes wurden Patienten, bei denen mehr als 90% der interiktalen epileptiformen Potenziale über dem später resezierten Temporallappen lokalisiert waren als unitemporal (UT) klassifiziert und Patienten, bei denen weniger als 90% der interiktalen Spikes über dem später resezierten Temporallappen abgeleitet werden konnten, als bitemporal (BT) bezeichnet. In der UT-Gruppe waren 32 von 38 Patienten (= 84,2%) postoperativ anfallsfrei (Klasse I nach der Klassifikation von Engel 1993), in der BT-Gruppe lediglich 3 von 9 Patienten (= 33%). Ein regionales temporales rhythmisches Anfallsmuster mit einer Frequenz von ≥5 Hz (RFA) war das häufigste Anfallsmuster. Dieses Muster war in der UT-Gruppe sowohl bei Patienten mit einem Outcome der Klasse I (62,7%) als auch bei Patienten mit einem Outcome der Klassen II-IV (61,1%) am häufigsten zu beobachten. In der BT-Gruppe war ein derartiges Muster signifikant mit postoperativer Anfallsfreiheit assoziiert. 92,3% aller Anfälle der postoperativ anfallsfreien Patienten aus der BT-Gruppe waren durch dieses Muster charakterisiert, wo hingegen bei Patienten der BT-Gruppe mit einem unbefriedigenden postoperativen Ergebnis lediglich 9,5% dieses Muster aufwiesen. Zudem zeigte sich in der BT-Gruppe eine Korrelation zwischen einer lokalisierten langsamen, 2-5 Hz-Anfallsaktivität und einer unbefriedigenden postoperativen Anfallskontrolle (bei 81% der untersuchten EEG dieser Patienten lag eine 2-5 Hz-Anfallsaktivität vor).

Es konnte somit gezeigt werden, dass bei Patienten mit MTLE und bitemporalen interiktalen Spikes bestimmte iktale EEG-Anfallsmuster existieren, die mit einer besseren postoperativen Prognose einhergehen und somit die Entscheidungsfindung für oder gegen die Operation beeinflussen könnten.

