



Epilepsie-Liga
Seefeldstrasse 84
CH-8034 Zürich

Redaktionskommission

Christian Damsa / Genève
Thomas Dorn / Zürich
Jürgen Drewe / Basel
Jean-Marc Fritschy / Zürich
Hennric Jokeit / Zürich
Günter Krämer / Zürich (Vorsitz)
Klaus Meyer / Tschugg
Margitta Seeck / Genève
Gabriele Wohlrab / Zürich

Beirat

Andrea Capone Mori / Aarau
Paul-André Despland / Lausanne
Giovanni B. Foletti / Lavigny
Jean-Marc Fritschy / Zürich
Regina Henggeler-Dimmler / Unterägeri
Christian W. Hess / Bern
Kazimierz Karbowski / Muri b. Bern
Max Kaufmann / Basel
Günter Krämer / Zürich
Theodor Landis / Genève
Christoph Pachlatko / Zürich
Markus Schmutz / Basel
Franco Vassella / Bremgarten
Jean-Guy Villemure / Lausanne
Heinz-Gregor Wieser / Zürich

Inhalt

Editorial	109
Prächirurgische Diagnostik bei mesialer Temporallappenepilepsie <i>Thomas Grunwald und Martin Kurthen</i>	110 – 116
Kombinierter Einsatz von morphometrischer MRT-Analyse und gezielter invasiver EEG-Diagnostik bei fokaler kortikaler Dysplasie: eine Kasuistik <i>Dirk-Matthias Altenmüller und Hans-Jürgen Huppertz</i>	117 – 125
Stimulation électrique intracrânienne dans le traitement de l'épilepsie <i>Colette Boëx, Serge Vulliémot, Laurent Spinelli, Giovanni B. Foletti, Claudio Pollo et Margitta Seeck</i>	126 – 130
Prädiktoren der kurz- und langfristigen Anfallskontrolle nach resektiver Epilepsiechirurgie <i>Martin Kurthen und Thomas Grunwald</i>	131 – 139
Epilepsy Surgery: Current Role and Future Developments <i>Heinz Gregor Wieser</i>	140 – 151
Erfahrungen mit Generika bei Epilepsie-Patienten. Ergebnisse einer Internet-basierten Befragung in Deutschland, Österreich und der Schweiz <i>Günter Krämer, Bernhard Jochen Steinhoff, Martha Feucht, Margarethe Pfäfflin und Theodor W. May</i>	152 – 161
Epilepsie-Liga-Mitteilungen	162 – 164
Kongresskalender	165 – 167



Généralités

Le journal « Epileptologie » publie des articles adressés au journal, commandés ou non, se rapportant à tous les thèmes de l'épileptologie. Dans la règle, seuls les articles qui n'ont pas encore été publiés sont acceptés. Les articles, ou parties intégrantes d'articles, ne doivent pas avoir été soumis parallèlement à d'autres éditeurs, ni avoir été déjà acceptés par d'autres éditeurs. Tous les manuscrits feront l'objet de deux expertises. Il n'y aura pas de tirages à part des articles, par contre ils seront publiés sur la page web de la Ligue (www.epi.ch) et disponibles pour téléchargement sous forme de fichier « pdf ».

Correspondance

Les manuscrits non commandés (ainsi que la correspondance à l'éditeur) doivent être envoyés à: **Madame M. Becker, Rédaction Epileptologie, Ligue Suisse contre l'Epilepsie, Seefeldstrasse 84, Case postale 1084, 8034 Zurich. Tél. 043/488 67 79, fax 043/488 67 78, e-mail: becker@epi.ch.**

Indications pour la rédaction des manuscrits

Seuls les manuscrits correspondant aux critères suivants seront acceptés. Les manuscrits qui ne seront pas rédigés correctement seront renvoyés avant l'expertise.

1. **Langue:** En plus de l'allemand, les articles en français et en anglais sont acceptés.
2. **Style:** En allemand, les formes alémaniques avec « z » et « k » (par exemple « Karzinom ») sont valables, les termes spécialisés en latin conservent leur orthographe (par ex. arteria carotis).
3. **Format:** L'ensemble du texte, y compris les références littéraires, les tableaux et légendes, doit être dactylographié et formaté de la façon suivante:
 - Papier DIN-A4, recto (interligne 1^{1/2} ou 2 avec un maximum de 30 lignes par page)
 - Renvoi à la littérature dans l'ordre d'apparition dans le texte, numérotation arabe apparaissant dans le texte dans des parenthèses carrées.
 - Les tableaux et illustrations doivent être numérotés consécutivement par des chiffres arabes.
4. **Ordre:** 1. Page de titre (incluant le cas échéant, les remerciements aux personnes et/ou institutions qui ont contribué au travail), 2. Résumé en allemand, français et anglais. Mots clés des trois langues. 3. Texte. 4. Littérature. 5. Tableaux. 6. Légendes des illustrations. 7. Illustrations.
 - La page de garde contient le titre entier du travail (français et anglais), les noms et titres des auteurs, les institutions pour lesquelles les auteurs travaillent ain-

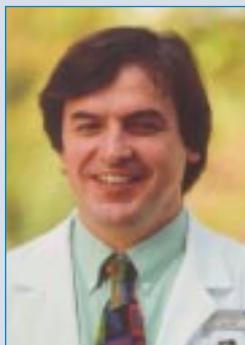
si que les coordonnées complètes de l'auteur principal, avec numéro de téléphone, fax et e-mail.

- Résumé et abstract en anglais (avec le titre du travail): Sans référence, ni acronyme, ni abréviation inhabituelle (maximum 250 mots).
- 3 à 6 mots clés.
- **Texte:** Disposition dans les travaux originaux : Introduction, méthodes (y compris matériel d'examen, patients, animaux de laboratoire, le cas échéant les autorisations, resp. respect de la Déclaration d'Helsinki, y compris le vote du comité d'éthique), résultats et discussion. Les abréviations doivent être écrites en entier à leur première apparition dans le texte.
- **Références:** Les références à la littérature doivent être citées à la fin du travail dans l'ordre d'apparition dans le texte et citées suivant le modèle ci-dessous. Les communications personnelles, les résultats non publiés et/ou les manuscrits adressés à la publication ne sont pas acceptés, mais doivent être mentionnés de façon appropriée dans le texte. Les citations « à l'impression » resp. « in press » ne se rapportent qu'aux travaux qui ont été acceptés (en ajoutant le nom du journal, le numéro et l'année de parution, si connus). La citation de travaux « en préparation » n'est pas autorisée. Les communications de congrès ne seront prises en considération que sous forme d'abstract ou d'article de « Proceedings-Journal ».
- **Tableau :** Chaque tableau doit apparaître sur une nouvelle page avec un titre explicatif court. Les abréviations et les signes doivent être expliqués en pied de page.
- **Légendes d'illustrations :** La légende de chaque illustration doit être sur une nouvelle page ; les abréviations et les signes doivent y être expliqués.
- **Illustrations :** Dessins, dessins en dégradé ou photographies (noir/blanc ou couleurs).
- **Modèle de citation :** Article de journal : Daoud AS, Batieha A, Abu-Ekteish F et al. Iron status: a possible risk factor for the first febrile seizure. *Epilepsia* 2002; 43: 740-743 (nommer les 4 premiers auteurs; abréviation des journaux selon la « List of Journals indexed in Index Medicus »); Livres: Shorvon S. Status Epilepticus. Its Clinical Features and Treatment in Children and Adults. Cambridge: Cambridge University Press, 1994; Chapitres de livres: Holthausen H, Tuxhorn I, Pieper T et al. Hemispherectomy in the treatment of neuronal migrational disorders. In: Kotagal P, Lüders HO (eds): *The Epilepsies. Etiologies and Prevention*. San Diego, London, Boston et al: Academic Press, 1999: 93-102

Que devez-vous envoyer à la rédaction?

Tous les manuscrits doivent être envoyés en trois exemplaires, y compris les illustrations et tableaux. L'envoi de fichiers électroniques (MS Word) est préférable, comme alternative, l'envoi de trois exemplaires imprimés et d'une disquette (pour les illustrations et les tableaux mentionner le programme utilisé) est possible.

*Dr. med. G. Krämer,
Präsident der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie*



Das vorliegende Heft stellt eine aktuelle Standortbestimmung der diagnostischen und therapeutischen Aspekte der Epilepsiechirurgie dar. In den letzten 10 Jahren hat es bei der prächirurgischen Abklärung einen starken Wandel zu Gunsten nicht-invasiver Verfahren gegeben, die bei der weitaus grössten Mehrzahl der Patienten mit mesialer Temporallappenepilepsie ausreichend sind. Die entsprechende Oberflächen-EEG-Diagnostik wird dabei durch die Bildgebung und neuropsychologische Tests ergänzt (s. Beitrag Grunwald und Kurthen).

Bei der strukturellen Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie haben neuere Auswertemethoden erhebliche Fortschritte bei der Aufklärung zuvor als kryptogen angesehener Epilepsien ergeben, insbesondere bezüglich der Erkennung fokaler kortikaler Dysplasien (s. Beitrag Altenmüller und Huppertz).

Neben den epilepsiechirurgischen resektiven Verfahren werden in letzter Zeit vermehrt elektrische Stimulationsverfahren diskutiert und angewendet. Dies nicht nur in Form der so genannten Vagusnervstimulation, sondern auch mittels intrakranieller Stimulationsverfahren (s. Beitrag Boëx et al.).

Nicht nur aus Sicht der betroffenen Patienten und ihrer Angehörigen, sondern auch für den behandelnden und beratenden Arzt sind Prädiktoren der Anfallskontrolle nach epilepsiechirurgischer Therapie bedeutsam (s. Beitrag Kurthen und Grunwald).

Eine historische Zusammenfassung der Epilepsiechirurgie mit Ausblick bezüglich möglicher künftiger Entwicklungen rundet das Themenheft ab (s. Beitrag Wieser).

Als zusätzlicher Beitrag wird in diesem Heft über die Ergebnisse einer Internet-basierten Befragung von Ärzten in Deutschland, Österreich und der Schweiz bezüglich ihrer Erfahrung mit Generika bei Epilepsiepatienten berichtet (s. Beitrag Krämer et al.).

Ich hoffe, dass es erneut gelungen ist, ein interessantes Themenheft zusammenzustellen. Ich bedanke mich bei den Autoren für die kurzfristige Bereitschaft zur Manuskripterstellung, die sich durch einen überlastungsbedingten Wechsel der Zuständigkeit in der Redaktionskommission ergeben hat.

Günter Krämer

Thomas Grunwald und Martin Kurthen,
Schweizerisches Epilepsie-Zentrum Zürich

Zusammenfassung

Die epilepsiechirurgische Behandlung pharmakoresistenter mesialer Temporallappenepilepsien (MTLE) hat sich als nachgewiesenermassen erfolgreich bewährt. Insbesondere die selektive Amygdalahippokampektomie führt in vielen Fällen zur Anfallsfreiheit. Voraussetzung ist jedoch eine sorgfältige prächirurgische Diagnostik, zu deren Aufgaben die möglichst genaue Abschätzung der Chancen und etwaigen Risiken einer Operation ebenso gehört wie die umfassende und verständliche Information der Patienten, so dass diese eine Entscheidung für oder gegen eine Operation treffen können. Die wichtigsten Elemente der prächirurgischen Diagnostik sind das Langzeit-Video/EEG-Monitoring, die kernspintomographische bildgebende Diagnostik sowie neuropsychologische Untersuchungen (inklusive der funktionellen Kernspintomographie und des Wada-Tests). Liefern diese Untersuchungen konkordante Befunde, so kann in vielen Fällen auf weitergehende invasive EEG-Ableitungen verzichtet werden. Bei unklaren oder nicht konkordanten Daten ist eine invasive Diagnostik aber auch weiterhin unverzichtbar. In der vorliegenden Übersicht stellen wir Voraussetzungen und etwaige Kontraindikationen epilepsiechirurgischer Eingriffe im mesialen Temporallappen dar und diskutieren die Bedeutung typischer Untersuchungsbefunde der prächirurgischen Diagnostik.

Epileptologie 2006; 23: 110 – 116

Schlüsselwörter: Temporallappenepilepsie, Hippokampusklerose, Epilepsiechirurgie, prächirurgische Diagnostik

Presurgical Evaluation of Mesial Temporal Lobe Epilepsy

Epilepsy surgery is an established and effective treatment for pharmacoresistant medial temporal lobe epilepsies (MTLE). Especially, selective amygdalo-hippocampectomies can achieve seizure-freedom in many cases. Mandatory prerequisite is a careful presurgical evaluation, which aims at predicting chances and possible risks of an operation as precisely as possible. In addition, patients must be informed comprehensively and intelligibly so that they can decide for or against surgery. The main elements of presurgical evaluations are long-term video/EEG-monitoring, magnetic resonance imaging, and neuropsychological tests (including

functional MRI and the Wada-test). If these examinations yield concordant results it is often possible to do without further invasive recordings, which however are still indicated in case of unclear or non-concordant results. Here, we describe preconditions and possible contraindications of epilepsy surgery within the medial temporal lobe and discuss the significance of typical findings of presurgical evaluations.

Key words: Temporal epilepsy, hippocampal sclerosis, epilepsy surgery, presurgical diagnostics

Diagnostic préopératoire en cas d'épilepsie du lobe méiotemporal

L'efficacité du traitement chirurgical d'épilepsies du lobe méiotemporal rebelles aux traitements médicamenteux est désormais prouvée. L'amygdalo-hippocampectomie sélective a permis de supprimer l'apparition de crises dans de nombreux cas. Cependant, la réussite d'une intervention dépendra en grande mesure d'un diagnostic préopératoire minutieux qui doit englober une évaluation aussi précise que possible des chances et des éventuels risques d'une opération, ainsi qu'une information complète et claire des patients, afin qu'ils puissent se décider pour ou contre une intervention en toute connaissance de cause. Les éléments clés du diagnostic préopératoire sont le monitoring de longue durée par vidéo/EEG, le diagnostic par imagerie à résonance magnétique, ainsi que des examens neuropsychologiques (y compris la remnographie fonctionnelle et le test de Wada). Si les résultats de ces examens sont concordants, on pourra dans de nombreux cas renoncer à des dérivations d'EEG invasives plus poussées. Un diagnostic invasif restera toutefois incontournable lorsque les données obtenues sont diffuses ou incohérentes. Dans l'aperçu ci-devant, nous présentons les conditions et les éventuelles contre-indications d'une chirurgie curative de l'épilepsie dans la partie mésiale du lobe temporal et discutons de l'importance des résultats typiques d'un examen dans le cadre du diagnostic préopératoire.

Mots clés : épilepsie du lobe temporal, sclérose de l'hippocampe, chirurgie de l'épilepsie, diagnostic préopératoire

Eine epilepsiechirurgische Behandlung ist ein elektiver Eingriff. Die Entscheidung dafür oder dagegen ist daher immer Sache des Patienten und gegebenenfalls seiner Eltern oder Betreuer. Ärztliche Aufgabe ist es jedoch, den Betroffenen die Informationen zu individuellen Erfolgsaussichten und Risiken einer solchen Behandlung bereit zu stellen, die sie brauchen, um eine sinnvolle Entscheidung treffen zu können, – und ihnen diese Informationen so darzustellen, dass sie sie verstehen und werten können. Die Ziele jeder prächirurgischen Epilepsiediagnostik sind daher: 1. die Lokalisation des Anfallsursprungs und die Abschätzung der Erfolgsaussichten einer etwaigen Operation, 2. die möglichst genaue Einschätzung der individuellen Risiken, die ein epilepsiechirurgischer Eingriff hätte, und 3. die adäquate Aufklärung und Beratung im Hinblick auf die individuellen Chancen und Risiken. Ärztliche Aufgabe ist es aber auch, diejenigen Patienten möglichst frühzeitig zu identifizieren, bei denen eine weitere medikamentöse Therapie geringe, ein epilepsiechirurgischer Eingriff aber grosse Chancen auf Erfolg hat. MTLE-Patienten gehören oft in diese Gruppe: Einerseits sind Temporalappen-Epilepsien mit einer Hippokampussklerose häufig pharmakoresistent und andererseits führt die epilepsiechirurgische Behandlung in ca. 70% aller Fälle zur Anfallsfreiheit. Die Operation selbst ist dabei ein seit vielen Jahren etabliertes und bewährtes Verfahren, das für einen in der Epilepsiechirurgie erfahrenen Neurochirurgen eine Routinemethode darstellt. Dennoch muss die Indikation dazu in jedem Einzelfall sorgfältig geprüft werden.

Voraussetzungen für eine prächirurgische Diagnostik

Eine zwingende Voraussetzung für jeden epilepsiechirurgischen Eingriff ist die Pharmakoresistenz, also die Tatsache, dass es nicht gelingt, durch eine medikamentöse Therapie Anfallsfreiheit zu erreichen, ohne dass diese Therapie zu intolerablen Nebenwirkungen führt. Inzwischen ist gesichert, dass sich die Pharmakoresistenz bei einer MTLE mit Hippokampussklerose früh abzeichnet. Es erscheint daher nicht mehr vertretbar, Patienten, die von einer operativen Therapie profitieren könnten, eine jahrelange erfolglose Behandlung mit wechselnden Antiepileptika zuzumuten, bevor man ihnen eine Pharmakoresistenz attestiert. Praktisch sollte daher bereits jede Erstabklärung einer vermuteten Epilepsie – insbesondere, wenn die Anamnese Anhaltspunkte für das „typische Syndrom“ einer MTLE enthält – zur Durchführung einer kernspintomographischen Untersuchung nach epileptologischen Kriterien Anlass geben. Hierzu gehören vor allem auch dünnsschichtige koronare und axiale FLAIR- und T2-gewichtete Aufnahmen in temporalen Angulierung. Findet sich dabei eine typischerweise epileptogene temporo-mesiale Läsion, speziell eine Hippokampussklerose, so sollte man be-

reits dann eine mögliche Pharmakoresistenz antizipieren. Generell kann von einer Pharmakoresistenz ausgegangen werden, wenn zwei Antiepileptika der ersten Wahl – alleine und/oder in Kombination – nicht zur Anfallsfreiheit geführt haben. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein anderes Medikament oder eine andere Kombination von Antiepileptika danach noch zur Anfallsfreiheit führt, liegt sicher unter 10% [1]. Dabei erscheint uns zudem die oben genannte Einschränkung wichtig, dass das Therapieziel nicht um den Preis intolerabler Nebenwirkungen erstrebt werden sollte. Eine Anfallsfreiheit etwa bei einer die Lebensqualität einschränkenden Vigilanzminderung kann nicht das Ziel einer modernen Epilepsie-therapie sein. Als beeinträchtigend empfundene Nebenwirkungen führen auch oft zu Non-Compliance. Aus diesem Grund erscheint uns auch die in älteren Monographien geäußerte Ansicht, dass eine Non-Compliance immer eine Kontraindikation zu einem epilepsiechirurgischen Eingriff sei, zu pauschal gefasst: Nebenwirkungen liegen vor allem auch „im Auge des Betrachters“, und es ist kaum zu erwarten, dass Compliance gegen objektive oder subjektiv erlebte Nebenwirkungen auf Dauer etabliert werden kann.

Nicht alle Formen der TLE mesio-temporalen Ursprungs sind identisch, und nicht immer (wenn auch in vielen Fällen) ist eine unilaterale Hippokampussklerose das morphologische Korrelat des primären epileptogenen Fokus'. So findet sich in manchen Fällen auch ein Tumor (zum Beispiel ein Gangliogliom oder ein DNET (dysembryoplastischer neuroepithelialer Tumor)), ein Kavernom oder eine postenzephalitische oder ischämische Läsion etc. Auch hier sind epilepsiechirurgische Eingriffe oft erfolgreich, wenn – wie häufig in Fällen mit Missbildungstumoren oder Gefässmissbildungen – ein einseitig mesio-temporalen Anfallsursprung plausibel gemacht werden kann. Selbst in Fällen einer beidseitigen Hippokampussklerose ist eine Operation nicht zwangsläufig ausgeschlossen: stellt sich der Hippokampus einer Seite bildmorphologisch und/oder elektrophysiologisch deutlich asymmetrisch stark von der Epilepsie betroffen dar, kann eine einseitige Resektion auch bei Zeichen einer bilateralen AHS (Ammons-hornsklerose) zu Anfallsfreiheit führen [2]. Ebenso wenig stellen bitemporale unspezifische oder epilepsietypische Auffälligkeiten im Routine-EEG eine Kontraindikation zur Operation oder gar zur prächirurgischen Abklärung dar. Diese bilateralen Veränderungen finden sich sogar eher häufig auch bei Patienten mit einem unitemporalen Anfallsursprung. – Auch das Fehlen bildmorphologisch erkennbarer Veränderungen schließt die Möglichkeit einer erfolgreichen epilepsiechirurgischen Behandlung keineswegs aus, wenn die weitere Diagnostik einen mesio-temporalen Anfallsursprung dennoch nachzuweisen erlaubt. Die Wertigkeit all dieser auf den ersten Blick vielleicht nicht eindeutig einzuschätzenden Befunde zu bestimmen, ist Aufgabe der prächirurgischen Diagnostik. Daher sollte das Vorliegen solcher Befunde im Rahmen der ambulanten Voraus-

wahl prächirurgischer Patienten nicht dazu führen, einem Menschen die Chance einer epilepsiechirurgischen Behandlung voreilig und prinzipiell zu verwehren.

Eine Intelligenzminderung stellt keine zwingende Kontraindikation zur Epilepsiechirurgie dar, obwohl früher vermutet wurde, dass eine derartige Behinderung in jedem Fall auf eine diffuse Gehirnschädigung verweisen müsse, die mit einem multifokalen Anfallsursprung einhergehe. Tatsächlich profitieren aber Patienten mit einem niedrigen IQ von einem epilepsiechirurgischen Eingriff nicht signifikant weniger als Patienten mit einem normalen IQ [3]. Eine akute psychiatrische Erkrankung ist dagegen zumindest solange eine Kontraindikation, als sie es einem Patienten erschwert oder unmöglich macht, sich aufgeklärt und eigenverantwortlich für eine Operation zu entscheiden. Ist ein Patient mit einer solchen Erkrankung jedoch adäquat behandelt und symptomfrei, so sollte auch ihm eine epilepsiechirurgische Therapie nicht verwehrt werden. Internistische Erkrankungen, durch die eine Operation ein unvertretbar grosses Risiko darstellen würde, stellen dagegen selbstverständlich eine Kontraindikation dar, ebenso wie die durchaus mögliche Tatsache, dass ein Patient trotz sachgemässer und wohl verstandener Aufklärung eine Operation prinzipiell nicht wünscht. In diesen Fällen verbietet sich selbstverständlich auch eine prächirurgische Diagnostik.

Indikationsstellung zur Operation in Abhängigkeit von der prächirurgischen Befundkonstellation

Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Operation bei einer MTLE zur postoperativen Anfallsfreiheit führt, liegt bei mindestens 70%. Invasive Abklärungen mit Implantation von Tiefenelektroden in den mesialen Temporalappen oder Foramen-ovale-Elektroden an den temporo-basalen Kortex könnten die Vorhersagegenauigkeit zwar noch weiter erhöhen, eine solche invasive Diagnostik muss heute jedoch vielen Patienten nicht mehr zugemutet werden. Es wurde sogar schon gefragt, ob es bei vermuteter und therapieresistenter MTLE überhaupt noch notwendig ist, den Patientinnen und Patienten die Aufzeichnungen von Anfällen und deren Provokation durch Reduktion und ggf. Absetzen der Antiepileptika zuzumuten. In der Tat ist dies (mehr noch als die etwaige Implantation intrakranieller Elektroden) der eigentlich „invasive“ Teil der prächirurgischen Diagnostik: Die Reduktion der Antiepileptika birgt immer das prinzipielle Risiko eines Auftretens sekundär generalisierter Anfälle bis hin zum konvulsiven Status epilepticus mit allen damit assoziierten Risiken. Dies ist somit – neben dem technischen Aufwand einer simultanen Doppelbilddarstellung von EEG und Video – ein Grund dafür, dass die prächirurgische Epilepsiediagnostik so personal- und kostenaufwändig ist; denn die Patienten müssen rund um die Uhr überwacht werden. Wäre es bei entsprechender Anamnese und passendem

MRT-Befund einer unilateralen Hippokampussklerose da nicht möglich, eine Operation auch ohne eine solche aufwändige Diagnostik durchzuführen?

Ein solches Szenario ist denkbar. Zumindest wurde in retrospektiven Untersuchungen gezeigt, dass bei ansonsten konkordanter Diagnostik (MR-tomographische Zeichen einer AHS, anamnestisch eindeutige mesio-temporale Anfallssemiologie, interiktal unilateral anterior temporale epilepsietypische Potenziale, material-spezifische Defizite im episodischen Gedächtnis) die zusätzliche Aufzeichnung von Anfällen im Video-EEG wahrscheinlich keine relevante Zusatzinformation mehr liefert [4]. Diese idealtypische Befundkonstellation liegt aber in der Praxis nur selten vor. Zudem ist bekannt, dass auch eine weitgehend typische Befundlage noch Irrtumsmöglichkeiten birgt, die durch eine Anfallsaufzeichnung eliminiert werden könnten. So besteht zum Beispiel auch bei Nachweis einer unilateralen Hippokampussklerose die Möglichkeit eines bilateralen oder gar multifokalen Anfallsursprungs, und in einem solchen Fall hätte eine Operation wenig Aussichten auf Erfolg. Zudem kann eine Hippokampussklerose auch sekundär entstehen, etwa im Fall einer (ggf. noch nicht entdeckten) primär epileptogenen Läsion in einer anderen Lokalisation. Möglich ist auch, dass es bei einer ursprünglich vielleicht unilateralen MTLE inzwischen zu einer Iktogenese in beiden Temporallappen gekommen ist, was eine Operation ebenfalls wenig erfolgversprechend erscheinen lassen würde. Ferner ist nicht auszuschliessen (und uns aus eigener Erfahrung bekannt), dass es Patienten mit einer als MTLE imponierenden Erkrankung gibt, die gar nicht an epileptischen, sondern an nicht-epileptischen psychogenen Anfällen täuschend ähnlicher Semiologie leiden! Eine Anfallsaufzeichnung ist also auch bei scheinbar eindeutigen sonstigen Befunden immer vorzuziehen, um einen Patienten umfassend und adäquat beraten zu können.

Praktisch bedeutet die Notwendigkeit einer Anfallsaufzeichnung im kontinuierlichen Video-/ EEG-Monitoring für die Patienten eine Immobilisierung, genauer gesagt eine strikte Bettruhe. Diese einzuhalten ist für manche Patienten durchaus ein Problem, insbesondere für Raucher, die in der Phase des Monitorings auf das Rauchen verzichten müssen. Vor Beginn der prächirurgischen Diagnostik sollte dieser Umstand daher angesprochen werden. Er verdankt sich einerseits der Notwendigkeit, jeden Anfall auswertbar durch Video- und EEG-Aufzeichnungen registrieren – und den Patienten im Anfall auch auf seine Bewusstseinslage und fokale kognitive Störungen hin testen – zu können, andererseits aber auch dem Schutz vor zum Beispiel sturzbedingten Verletzungen. Allein die Tatsache der Hospitalisierung zum Zwecke der Anfallsaufzeichnung führt erfahrungsgemäss bereits zu einer Reduktion der Anfallsfrequenz. Um in vertretbarer Zeit auch tatsächlich einen oder mehrere Anfälle aufzeichnen zu können, ist es daher notwendig, die antiepileptische Medikation zu reduzieren und ggf. auch ganz abzusetzen. Dies birgt

natürlich prinzipiell die Gefahr der Provokation sekundär generalisierter Anfälle – bis hin zu einem generalisierten Status epilepticus. Vorsichtshalber erhalten daher in unserer Klinik alle Patienten, deren Medikation auf eine kritische Schwelle reduziert wurde, einen intravenösen Zugang, damit etwaige prolongierte Anfälle schnell unterbrochen werden können. In unserer 2003 begonnenen Serie gelang es auf diese Weise bisher (Januar 2006) bei 53 von 55 prächirurgischen Patienten, die benötigten Anfälle innerhalb einer Woche zu registrieren. Bei nur zwei Patienten wurde eine weitere Woche für das kontinuierliche Video-/EEG-Monitoring benötigt. Ein Status epilepticus trat in dieser Serie bislang noch nicht auf.

Die simultane EEG- und Video-Aufzeichnung eines oder, falls nötig, mehrerer Anfälle steht also nach wie vor im Mittelpunkt der prächirurgischen Diagnostik, wenn auch ein passender kernspintomographischer Befund ein wichtiger Prädiktor des Operationserfolgs im Hinblick auf eine postoperative Anfallsfreiheit [5, 6] ist. Die unverändert grosse Bedeutung der Anfallsaufzeichnung wird auch von Ergebnissen intrakranieller Ableitungen gestützt. So fanden Fish und Spencer [7] bei derartigen invasiven Untersuchungen an 51 Patienten mit einer unilateralen Hippokampussklerose einen passenden Anfallsursprung in 29 Fällen. Bei 9 Patienten fand sich jedoch ein extrahippokampaler Beginn der Anfälle, während es bei 12 Patienten nicht gelang, das primäre epileptogene Areal zu lokalisieren. Die Autoren betonen die Notwendigkeit der Suche nach einer etwaigen, zuvor nicht entdeckten dualen Pathologie, denn die chirurgische Entfernung des EEG-Fokus' führte bei der Hälfte ihrer Patienten mit einem Anfallsursprung ausserhalb des Hippokampus' zur Anfallsfreiheit.

Aufgrund des in den letzten Jahren und Jahrzehnten gesammelten Wissens über die MTLE, das nicht zuletzt auch durch invasive Ableitungen ermöglicht wurde, ist die Implantation von Tiefenelektroden, subduralen oder Foramen-ovale-Elektroden heute – zumindest bei einer „typischen“ MTLE – viel seltener notwendig als früher. Das von der Kopfhaut abgeleitete EEG reicht in vielen Fällen aus. Allerdings sollten die Elektroden des 10/20-Systems zumindest um die Elektroden T1 und T2 ergänzt werden, die über dem linken und rechten Temporalpol liegen und sowohl Anfallsaktivität als auch interiktale epilepsietypische Potenziale bei einer MTLE am besten abgreifen können. Wenn trotz Verwendung von T1 und T2 ein Anfall typisch temporo-mesialer Semiologie jedoch kein eindeutiges EEG-Korrelat aufweist, so sollten Sphenoidalelektroden zum Einsatz kommen. Diese Elektroden werden perkutan unterhalb des Jochbogens gelegt, so dass ihr Kontakt im Bereich des Foramen ovale platziert werden kann.

Anfälle typischer Semiologie, deren Beginn auf diese Weise elektroenzephalographisch konkordant zum MRT-Befund lokalisiert werden können, unterstützen eindeutig die Verdachtsdiagnose einer epilepsiechirurgisch erfolgreich behandelbaren MTLE. Im ikталen Ober-

flächen-EEG zeigt sich bei der MTLE im Unterschied zu extramesialen Temporallappenepilepsien typischerweise eine regelmässige anterior temporale 5-9/s-Aktivität, wenngleich dieses Oberflächen-EEG-Muster den mesialen Anfallsursprung naturgemäss nicht mit Gewissheit zu bestimmen erlaubt [8]. Umgekehrt beweist selbst die Aufzeichnung eines Anfalls, den das Oberflächen-EEG kontralateral zur Hippokampussklerose lateralisiert, noch nicht, dass eine Operation auf der Seite der Läsion erfolglos bleiben muss: Speziell Anfälle, die im posterioren Teil des mesialen Temporallappens beginnen, können über die dorsale hippokampale Kommissur sehr schnell zur Gegenseite propagieren und so im Oberflächen-EEG falsch lateralisiert zur Darstellung kommen [9]. Dies zu beweisen, bedarf es dann jedoch zwingend einer invasiven Diagnostik. Ebenso wichtig wie die Analyse des ikталen EEGs ist jedoch die der Video-dokumentierten Anfallssemiologie sowie der elektroklinischen Korrelation. Parietal oder okzipital beginnende Anfälle können sich sehr schnell in temporo-mesiale Regionen ausbreiten und zu falsch lokalisierenden ikталen EEG-Mustern führen. Andererseits können auch temporo-mesial beginnende Anfälle zu atypischen Anfallssemiologien führen, z. B. wenn sie schnell nach fronto-mesial propagieren. Divergierende Befunde von ikталem EEG, Anfallssemiologie und MRT können letztlich nur durch invasive Untersuchungen aufgeklärt werden. Bei der MTLE im eigentlichen Sinne werden konkordante Befunde dies jedoch in vielen Fällen erübrigen. Zudem können interiktale EEG-Befunde die Prognose guter Chancen eines epilepsiechirurgischen Eingriffs unterstützen. So konnte gezeigt werden, dass über 90% der epilepsietypischen Potenziale von Patienten mit einer Hippokampussklerose ihr Maximum in anterioren temporalen Elektroden aufweisen [10]. Wenn diese Potenziale zudem gut lateralisiert und lokalisiert sind, so sprechen sie – im Gegensatz zu sich extratemporal ausbreitenden interiktalen Spikes – für eine gute Prognose im Hinblick auf die postoperative Anfallskontrolle [11].

Bei typischer Semiologie und konkordanten MRT- und EEG-Befunden sind weitergehende Untersuchungen mit Hilfe funktionell bildgebender Verfahren wie PET und SPECT in der Regel nicht mehr erforderlich. Das ikталere SPECT ohne oder besser mit MR-Koregistrierung (SISCOM) hilft bei einer MTLE wenig weiter und bleibt bei strenger Indikationsstellung vor allem Patienten mit extratemporalen Epilepsien ohne kernspintomographisch nachweisbare Läsion vorbehalten. Das PET bestätigt dagegen in der Regel bei MTLE-Patienten die ohnehin konkordanten MRT- und EEG-Befunde und ist daher selten nötig. In strittigen Fällen kann das PET aufgrund seiner Sensitivität für temporo-mesiale epileptogene Funktionsstörungen dagegen durchaus hilfreich sein – und zwar vor allem dann, wenn es negative Befunde liefert [12]. Wenn nämlich die vorliegenden Befunde Anlass zur Vermutung eines extrahippokampalen Anfallsursprungs geben, sollte ein negativer PET-Befund besonders ernst genommen werden und zur er-

neuten Suche nach etwaigen extratemporalen epileptogenen Arealen veranlassen. Bei einer MTLE wird dies jedoch selten der Fall sein.

Neben den Befunden der bildgebenden Untersuchungen und den ictalen und interiktalen EEG-Befunden, müssen auch die neuropsychologischen Untersuchungsbefunde berücksichtigt werden, die ggf. auf lateralisierende und lokalisierende kognitive Beeinträchtigungen wie materialspezifische Gedächtnisdefizite verweisen können. Art und Ausmass dieser Beeinträchtigungen erlauben vor dem Hintergrund des individuellen neuropsychologischen Profils annähernde Vorhersagen bezüglich fokaler kognitiver Einbussen nach einer temporalen Resektion (siehe unter Risiken der Operation). Zusätzlich kann das neuropsychologische Profil helfen, die Erfolgsaussichten eines solchen Eingriffs hinsichtlich der Anfallskontrolle präziser zu bestimmen. Die Chancen eines epilepsiechirurgischen Eingriffs können unter anderem dadurch beurteilt werden, dass man die Befunde des jeweiligen Patienten mit denen früherer Patienten vergleicht, die bereits operiert worden sind [13]. Konnte die Diagnose einer unilateralen MTLE durch konkordante Befunde bestätigt werden, so bedeutet dies die günstigste Prognose hinsichtlich der postoperativen Anfallskontrolle, die in der prächirurgischen Diagnostik gestellt werden kann. Die Daten vieler epilepsiechirurgischer Zentren zeigen übereinstimmend, dass etwa 70% aller operierten MTLE-Patienten völlig anfallsfrei werden. Bei ca. 20% wird zumindest eine deutliche Reduktion der Anfallsfrequenz erreicht, und nur bei ca. 10% kann durch die Operation kein Erfolg erzielt werden.

In manchen Fällen kann die nicht-invasive Diagnostik bereits eindeutig nachweisen, dass multifokale Anfälle vorliegen, die einer kurativen Operation nicht zugänglich sind. Es können aber auch nicht konkordante

Befunde vorliegen, die zwar eine begründete Hypothese über den Anfallsursprungsort und die Möglichkeit und Art eines epilepsiechirurgischen Eingriffs zulassen, diese Hypothese aber nicht hinreichend belegen können. In solchen Fällen können nur invasive Ableitungen zu einer Klärung führen, die eine Operation letztlich ermöglichen kann [14]. Hierzu werden nach individuell „massgeschneiderten“ Schemata die anatomisch bestgeeigneten Elektroden (subdurale Streifen- und/oder Gitterelektroden, intrazerebrale Tiefenelektroden, Foramen-ovale-Elektroden) so implantiert, dass das mutmassliche epileptogene Areal sowie ggf. weitere Areale, bezüglich derer ein Anfallsursprung ausgeschlossen oder nachgewiesen werden soll, für eine elektrokortikographische Anfallsaufzeichnung grosszügig abgedeckt sind. Die ictalen Elektrokortikogramme erlauben eine definitive und präzise Bestimmung des zu resezierenden epileptogenen Areals unter der Voraussetzung, dass dieses Areal vom Implantationsschema erfasst wurde. Ist dies nicht der Fall, können tückische falsch-positive Befunde entstehen, die schlimmstenfalls zu falschen Operationsempfehlungen führen. Daher ist im Entscheidungsfindungsprozess der Schritt von der gebündelten Interpretation der nichtinvasiven Daten zur Festlegung eines Implantationsschemas mit grösster Sorgfalt zu vollziehen. Liegt das epileptogene Areal in unmittelbarer Nähe eloquenter Kortexregionen, können die Ableitelektroden der invasiven Diagnostik – insbesondere die grossflächigen Gitterelektroden – auch für ein so genanntes funktionales topographisches Mapping mittels kortikaler Elektrostimulation verwendet werden [15]. Mit diesem Verfahren lassen sich „Funktionskarten“ der Kortexoberfläche für alltagsrelevante Funktionen wie Motorik, Sprache und Sensorik erstellen, die dem Operateur dann helfen, die eloquenten Areale sicher von der Resektion auszusparen.

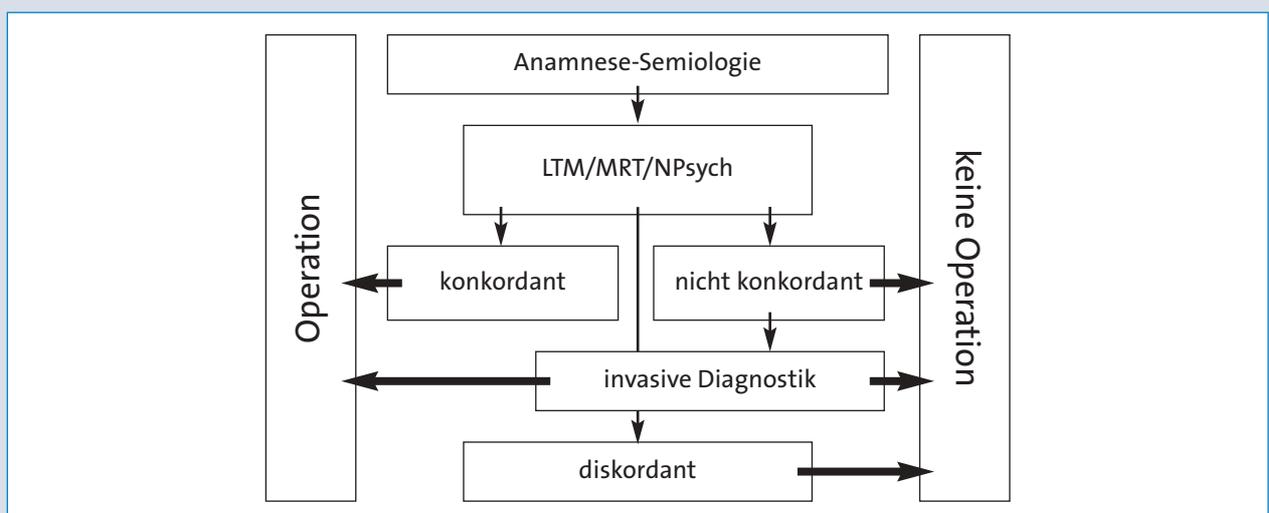


Abbildung 1: Entscheidungen in der prächirurgischen Diagnostik der MTLE. Bei konkordanten Befunden des Long-Term-Monitorings (LTM) mit simultanen EEG- und Video-Aufzeichnungen, der kernspintomographischen Bildgebung (MRT) und der neuropsychologischen Testung (Npsych) kann die Indikation zur Operation gestellt werden, während eindeutig diskordante Befunde bereits zeigen können, dass dies nicht möglich ist. Nicht-konkordante Befunde, die jedoch eine Hypothese über den Anfallsursprung erlauben, sollten durch invasive Ableitungen abgeklärt werden.

Risiken einer Operation

Die *allgemeinen* Risiken für Funktionsstörungen als Folge eines epilepsiechirurgischen Eingriffs sind unabhängig von der jeweiligen Lokalisation des primären epileptogenen Areals. Die möglichen Beeinträchtigungen beziehungsweise Beschwerden reichen von Dysästhesien oder Schmerzen, die durch Narbenbildung und Durchtrennung oberflächlicher Hautnerven vorübergehend oder in seltenen Fällen dauerhaft, am Schädel hervorgerufen werden können, über Infektionen bis hin zu einer zerebralen Blutung oder Ischämie mit der Möglichkeit dauerhafter neurologischer Ausfälle wie einer Hemiparese. Zur besseren Übersicht unterscheidet man nicht-komplikationsbedingte – und insofern unvermeidbare – Operationsfolgen von komplikationsbedingten Einbussen, also den Folgen unerwünschter Begleitereignisse der Operation. Zur ersten Gruppe gehören die oben erwähnten Sensibilitätsstörungen, aber auch postoperative unspezifische Kopfschmerzen als Folge einer meningealen Reizung sowie Atrophien der M. temporalis oder homonyme Quadrantenanopsien nach kontralateral durch intraoperative Affektion der Sehstrahlung. Komplikationsbedingt sind hingegen die Einbussen infolge von Blutungen, Ischämien und lokalen Entzündungen („neurologisch-neurochirurgische Komplikationen“). Die Operationsfolgen der ersten Gruppe kommen recht häufig vor, sind aber meist nicht dauerhaft beeinträchtigend. Die Komplikationen hingegen sind insgesamt selten, aber dafür oft alltagsrelevant in ihren Auswirkungen. Wir klären unsere Patienten darüber auf, dass die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Komplikationen mit nicht vollständig rückbildungsfähigen Einbussen bis zu 5% beträgt [16]. Zusätzlich muss darauf hingewiesen werden, dass es neben diesen spezifischen Risiken auch zu einer Komplikation im Rahmen der Narkose oder zu einer allgemeinen neurochirurgischen Operationskomplikation kommen kann, die in seltenen Fällen zum Tode führen kann (insgesamt ca. 1 Promille bei Temporallappenresektionen). Das allgemeine Operationsrisiko ist somit bei erfahrenen Epilepsiechirurgen letztlich gering, so dass ein elektiver epilepsiechirurgischer Eingriff den Patienten – bei guten Erfolgschancen – angeboten werden kann. Zudem müssen die punktuellen Operationsrisiken auch gegen die chronisch akkumulierenden Risiken eines Lebens mit einer Epilepsie abgewogen werden, wobei das Risiko von Unfällen und Verletzungen bis hin zu dem eines SUDEP (Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients) einkalkuliert werden muss.

Für die Beratung der Patienten jedoch meist von noch grösserer Bedeutung als diese Risiken sind kognitive Einbussen, die weder durch Komplikationen noch durch unvermeidbare Gewebsverletzungen entstehen, sondern sich vielmehr aus der jeweiligen Lokalisation des Anfallsursprungsortes und aus der Funktion ergeben, die die zu resezierende Struktur normalerweise hat. Im Fall der MTLE ist die Operationsmethode der

Wahl eine selektive Amygdalo-Hippokampektomie, also die Entfernung von Hippokampus und Amygdala eines Temporallappens, wobei der angrenzende Gyrus parahippocampalis mit entfernt, der übrige Temporallappen aber geschont wird. Seit den ersten Berichten über den Patienten H.M. ist bekannt, dass eine Resektion *beider* Hippokampi zwangsläufig zu einem schweren amnestischen Syndrom führt [17]. Zahlreiche Studien haben seither bestätigt, dass der mesiale Temporallappen von entscheidender Bedeutung für das so genannte deklarative Gedächtnis ist. Die hauptsächlich alltagsrelevanten Risiken einer unilateralen Hippokampektomie scheinen jedoch an Eingriffe in der sprachdominanten Hemisphäre gebunden zu sein, da eine Entfernung des Hippokampus auf der non-dominanten (meist rechten) Seite nicht zu operationsbedingten verbalen Gedächtnisdefiziten führt [18]. Die unilaterale Resektion des Hippokampus der sprachdominanten (meist linken) Hemisphäre kann jedoch die meist schon vorbestehenden verbalen Gedächtnisdefizite spürbar verstärken. Da die postoperative Gedächtnisleistung aber von Patient zu Patient unterschiedlich ist, und es auch Fälle gibt, in denen sich das sprachliche Gedächtnis nach einer linksseitigen Hippokampektomie bessert oder jedenfalls nicht verschlechtert, ist davon auszugehen, dass der mesiale Temporallappen der kontralateralen Hemisphäre in interindividuell variablem Ausmass die postoperativen Gedächtnisleistungen zumindest mit unterstützt. Wie die postoperative Anfallskontrolle kann daher auch der neuropsychologische Outcome mit davon abhängen, ob kontralaterale mesio-temporale Strukturen funktionell intakt oder beeinträchtigt sind. Hierfür sprechen auch Untersuchungen ereigniskorrelierter Potenziale (EKP), die während invasiver prächirurgischer Abklärungen mit Hilfe von Tiefenelektroden in den Hippokampusformationen abgeleitet wurden [19, 20]. Gerade bei einer linksseitigen Hippokampektomie gingen schlecht ausgeprägte EKP-Komponenten im kontralateralen Temporallappen sowohl mit fehlender Anfallsfreiheit als auch mit einer Verschlechterung sprachlicher Gedächtnisleistungen einher.

Insofern besteht die Aufgabe der prächirurgischen Diagnostik bei MTLE-Patienten also nicht nur darin herauszufinden, ob ein sklerotischer Hippokampus tatsächlich der Ort des Anfallsursprungs ist, sondern auch darin zu untersuchen, ob etwaige funktionelle Störungen des kontralateralen Hippokampus vielleicht dagegen sprechen, eine – prinzipiell mögliche – Operation auch tatsächlich durchzuführen. Die sichere Lateralisierung der Sprachdominanz gehört dabei ebenso zu den zu erfüllenden Aufgaben wie die Charakterisierung der Gedächtnisleistungen *beider* Temporallappen. Mit Hilfe der hier zum Einsatz kommenden Methoden der funktionellen Kernspintomographie (fMRI) und des intrakarotidalen Amobarbytal-Tests (des „Wada-Tests“) ist es dabei durchaus möglich, drohende „Gedächtniskatastrophen“ vorherzusagen und dadurch zu vermeiden.

Bei der Abwägung der Chancen und Risiken wird für den einzelnen Patienten letztlich entscheidend sein, wie sehr seine Lebensqualität durch die Epilepsie beeinträchtigt ist und ob diese Beeinträchtigung Grund genug für ihn ist, eine Operation in Kauf zu nehmen. Dies zu beurteilen, steht nur dem Patienten selbst zu. Aufgabe des Epileptologen ist es, dem Patienten die sachgemäss erhobenen und interpretierten Daten umfassend, neutral und gut verständlich zur Entscheidungsfindung aufzubereiten. In der Beratung sollte jedoch durchaus darauf hingewiesen werden, dass die epilepsiechirurgische Behandlung von Patienten mit einer MTLT eine bewährte Methode mit grossen Erfolgschancen und vertretbar niedrigem Risiko darstellt. Die erfolgreiche Operation setzt jedoch eine sorgfältige prächirurgische Diagnostik voraus, die die individuellen Chancen und Risiken möglichst exakt bestimmt. In vielen Fällen ist dies heute mit nicht invasiven Verfahren möglich. Nach wie vor gibt es aber auch bei der MTLT Fälle, in denen eine Operationsindikation mit Hilfe dieser Methoden nicht eindeutig bejaht oder abgelehnt werden kann. In diesen Fällen kann auch weiterhin nicht auf eine invasive Diagnostik verzichtet werden, wenn möglicherweise gut geeigneten Operationskandidaten der Zugang zu einer erfolgreichen Therapie nicht verwehrt werden soll.

Referenzen

1. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342: 314-319
2. King D, Spencer SS, McCarthy G et al. Bilateral hippocampal atrophy in medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1995; 36: 905-910
3. Gleissner U, Johanson K, Helmstaedter C, Elger CE. Surgical outcome in a group of low-IQ patients with focal epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40: 553-559
4. Cendes F, Li LM, Watson C et al. Is ictal recording mandatory in temporal lobe epilepsy? *Arch Neurol* 2000; 57: 497-500
5. Kuzniecky R, Burgard S, Faught E et al. Predictive value of magnetic resonance imaging in temporal lobe epilepsy surgery. *Arch Neurol* 1993; 50: 65-69
6. Garcia PA, Laxer KD, Barbaro NM, Dillon WP. Prognostic value of qualitative magnetic resonance imaging hippocampal abnormalities in patients undergoing temporal lobectomy for medically refractory seizures. *Epilepsia* 1994; 35: 520-524
7. Fish DR, Spencer SS. Clinical correlations: MRI and EEG. *Magn Reson Imaging* 1995; 13: 1113-1117
8. