

Prächirurgische Diagnostik und resektive Epilepsiechirurgie

Martin Kurthen, Thomas Grunwald und Hans-Jürgen Huppertz

Die kurative resektive Epilepsiechirurgie ist mittlerweile für eine Teilgruppe der Patienten mit pharmakotherapieresistenter fokaler Epilepsie als Therapie der ersten Wahl mit einer Erfolgsquote von 50 bis 70 Prozent fest etabliert. Voraussetzungen für einen resektiven Eingriff sind erstens die genaue Eingrenzung des zu resezierenden epileptogenen Areals und zweitens ein geringes Risiko resektionsbedingter postoperativer Einbussen.

Die prächirurgische Diagnostik muss nachweisen, dass diese beiden Voraussetzungen erfüllt sind (1). Eine solche Diagnostik ist prinzipiell bei jedem Patienten mit therapieresistenter fokaler Epilepsie indiziert. Therapieresistenz wird konstatiert, wenn mindestens zwei konsequent durchgeführte medikamentöse Therapien der ersten Wahl gescheitert sind. In den meisten Fällen kann schon aufgrund ambulanter Untersuchungen eine Arbeitshypothese zur Lokalisation des epileptogenen Areals, also derjenigen Hirnregion, deren Entfernung für das Erreichen dauerhafter Anfallsfreiheit notwendig und hinreichend ist, formuliert werden.

Prächirurgische Diagnostik

Hierzu sind lokalisierende Krankheitsmerkmale aus den folgenden Bereichen heranzuziehen:

1. **Anfallssemiologie:** Schon die genaue Schilderung der Anfallszeichen erlaubt häufig recht präzise Rückschlüsse auf das involvierte

Hirnareal («symptomogene Zone»). Aufgrund der topografischen Organisation des Grosshirns lassen sich Kataloge lokalisierender und lateralasierender Anfallszeichen erstellen (2) (Tabelle).

2. **Interiktales EEG:** Fokale epilepsietypische Potenziale verweisen oft ebenfalls auf das epileptogene Areal (Abbildung 1). Allerdings ist das Gebiet, in dem diese Aktivität nachweisbar ist («irritatives Areal»), oft weiter ausgedehnt als das eigentliche epileptogene Areal.
3. **Hochauflösendes MRT des Gehirns:** Hier finden sich bei Patienten mit fokalen therapieresistenten Epilepsien häufig fokale epileptogene Läsionen wie fokale kortikale Dysplasien, gutartige Missbildungstumoren, Kavernome, Residuen von Traumata oder Enzephalitiden, oder – besonders häufig – die Hippocampussklerose als morphologi-

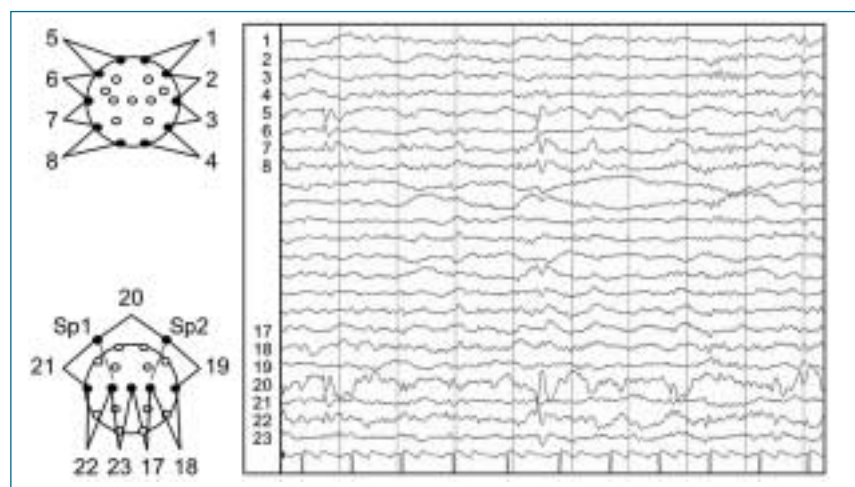


Abbildung 1: Interiktales EEG: Spikes links temporal bei einem Patienten mit Temporallappenepilepsie. Oben: bipolare Längsreihen (Fp2-F8, F8-T4, T4-T6, T6-O2, Fp1-F7, F7-T3, T3-T5, T5-O1). Unten: bipolare Ringschaltung (Cz-C4, C4-T4, T4-rechte Sphenoidalelektrode, rechte - linke Sphenoidalelektrode, linke Sphenoidalelektrode - T3, T3-C3, C3-Cz).

Tabelle:

Lokalisierende und lateralisierende Elemente der Anfallssemiologie

(unvollständige Liste)

Es besteht keine eindeutige Zuordnung der Anfallszeichen und Hirnregionen. Dennoch erlaubt die genaue Erhebung vor allem der initialen Anfallszeichen eine erste Hypothesenbildung bezüglich der Frage des Areals des Anfallsursprungs. Semiologische Elemente, die erst im Verlauf des Anfalls hinzutreten, verweisen eher auf das zerebrale Ausbreitungsgebiet des Anfalls, können also in lokalisationsdiagnostischer Hinsicht irreführend sein.

Anfallszeichen	Mutmasslich involviertes Hirnareal
epigastrische Aura	Hippocampus
olfaktorische Aura	Uncus
Angst	Amygdala oder frontomedianer Kortex
oroalimientäre Automatismen	mesialer Temporallappen
auditive Auren	G. temporalis superior (posterior)
fokale unilaterale Klioni	G. praecentralis
fokale unilaterale somatosensible Phänomene	G. postcentralis
elementare visuelle Pseudohalluzinationen	okzipitaler visueller Kortex
Lachen	Hypothalamus
Schwindel, Liftgefühl	inferiorer parietaler Kortex
gyratorische Elemente (Drehung um Körperlängsachse)	frontaler mittelliniennaher Kortex
affektiv gefärbte Hypermotorik	zingulärer Kortex
postiktale Husten	Temporallappen
iktales Spucken	rechter Temporallappen
postiktale Nasereiben	ipsilaterale Hemisphäre
unilaterales Zwickern	ipsilaterale Hemisphäre
dystone Armhaltung	kontralaterale Hemisphäre
unilaterale toddsche Parese	kontralaterale Hemisphäre
forcierte Kopfwendung kurz vor Generalisierung	kontralaterale Hemisphäre
(post-)iktales Aphasie	dominante Hemisphäre
iktales Sprechen	nicht dominante Hemisphäre

sches Korrelat der mesialen Temporallappenepilepsie (MTLE) (*Abbildung 2*). In Ergänzung der visuellen MR-Auswertung haben in den letzten Jahren verschiedene Verfahren der EDV-gestützten Nachbearbeitung der MR-Daten an Bedeutung gewonnen. Diese Verfahren erlauben es nicht selten, subtile kortikale Läsionen, insbesondere fokale kortikale Dysplasien, zu lokalisieren, selbst wenn diese Veränderungen der visuellen Auswertung entgangen sind (3, 4) (*Abbildung 3*).

Im Idealfall verweisen diese drei Informationen auf ein und dasselbe Hirnareal. Im Rahmen einer stationären Diagnostik erfolgt dann die Dokumentation des patiententypischen Anfalls mittels simultaner Video-EEG-Doppelbilddarstellung (5). Wenn das fokale iktale EEG-Muster (*Abbildung 4*) und im zeitlichen Zusammen-

hang damit das Verhalten im Anfall die Arbeitshypothese bestätigen, kann das epileptogene Areal bereits als bestimmt gelten. Im Bedarfsfall kann zusätzliche lokalisierende Information über die funktionelle Bildgebung (PET und SPECT) gewonnen werden. Gelingt die Eingrenzung des epileptogenen Areals dennoch nicht, kann im Rahmen einer invasiven Diagnostik noch eine Anfallsaufzeichnung direkt vom Gehirn über chronisch implantierte subdurale oder intrazerebrale Elektroden erfolgen (6). Das invasiv bestimmte Areal des Anfallsursprungs ist häufig mit dem epileptogenen Areal deckungsgleich.

Schliesslich ist zu klären, ob eine kurative Resektion zu unerwünschten postoperativen Einbussen führen könnte. Erfasst die Resektion noch funktionstragendes Gewebe, sodass ein Risiko postoperativer Störungen in

(je nach Lokalisation der Resektion) motorischen, sensorischen, sprachlichen oder Gedächtnisleistungen resultieren könnte? In manchen Fällen ist es erforderlich, zur Beantwortung dieser Frage zusätzliche Untersuchungen wie die funktionelle Kernspintomografie, den intrakarotidalen Amobarbitaltest («Wada-Test») zur kurzzeitigen monohemisphärischen Inaktivierung oder das elektrische Stimulationsmapping (bei invasiver Diagnostik) anzuschliessen.

Auf der Grundlage dieser Informationen kann der Patient dann in Kenntnis seines individuellen Nutzen-Risiko-Profils und vor dem Hintergrund seiner persönlichen Zielprioritäten eine Entscheidung für oder gegen einen epilepsiechirurgischen Eingriff treffen.

Resektive kurative Epilepsiechirurgie

Die Resektion erfolgt stets unter mikrochirurgischen Bedingungen, wenn erforderlich, unter Zuhilfenahme der Neuronavigation, des intraoperativen MRT oder einer zusätzlichen intraoperativen Elektrokortikografie zur Bestimmung der Resektionsgrenzen. Zur Behandlung stehen die folgenden chirurgischen Verfahren zur Verfügung (7):

- **Erweiterte Läsionektomie:** Entfernung der epileptogenen Läsion und des unmittelbar angrenzenden epileptogenen kortikalen Gewebes
- **Topektomie:** Entfernung des durch invasive EEG-Diagnostik bestimmten epileptogenen Areals bei Patienten ohne MR-tomografisch erkennbare Läsion
- **Lobektomie:** Entfernung eines epileptogenen Hirnlappens. Wichtigste Variante ist die anteriore Zweidrittelresektion des Temporallappens bei Schläfenlappenepilepsien
- **Selektive Amygdalahippocampektomie:** Entfernung von Hippocampus, Amygdala und G. parahippocampalis bei mesialer Temporallappenepilepsie (*Abbildung 4*); bei diesem Syndrom ist die Zweidrittelresektion nur noch als Eingriff der zweiten Wahl anzusehen

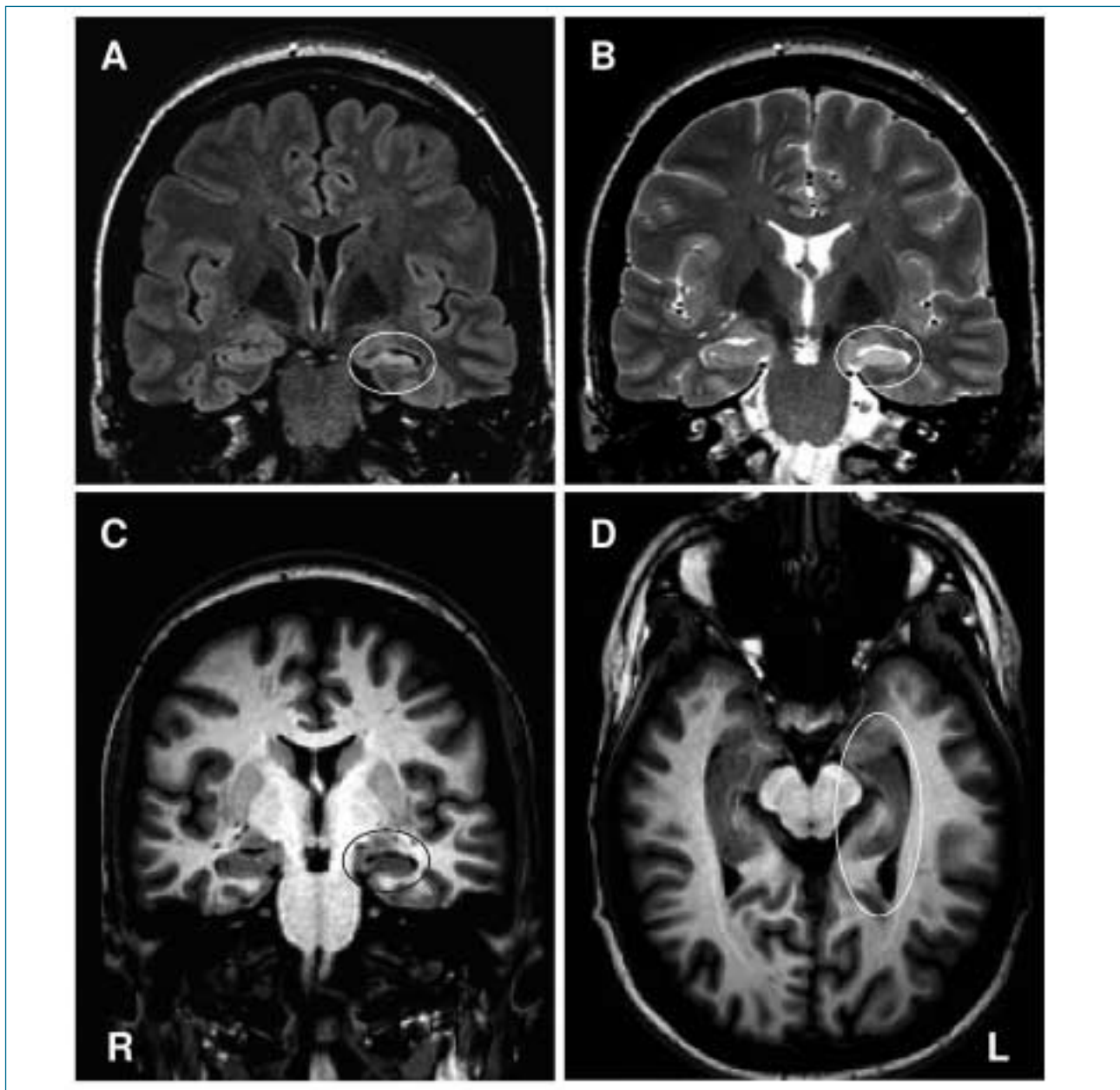


Abbildung 2: MRI mit koronaren FLAIR-Aufnahmen (A), koronaren T2-Aufnahmen (B) sowie koronaren und transversalen T1-Aufnahmen (C und D) in temporaler beziehungsweise hippocampaler Angulierung bei einer 43-jährigen Patientin mit hypomotorischen, komplex-fokalen Anfällen (von einer epigastrischen Aura eingeleitet) und links-temporalem EEG-Anfallsursprung. Erkennbar sind die typischen primären und sekundären kernspintomografischen Zeichen einer (hier linksseitigen) Hippocampus-Sklerose. Zu den primären Zeichen gehören: 1) die Atrophie des Hippocampus, 2) die Signalalteration (Hyperintensität in T2 und FLAIR bzw. Hypointensität in T1), und 3) der Verlust der Binnenstruktur beziehungsweise der Laminierung des Hippocampus. Sekundäre Zeichen (hier z.B. die Erweiterung des Temporalhorns des Seitenventrikels und der Verlust der Interdigitationen des Hippocampuskopfes; nicht gezeigt beziehungsweise hier nicht vorliegend: die Atrophie des Temporalpols, die Signalalteration des temporo-polaren Marklagers, die Atrophie von ipsilateralem Fornix und Mamillarkörper) können fakultativ zusätzlich vorliegen, gelten aber nicht als sichere Merkmale.

■ Funktionelle Hemisphärektomie:

Diskonnektion und teilweise Entfernung einer komplett erkrankten und nicht mehr funktionstragenden Grosshirnhemisphäre.

Sogenannte multiple subpiale Transektionen, also feine Durchtrennungen des Kortex in Abständen von we-

nigen Millimetern, werden wegen des dabei weitgehend möglichen Funktionserhalts des Gewebes gelegentlich am Rande der Resektion durchgeführt, wenn dort das epileptogene Areal mit eloquentem Gewebe (z.B. motorischer Kortex, Sprachzentren) überlappt.

Die resektive Chirurgie hat bei fast allen Patienten einen kurativen Anspruch, es wird also dauerhafte Anfallsfreiheit als Operationsziel festgelegt. Palliative epilepsiechirurgische Eingriffe wie die Kallosotomie oder die isolierten MST werden in der vorliegenden Übersicht nicht diskutiert.

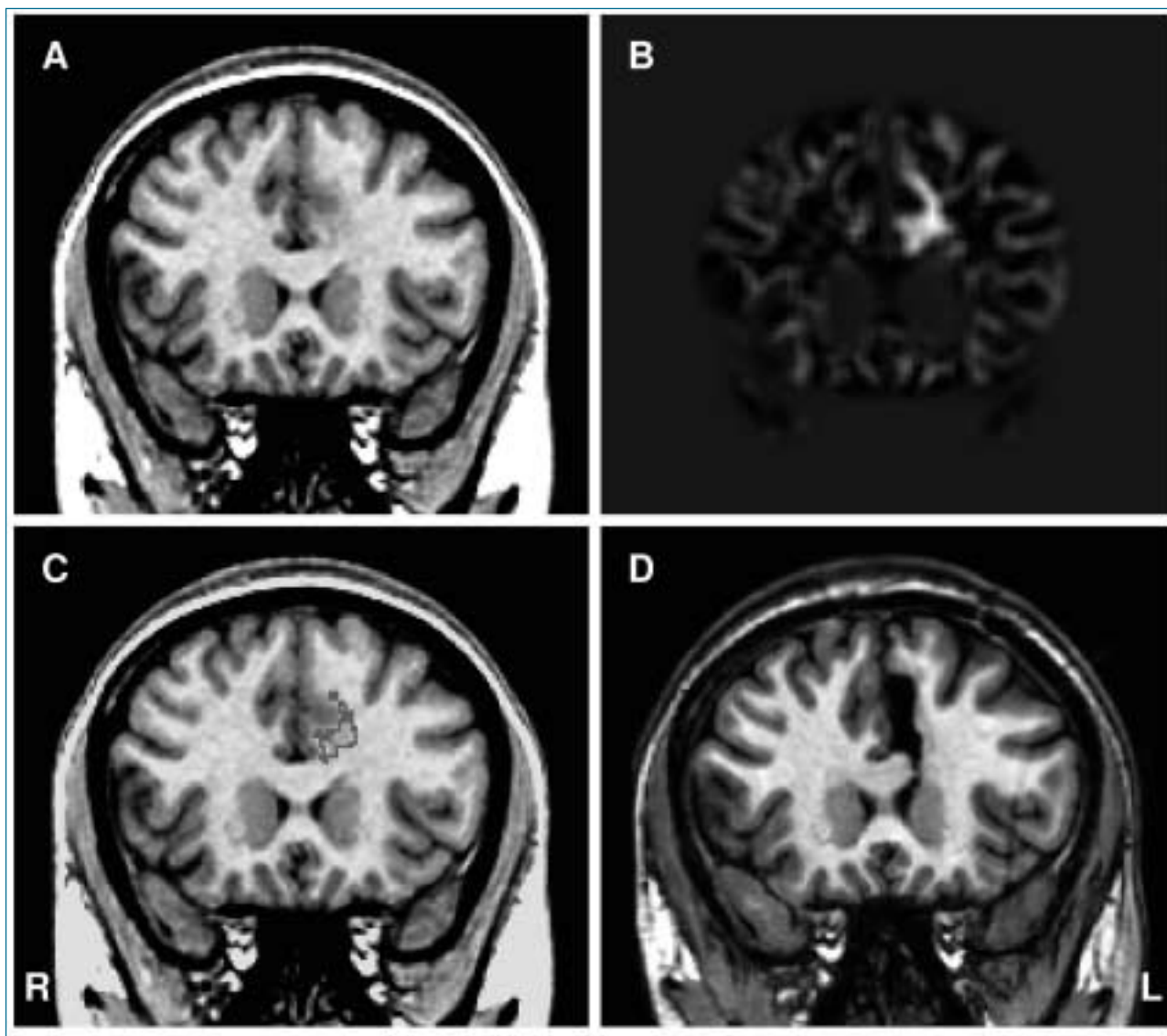


Abbildung 3: MRI bei einer 27-jährigen Patientin mit Frontallappenepilepsie und einer histologisch gesicherten fokalen kortikalen Dysplasie im Bereich des linksseitigen Gyrus cinguli. A) T1-Sequenz eines initial als unauffällig bewerteten MRI. B) Ergebnis der morphometrischen MRI-Analyse mit Hervorhebung von Hirnregionen mit Mark-Rinden-Differenzierungsstörung. C) Ergebnis der automatischen Detektion der Abweichungen im Vergleich zu den MRI-Daten eines gesunden Kontrollkollektivs. D) Zustand nach erweiterter Läsionektomie.

Im operativen Gesamtkollektiv liegt die Quote postoperativ anfallsfreier Patienten weltweit bei etwa 60 Prozent. Komplikationsbedingte postoperative Einbussen kommen in 3 bis 5 Prozent der Fälle vor (s.u. Ergebnisse), die perioperative Sterberate liegt bei 1 bis 5 Promille.

Ergebnisse und Nachbehandlung

Anfallsfreiheit: Interindividuell können die Chancen auf postoperative Anfallsfreiheit stark variieren. So liegt zum Beispiel bei eindeutigen unilateralen MTLE die Quote der Anfallsfreiheit nach selektiver Amygdalahippo-

campektomie bei 70 bis 80 Prozent, bei nicht läsionellen extratemporalen Epilepsien hingegen allenfalls bei 50 Prozent (Topektomie). Da temporale Resektionen den grössten Anteil des Patientenkollektivs ausmachen, sind spezifische Prädiktoren des Anfallsergebnisses für diese Gruppe am besten bekannt. Unter den positiven Prädiktoren zählen hier unter anderem: das Vorliegen einer Hippocampussklerose oder eines gutartigen Missbildungstums, eine kurze präoperative Krankheitsdauer und das Fehlen präoperativer generalisierter tonisch-klonischer Anfälle. Reduziert werden die Aus-

sichten auf Anfallsfreiheit hingegen durch eine über 20-jährige Krankheitsdauer und das präoperative Auftreten von Status epilepticus (s. [8] zu weiteren Prädiktoren).

Komplikationen und unerwünschte Folgen: Bei 3 bis 5 Prozent der Patienten führen Komplikationen wie Blutungen, Entzündungen, Infarkte oder traumatische Schädigungen zu nicht rückbildungsfähigen Funktionseinbussen wie Paresen, Wahrnehmungsstörungen oder Sprachstörungen. Häufiger sind unerwünschte, aber nicht vermeidbare Operationsfolgen wie zum Beispiel die homonyme Quadranten-

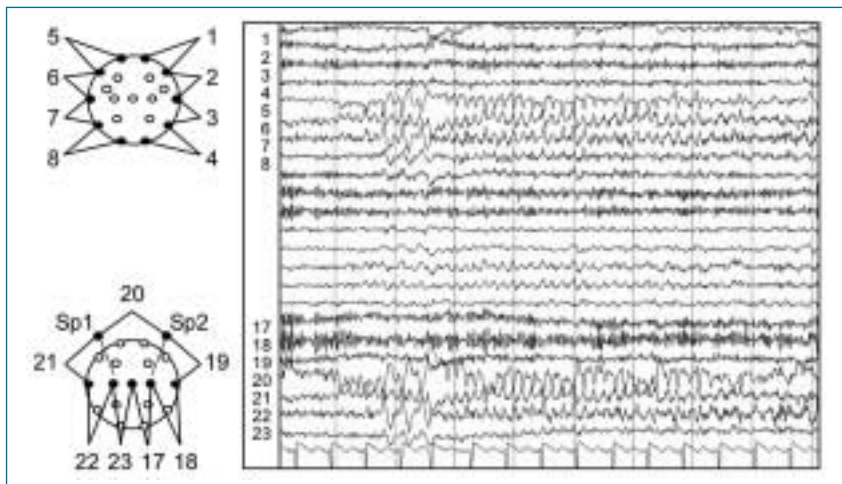


Abbildung 4: Iktales EEG: Beginn eines komplex-fokalen Anfalls im linken Temporallappen. Oben: bipolare Längsreihen (Fp2-F8, F8-T4, T4-T6, T6-O2, Fp1-F7, F7-T3, T3-T5, T5-O1). Unten: bipolare Ringschaltung (Cz-C4, C4-T4, T4-rechte Sphenoidalelektrode, rechte - linke Sphenoidalelektrode, linke Sphenoidalelektrode-T3, T3-C3, C3-Cz).



Prof. Dr. med. Martin Kurthen
PD Dr. med. Dr. phil. Thomas
Grunwald

PD Dr. med. Hans-Jürgen Huppertz
Schweizerisches Epilepsie-Zentrum
Bleulerstrasse 60
8008 Zürich

Interessenskonflikte: keine

anopsie (bei temporalen Resektionen) oder kosmetische Störungen, etwa die Gesichtsreliefveränderung durch Atrophie des M. temporalis. Unter den möglichen postoperativen neuropsychologischen Einbußen kommt der Störung des verbalen episodischen Gedächtnisses nach dominantseitigen temporalen Resektionen mit Einbezug der mesiotemporalen Strukturen die grösste Bedeutung zu. In der prächirurgischen Diagnostik wird versucht, das Risiko solcher Einbußen aus den Ergebnissen der neuropsychologischen Untersuchungen (funktionelles MRT, Wada-Test, neuropsychologische Testung) abzuleiten.

Medikamentöse Nachbehandlung: Unter der Vorstellung, dass postoperativ eine medikamentöse Behandlung nur unterstützend und idealerweise auch nicht mehr dauerhaft erforderlich sein wird, kann versucht werden, präoperativ bereits eine antikonvulsive Monotherapie zu etablieren. Bei postoperativer Anfallsfreiheit wird das Ausschleichen des Antikonvulsivums üblicherweise frühestens nach einem Jahr begonnen. In der Outcome-Forschung ist noch umstritten, ob beziehungsweise in welchem Masse das Absetzen der Antikonvulsiva das Risiko von Rezidivanfällen erhöht. Viele Patienten wählen sogar die dauerhafte Fortführung einer antikonvulsiven

Monotherapie, da sie befürchten, andernfalls die mühsam erreichte Anfallsfreiheit zu gefährden.

Abschliessend sei darauf hingewiesen, dass die resektive kurative Epilepsiechirurgie für Erwachsene und Kinder prinzipiell gleichermassen geeignet ist. Im Detail weist die pädiatrische prächirurgische Diagnostik und Epilepsiechirurgie allerdings einige Besonderheiten auf, die im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht behandelt werden können (9).

Fazit

Bei Patienten mit fokalen Epilepsien sollte heute nach der Feststellung einer relativen Therapieresistenz zügig eine prächirurgische Diagnostik in einem epilepsiechirurgischen Zentrum eingeleitet werden. Wenn nachfolgend eine Indikation zur Operation gestellt werden kann, ist die resektive Epilepsiechirurgie als Therapie der ersten Wahl einzustufen, da die Chance auf Anfallsfreiheit durch Operation deutlich höher ist als die Aussichten bei Fortführung medikamentöser Therapien (ca. 60% vs. ca. 10%). Wird Anfallsfreiheit erreicht, so kann die peri- und postoperativ zunächst noch beibehaltene antikonvulsive Medikation frühestens nach einem Jahr ausgeschlichen werden. ■

Literatur :

1. Lüders H, Comair YG (Hrsgg) (2001) *Epilepsy surgery*. 2nd edition. New York, Blackwell.
2. So EL (2006) Value and limitations of seizure semiology in localizing seizure onset. *J Clin Neurophysiol* 23: 353-357.
3. Huppertz HJ, Grimm C, Fauser S, Kassubek J, Mader I, Hochmuth A, et al. (2005) Enhanced visualization of blurred gray-white matter junctions in focal cortical dysplasia by voxel-based 3D MRI analysis. *Epilepsy Res* 67: 35-50.
4. Huppertz HJ, Kassubek J, Altenmüller DM, Breyer T, Fauser S (2008) Automatic curvilinear reformatting of three-dimensional MRI data of the cerebral cortex. *Neuroimage* 39: 80-86.
5. Kurthen M, Burr W, Elger CE (2002) Das EEG in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik. In: Zschocke S. *Klinische Elektroenzephalographie*. 2. Auflage. Berlin, Springer: 307-340.
6. Rosenow F, Lüders H (Hrsgg) (2004) *Presurgical assessment of the epilepsies with clinical neurophysiology and functional imaging*. Amsterdam, Boston: Elsevier.
7. Shorvon SD, Perucca E, Fish DR, Dodson WE (Hrsgg) (2004) *The treatment of epilepsy*. 2nd edition. New York: Blackwell.
8. Kurthen M, Grunwald T (2006) Prädiktoren der kurz- und langfristigen Anfallskontrolle nach resektiver Epilepsiechirurgie. *Epileptologie* 23: 131-139.
9. Elger CE, Kurthen M (2005) Paediatric epilepsy surgery. In: Panteliadis CP, Korinthenberg R (Hrsgg) *Paediatric neurology*. Stuttgart, New York: Thieme, pp 622-645.