Abbildung 1: Prozedur der Anfallsklassifikation

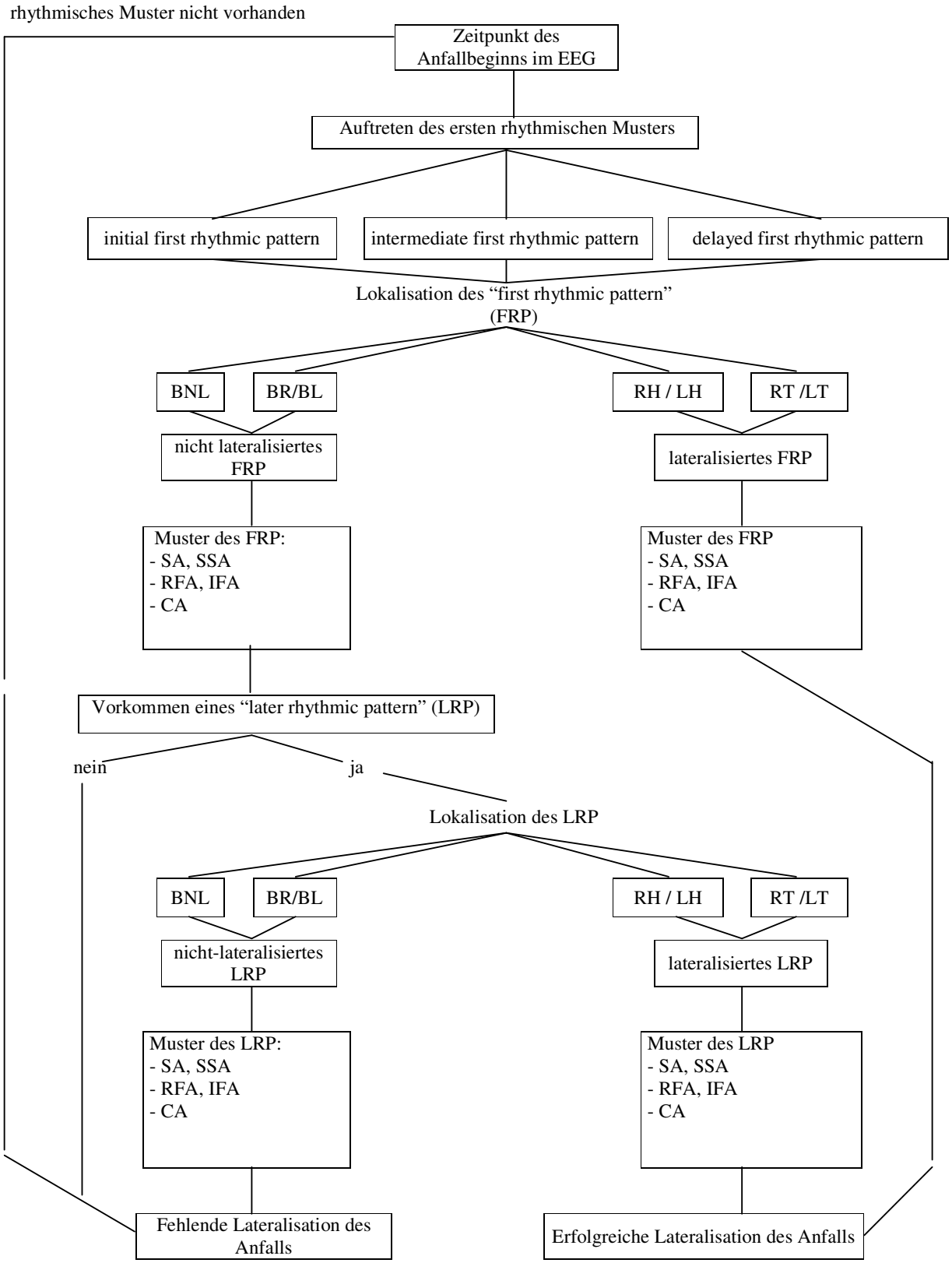

Figure 1: Prozedur zur Durchführung der Anfallsklassifikation. *FRP=first rhythmic pattern, LRP=later rhythmic pattern; Locations: RT=rechts temporal, LT=links temporal, RH=rechts hemispheric, LH=links hemisphärisch, BL=bilateral links, BR=bilateral rechts, BNL=bilateral nicht lateralisiert; n: RFA=regular fast activity, IFA=irregular fast activity, SA=slow activity, SSA=sustained slow activity, CA=combined activity.*

Abbildung 2: “regular fast activity” (RFA):

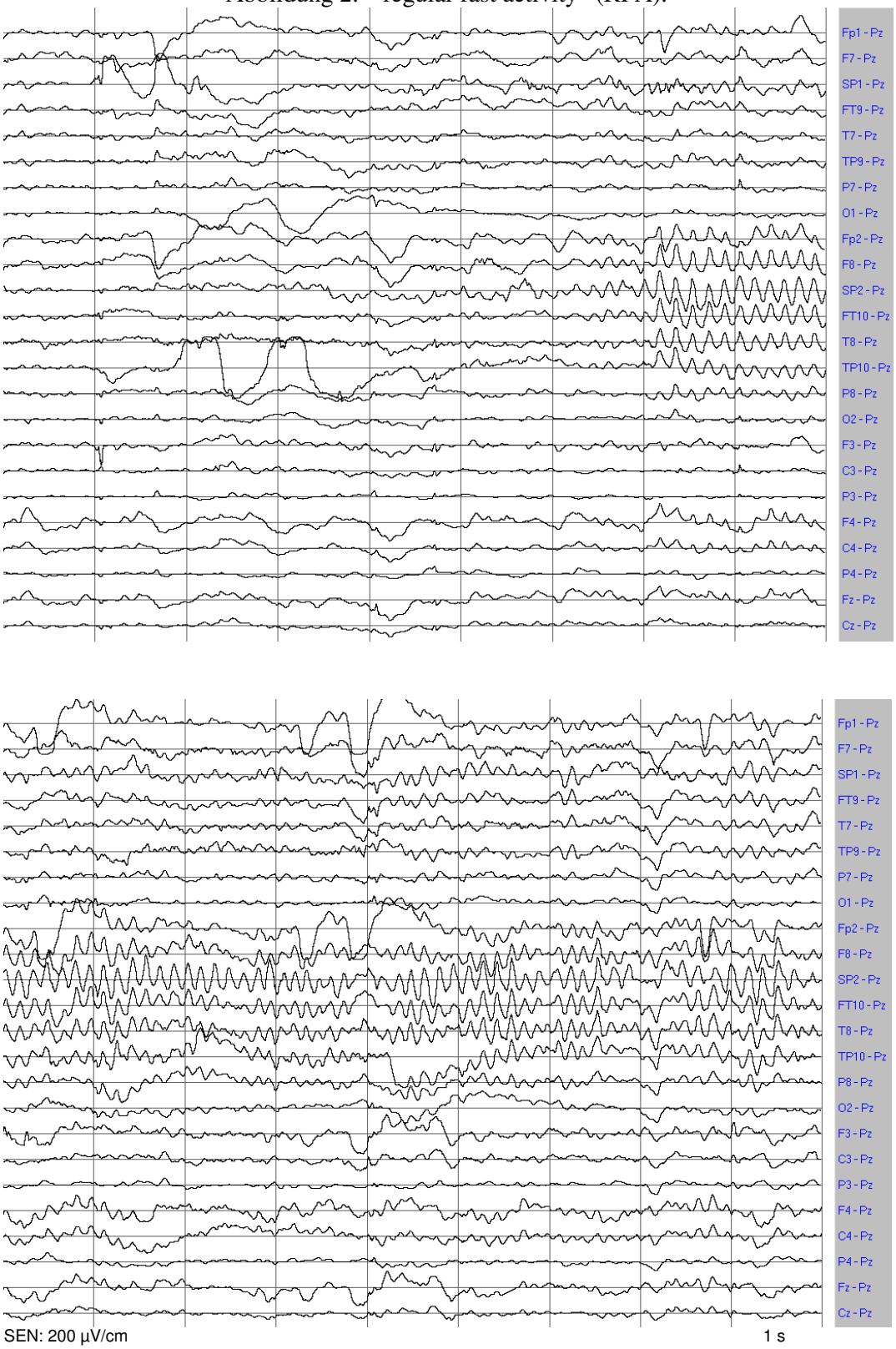

Abb. 2: Ein rechts temporal lokalisiertes “first rhythmic pattern” (FRP) bestehend aus einer “regular fast activity” (RFA) mit 5-7 Hz.

Abbildung 3: “sustained slow activity” (SSA):

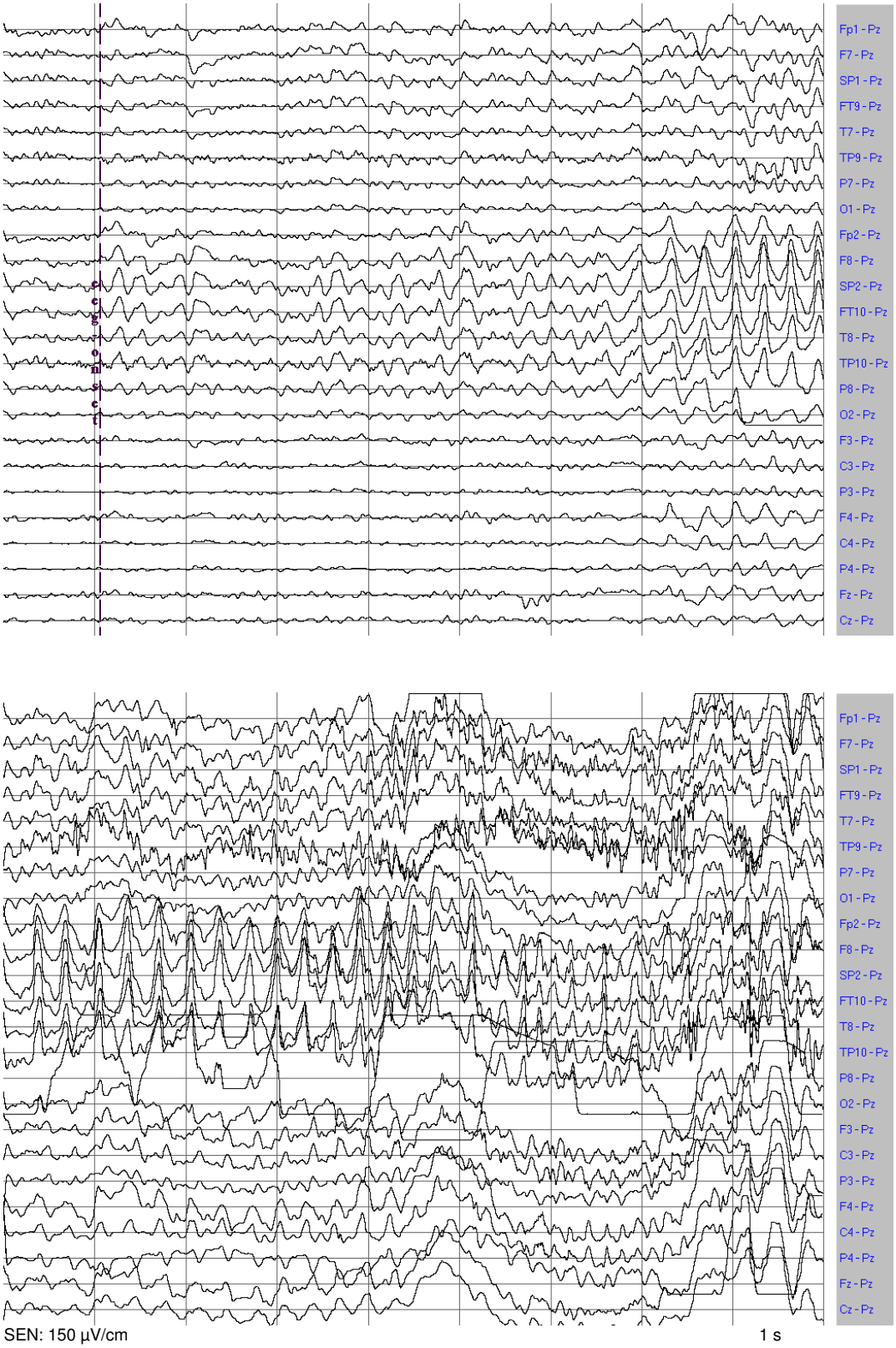

Abb. 3: Ein rechts temporales FRP bestehend aus einer “sustained slow activity” mit einem 3-5 Hz-Rhythmus, der 13 Sekunden andauert.

Abbildung 4: “combined activity” (CA)

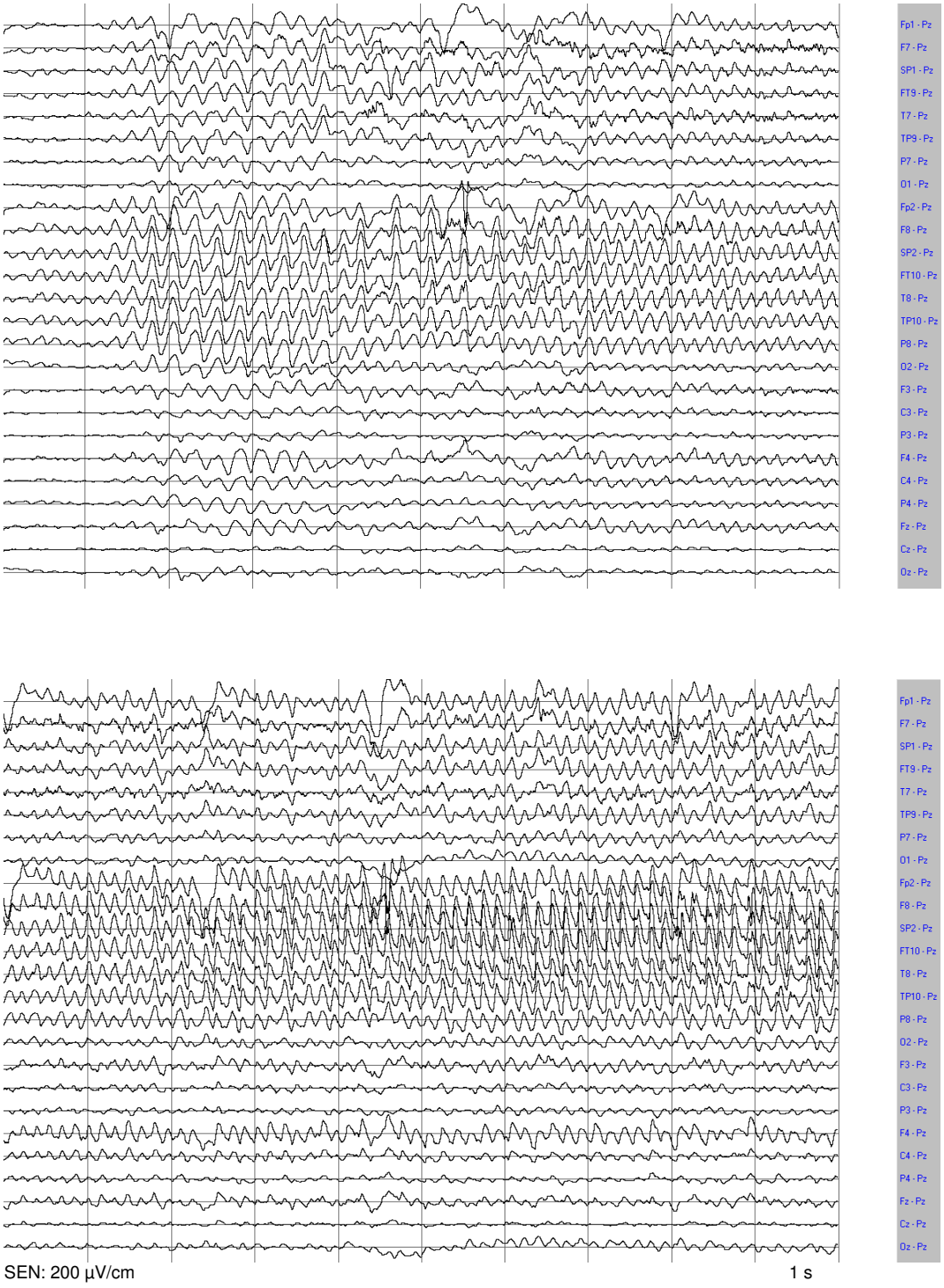

Abb. 4: Ein rechts temporales FRP bestehend aus einer “combined actitvity” (CA): Ein langsamer 3-5 Hz Rhythmus geht innerhalb der ersten 8 Sekunden in einen regulären 5-6 Hz-Rhythmus über.

Tabelle 1: *Lokalisation und Lateralisation des "First Rhythmic Pattern" (FRP) bei unitemporalen (UT) und bitemporalen (BT) Patienten*

Lokalisation FRP		Patienten	
		UT	BT
lateralisiertes FRP no. (%)	RT/LT	105 (74,5)	23 (59,0)
	RH/LH	3 (2,1)	-
	Total	108 (76,6)	23 (59,0)
nicht lateralisiertes FRP no. (%)	BR/BL	2 (1,4)	1 (2,6)
	BNL	22 (15,6)	15 (38,5)
	ET	9 (6,4)	-
	Total	33 (23,4)	16 (41,0)
Anfälle insgesamt, no. (%)		141 (100)	39 (100)

Pearson Chi-Quadrat: lateralisiert versus nicht lateralisiert = 4,788; p<0,05

RT=rechts temporal; LT=links temporal; RH=rechtshemisphärisch; LH=linkshemisphärisch; BL=bilateral links; BR=bilateral rechts; BNL=bilateral nicht lateralisiert; ET=extratemporal

Tabelle 2: *Muster des " First Rhythmic Pattern" (FRP) bei unitemporalen (UT) und bitemporalen (BT) Patienten*

Muster des FRP, no. (%)	Patienten	
	UT	BT
RFA	71 (50,4)	19 (48,7)
IFA	7 (5,0)	2 (5,1)
SSA	30 (21,3)	16 (41,0)
SA	6 (4,3)	1 (2,6)
CA	27 (19,1)	1 (2,6)
Total	141 (100)	39 (100)

Pearson Chi-Quadrat: SSA (UT) versus SSA (BT) = 6,263; p<0,05

RFA=rhythmic fast activity; IFA=irregular fast activity; SSA=sustained slow activity; SA=slow activity; CA=combined activity

Tabelle 3: *Muster des lateralisierten "First Rhythmic Pattern" (FRP) bei unitemporalen (UT) und bitemporalen (BT) Patienten*

Muster des FRP, no. (%)	Patienten	
	UT	BT
RFA	62 (57,4)	9 (39,1)
SSA	19 (17,6)	13 (56,5)
SA	1 (0,9)	-
CA	26 (24,1)	1 (4,3)
Total	108 (100)	23 (100)

Pearson Chi-Quadrat: RFA (UT) versus RFA (BT) = 14,368; p<0,01
Pearson Chi-Quadrat: SSA (UT) versus SSA (BT) = 15,566; p<0,001

RFA=rhythmic fast activity; SSA=sustained slow activity; SA=slow activity; CA=combined activity

Tabelle 4: *Muster des lateralisierten "Later Rhythmic Pattern" (LRP) bei unitemporalen (UT) und bitemporalen (BT) Patienten*

Muster des LRP, no. (%)	Patienten	
	UT	BT
RFA	24 (85,7)	5 (45,5)
SSA	2 (7,1)	5 (45,5)
SA	-	-
CA	2 (7,1)	1 (9,1)
Total	28 (100)	11 (100)

RFA=rhythmic fast activity; SSA=sustained slow activity; SA=slow activity; CA=combined activity

Tabelle 5: *Häufigkeit der unterschiedlichen n des lateralisierenden Musters im Hinblick auf die postoperative Anfallskontrolle (Outcome) bei unitemporalen (UT) und bitemporalen (BT) Patienten*

Outcome, Engel´s Klassifikation	Lateralisierendes Muster, no. (%)	Patienten	
		UT	BT
Klasse I	RFA	74 (62,7)	12 (92,3)
	SSA	17 (14,4)	1 (7,7)
	CA	27 (22,9)	-
	Total	118 (100)	13 (100)
Klasse II-IV	RFA	11 (61,1)	2 (9,5)
	SSA	5 (27,8)	17 (81,0)
	CA	3 (11,1)	2 (9,5)
	Total	19 (100)	21 (100)

Pearson Chi-Quadrat: SSA (UT, Class I) versus SSA (UT, Class II-IV) = 1,722; p>0,1
Pearson Chi-Quadrat: SSA (BT, Class I) versus SSA (BT, Class II-IV) = 17,298; p<0,001

RFA=rhythmic fast activity; SSA=sustained slow activity; CA=combined activity

Tabelle 6: *Lateralisation bei Patienten mit postoperativer Anfallsfreiheit (Klasse I) und postoperative unbefriedigender Anfallskontrolle (Klasse II-IV)*

Muster, no. (%)	postoperative Anfallskontrolle	
	Klasse I	Klasse II-IV
FRP	100 (74,6)	31 (67,4)
LRP	31 (23,1)	8 (17,4)
Keine Lateralisation	3 (2,2)	7 (15,2)
Summe	134 (100)	46 (100)

Pearson Chi-Quadrat: Keine Lateralisation (Klasse I) versus keine Lateralisation (Klasse II-IV) = 10,994; p<0,01

FRP=first rhythmic pattern; LRP=later rhythmic pattern

Tabelle 7: *Muster des "First Rhythmic Pattern" (FRP) bei Patienten mit postoperativer Anfallsfreiheit (Klasse I) und postoperative unbefriedigender Anfallskontrolle (Klasse II-IV)*

Muster des FRP, no. (%)	postoperative Anfallskontrolle	
	Klasse I	Klasse II-IV
RFA	74 (55,2)	16 (34,8)
IFA	5 (3,7)	4 (8,7)
SSA	25 (18,7)	21 (45,7)
SA	5 (3,7)	2 (4,3)
CA	25 (18,7)	3 (6,5)
Total	134 (100)	46 (100)

Pearson Chi-Quadrat: RFA (Klasse I) versus RFA (Klasse II-IV) = 5,724; $p<0,05$
Pearson Chi-Quadrat: SSA (Klasse I) versus SSA (Klasse II-IV) = 13,118; $p<0,001$

RFA=rhythmic fast activity; IFA=irregular fast activity; SSA=sustained slow activity; SA=slow activity; CA=combined activity

Tabelle 8: *Klassifikation der postoperativen Anfallskontrolle nach Engel (Engel Jr et al. 1993)*

Klasse I	**Frei von behindernden Anfällen**
IA	Komplett anfallsfrei
IB	Ausschließlich nicht-behindernde, einfach fokale Anfälle
IC	Einige behindernde Anfälle, jedoch in den letzten 2 Jahren keine behindernden Anfälle
ID	Ausschließlich generalisierte Anfälle bei Absetzen der antiepileptischen Therapie
Klasse II	**Seltene behindernde Anfälle**
IIA	Anfänglich anfallsfrei, aber nunmehr seltene Anfälle
IIB	Seltene behindernde Anfälle
IIC	Mehr als seltene behindernde Anfälle postoperativ, jedoch in den letzten 2 Jahren seltene Anfälle
IID	Ausschließlich nächtliche Anfälle
Klasse III	**Lohnenswerte Verbesserung**
IIIA	Lohnenswerte Anfallsreduktion
IIIB	Längere anfallsfreie Intervalle für mehr als die Hälfte der mindestens 2-jährigen Follow-up Periode
Klasse IV	**Keine lohnenswerte Verbesserung**
IVA	Signifikante Anfallsreduktion
IVB	Keine wesentliche Änderung
IVC	Verschlechterung der Anfälle

8. Literaturverzeichnis

Assaf, B.A., Ebersole, J.S. Visual and quantitative ictal EEG predictors of outcome after temporal lobectomy. *Epilepsia* 1999, 40: 52-61.

Baumgartner, C., Czech, T., Feucht, M., Schindler, E., Prodreka, I. Prächirurgische Epilepsiediagnostik und operative Epilepsietherapie. *Wien Klinische Wochenschrift* 1997, 109: 180-191.

Baumgartner, C., Lindinger, G., Lurger, S., Aull, S., Bacher, J., Leutmezer, F., Olbrich, A., Pataraia, E., Serles, W., Deecke, L. Das prolongierte Video-EEG-Monitoring in der Differentialdiagnose von Anfällen in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik. *Wien Klinische Wochenschrift* 1998, 148: 2-8.

Berkovic, S.F., Newton, M.R., Chiron, C., Dulac, O. Single photon emission tomography. In: *Surgical Treatment of the Epilepsies, Second Edition*. Engel Jr, J. New York: Raven Press, 1993**:** 233-243.

Binnie, C.D., Mizrahi, E.M. The epilepsy monitoring unit. In: *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Engel Jr, J. and Pedley, T. A. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997**:** 1011-1019.

Bourgeois, B.F.D. General concepts of medical intractability. In: *Epilepsy Surgery*. Lüders, H. O. New York: Raven Press, 1992**:** 77-81.

Cascino, G., Jack, C.J., Parisi, J. MRI-based volume studies in temporal lobe epilepsy: pathological correlations. *Ann Neurol* 1991, 30: 31-36.

Cascino, G., So, E., Buchhalter, J., Mullan, B. The current place of single photon emission computed tomography in epilepsy evaluations. *Neuroimaging Clin N Am.* 2004, 14: 553-561.

Cascino, G.D. Sructural brain imaging. In: *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Engel Jr, J. and Pedley, T. A. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997**:** 937-946.

Chung, M.Y., Walczak, T.S., Lewis, D.V., Dawson, D.V., Radtke, R. Temporal lobectomy and independent bitemporal activity: what degree of lateralization is sufficient? *Epilepsia* 1991, 32: 195-201.

Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989, 30: 389-399.

Duncan, R., Patterson, J., Roberts, R., Hadley, D.M., Bone, I. Ictal/postictal SPECT in the pre-surgical localisation of complex partial seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993, 56: 141-148.

Ebersole, J.S., Pacia, S.V. Localization of temporal lobe foci by ictal EEG patterns. *Epilepsia* 1996, 37: 386-399.

Ebner, A., Diener, D.S., Noachtar, S., Luders, H.O. Automatisms with preserved responsiveness: a lateralizing sign in psychomotor seizuers. *Neurology* 1995, 45: 61-64.

Engel Jr, J. Surgical Treatment of the Epilepsies, Second Edition. New York: Raven Press,1993

Engel Jr, J. Introduction to the temporal lobe epilepsies. *Epilepsy Research* 1996, 26: 141-150.

Engel Jr, J. Surgery for seizures. *New Engl J Med* 1996, 334: 647-652.

Engel Jr, J., Brown, W.J., Kuhl, D.E., Phelps, M.E., Mazziotta, J.C., Crandall, P.H. Pathological findings underlying focal temporal lobe hypometabolism in partial epilepsy. *Ann Neurol* 1982, 12: 518-528.

Engel Jr, J., Kuhl, D.E., Phelps, M.E., Crandall, P.H. Comparative localization of epileptic foci in partial epilepsy by PCT and EEG. *Ann Neurol* 1982, 12: 529-537.

Engel Jr, J., Kuhl, D.E., Phelps, M.E., Mazziotta, J.C. Interictal cerebral glucose metabolism in partial epilepsy and its relation to EEG changes. *Ann Neurol* 1982, 12: 510-517.

Engel Jr, J., Van Ness, P.C., Rasmussen, T.B., Ojemann, L.M. Outcome with respect to epileptic seizures. In: *Surgical treatment of epilepsies, Second Edition*. Engel Jr, J. New York: Raven Press, 1993**:** 609-622.

Engel Jr, J., Williamson, P.D., Wieser, H.G. Mesial temporal lobe epilepsy. In: *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Engel Jr, J. and Pedley, T. A. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997**:** 2417-2426.

European Federation of Neurological Societies Task Force. Presurgical evaluation for epilepsy surgery - European standards. *J Neurol* 2000: 119-122.

Foldvary, N., Klem, G., Hammel, J., Bingaman, W., Najm, I., Lüders, H.O. The localizing value of EEG in focal epilepsy. *Neurology* 2001, 57: 2022-2028.

Garcia, P.A., Laxer, K.D., Barbaro, N.M., Dillon, W.P. Prognostic value of magnetic resonance imaging hippocampal abnormalities in patients undergoing temporal lobectomy for medically refractory seizures. *Epilepsia* 1994, 35: 520-524.

Gilliam, F., Bowling, S., Bilir, E., Thomas, J., Faught, E., Morawetz, R., Palmer, C., Hugg, J., Kuzniecky, R. Association of combined MRI, interictal EEG, and ictal EEG results with outcome and pathology after temporal lobectomy. *Epilepsia* 1997, 38: 1315-1320.

Henkel, A., Noachtar, S., Pfander, M., Luders, H.O. The localizing value of the abdominal aura and its evolution: a study in focal epilepsies. *Neurology* 2002, 58: 271-276.

Holthausen, H. Febrile convulsions, mesial temporal sclerosis and temporal lobe epilepsy. In: *Epileptic Seizures and Syndromes*. Wolf, P. London: John Libbey Company Ltd., 1994**:** 449-467.

Jack, C.R., Sharbrough, F.W., Cascino, G.D., Hirschborn, K.A., O´Brien, P.C., Marsh, W.R. Magnetic resonance image-based hippocampal volumetry: correlation with outcome after temporal lobectomy. *Ann Neurol* 1992, 31: 138-146.

Janszky, J., Fogarasi, A., Jokeit, H., Schulz, R., Hoppe, M., Ebner, A. Spatiotemporal relationship between seizure acitivity and interictal spikes in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research* 2001, 47: 179-188.

Kanemoto, K., Kawasaki, J., Kawai, I. The lateralizing value of scalp ictal EEG patterns in temporal lobe epilepsy with unilateral hippocampal atrophy with special attention to the initial slow wawes. *Epilepsia* 1997, 10: 225-231.

Klem, G.H., Luders, H.O., Jasper, H.H., Elger, C.E. The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999, 52: 3-6.

Kotagal, P. Complex partial seizures with automatisms. In: *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice, Second Edition*. Wyllie, E. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997**:** 385-400.

Lindinger, G., Benninger, F., Baumgartner, C., Feucht, M., Deecke, L. Langzeit-Überwachungssystem für die prächirurgische Epilepsiediagnostik. In: *Epilepsie ´93*. Stefan, H., Canger, R. and Spiel, G. Berlin: Deutsche Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie, 1994**:** 276-278.

Lüders, H.O. Epilepsy Surgery. New York: Raven Press,1992

Marchal, G., Andermann, F., Tampieri, D., Robitaille, Y., Melanson, D., Sinclair, B, Olivier, A., Silver, K., Langevin, P. Generalized cortical dysplasia manifested by diffusely thick cerebral cortex. *Archives of Neurology* 1989, 46: 430-434.

Morris, H.H.I., Lüders, H.O., Lesser, R.P., Dinner, D.S., Klem, G. The value of closely spaced scalp electrodes in the localization of epileptiform foci: a study of 26 patients with complex partial seizures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1986, 63: 107-111.

Newton, M.R., Berkovic, S.F., Austin, M.C., Rowe, C.C., McKay, W.J., Bladin, P.F. SPECT in the localisation of extratemporal and temporal seizure foci. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995, 59: 26-30.

Noachtar, S. In: *Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen*. Brandt, T., Dichgans, J. and Diener, H. C. München: Kohlhammer, 2003**:** 236-251.

Noachtar, S., Rosenow, F., Arnold, S., Baumgartner, C., Ebner, A., Hamer, H., Holthausen, H., Meencke, H., Steinhoff, B., Tuxhorn, I., Wehrhahn, K.,

Winkler, P., Lüders, H. Die semiologische Klassifikation epileptischer Anfälle. *Nervenarzt* 1998, 69: 117-126.

O'Brien, T., So, E., Mullan, B., Hauser, M., Brinkmann, B., Bohnen, N., Cascino, G., Jack, C.J., Sharbrough, F. Subtraction ictal SPECT co-registered to MRI improves clinical usefulness of SPECT in localizing the surgical seizure focus. *Neurology* 1998, 50: 445-454.

Pataraia, E., Lurger, S., Serles, W., Lindinger, G., Aull, S., Leutmezer, F., Bacher, J., Olbrich, A., Czech, T., Novak, K., Deecke, L., Baumgartner, C. Ictal scalp EEG in unilateral mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1998, 39: 608-614.

Podreka, I., Brücke, T., Asenbaum, S., Wenger, S., Aull, S., van der Meer, C., Baumgartner, C. Clinical decision making and brain SPECT. In: *New Trends in Nuclear Neurology and Psychiatry*. Costa, D. C., Morgan, G. F. and Lassen, N. A. London: John Libbey & Company Ltd, 1993**:** 103-117.

Quesney, L.F., Risinger, M.W., Shewmon, D.A. Extracranial EEG evaluation. In: *Surgical Treatment of the Epilepsies, Second Edition*. Engel Jr, J. New York: Raven Press, 1993**:** 173-196.

Radhakrishnan, K., So, E.L., Silbert, P.L., Jack, C.R., Cascino, G.D., Sharbrough, F.W., O´Brien, P.C. Predictors of outcome of anterior temporal lobectomy for intractable epilepsy. *Neurology* 1998, 51: 465-471.

Risinger, M.W., Engel Jr, J., Van Ness, P.C., Henry, T.R., Crandall, P.H. Ictal localization of temporal lobe seizures with scalp/sphenoidal recordings. *Neurology* 1989, 39: 1288-1293.

Schulz, R., Lüders, H.O., Hoppe, M., Tuxhorn, I., May, T., Ebner, A. Interictal EEG and ictal scalp EEG propagation are highly predictive of surgical outcome in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2000, 41: 564-570.

Sharbrough, F., Chatrian, G.E., Lesser, R.P., Lüders, H.O., Nuwer, M., Picton, T.W. American Electroencephalographic Society Guidelines for standard electrode position nomenclature. *J Clin Neurophysiol* 1991, 8: 200-202.

Shorvon, S. Status epilepticus: Its Clinical Features and Treatment in Children and Adults. Cambridge: Cambridge University Press,1994

Spencer, S.S. The relative contributions of MRI, SPECT, and PET imaging in epilepsy. *Epilepsia* 1994, 35 Suppl 6: S72-S89.

Spencer, S.S., Inserni, J. Temporal lobectomy. In: *Epilepsy Surgery*. Lüders, H. O. New York: Raven Press, 1992**:** 533-545.

Steinhoff, B.J., So, N.K., Lim, S., Lüders, H.O. Ictal scalp EEG in temporal lobe epilepsy with unitemporal versus bitemporal interictal epileptiform spikes. *Neurology* 1995, 45: 889-896.

Theodore, W.H., Newmark, M.E., Sato, S., Brooks, R., Patronas, N., De La Paz, R., DiChiro, G., Kessler, R.M., Margolin, R., Manning, R.G. [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in refractory complex partial seizures. *Ann Neurol* 1983, 14: 429-437.

Von Oertzen, J., Urbach, H., Jungbluth, S., Kurthen, M., Reuber, M., Fernandez, G., Elger, C.E. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002, 73: 643-647.

Walczak, T.S., Radtke, R.A., Lewis, D.V. Accuracy and interobserver reliability of ictal scalp EEG. *Neurology* 1992, 42: 2279-2285.

Walczak, T.S., Radtke, R.A., McNamara, J.O., Lewis, D.V., Luther, J.S., Thompson, E., Wilson, W.P., Friedman, A.H., Nashold, B.S. Anterior temporal lobectomy for complex partial seizures: evaluation, results and long-term follow-up in 100 cases. *Neurology* 1990, 40: 413-418.

Wiebe, S., Blume, W., Girvin, J., Eliasziw, M. A Randomized, Controlled Trial of Surgery for Temporal-Lobe Epilepsy. *New Engl J Med* 2001, 345: 311-318.

Wieser, H.G. Electroclinical Features of the Psychomotor Seizure. Suttgart New York: Gustav Fischer,1983

Wieser, H.G., Engel Jr, J., Williamson, P.D., Babb, T.L., Gloor, P. Surgically remdiable temporal lobe syndromes. In: *Surgical Treatment of the Epilepsies, Second Edition*. Engel Jr, J. New York: Raven Press, 1993**:** 49-63.

Wieser, H.G., Williamson, P.D. Ictal semiology. In: *Surgical Treatment of the Epilepsies, Second Edition*. Engel Jr, J. New York: Raven Press, 1993**:** 161-171.

9. Lebenslauf

Angaben zur Person:

Name:	Ulrich Essmann
Geburtsdatum:	13.07.1970
Geburtsort:	Duisburg
Familienstand:	verheiratet
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Wohnort:	Heimkamp 11 47178 Duisburg

Schule / Zivildienst:

Aug. 1977- Juli 1981	Grundschule Lange Kamp, Duisburg
Aug. 1981- Juni 1990	Landferman-Gymnasium, Duisburg
Juni 1990	Abitur
Nov. 1990- Feb. 1992	Zivildienst in der Geriatrischen Klinik der Städtischen Klinik Duisburg

Berufsausbildung:

April 1992-März 1993	Ausbildung zum Krankenpflegehelfer in den Städtischen Kliniken Duisburg
April 1993-März 1995	Vorklinisches Studium an der Universität Mainz
März 1995	Physikum, Universität Mainz
März 1996	1. Staatsexamen, Universität Mainz
März 1997-Feb. 1998	Zwei klinische Auslandssemester an der Universität Wien
Sep. 1998	2. Staatsexamen an der Universität Mainz
Okt. 1998-April 1999	Wissenschaftliche Mitarbeit in der Neurologischen Klinik für Epilepsie der Universität Wien, Prof. Dr. C. Baumgartner
April 1999-März 2000	Praktisches Jahr, LMU München
Mai 2000	3. Staatsexamen, LMU München
Juni 2000-Nov. 2001	Mitbegründer und Gesellschafter der Sedo GmbH, Köln.
Dez. 2001-Mai 2003	Klinische Tätigkeit als Arzt im Praktikum in der neurologischen Klinik der Universität München, Klinikum Großhadern
Juni 2003-März 2004	Produkt-Manager Sedo GmbH, Köln
seit April 2004	Geschäftsführer der Sedo LLC, Boston, USA

10. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr. Christoph Baumgartner von der Universitätsklinik für Neurologie Wien für die Überlassung des Themas, die hervorragende Betreuung und Anleitung in allen wissenschaftlichen Belangen sowie für die anschließende Korrektur der Arbeit.

Herrn PD Dr. med. Soheyl Noachtar danke ich ganz herzlich für seine Bereitschaft, die weitere Betreuung meiner Promotionsarbeit an der Neurologischen Klinik des Klinikums Großhadern München zu übernehmen.

Ich danke allen Mitarbeitern der Klink für Neurologie der Universität Wien unter ihnen insbesondere Frau Dr. med. Ekaterina Pataraia sowie dem gesamten Team der Epilepsie-Monitoring-Einheit der Universitätsklinik für Neurologie Wien.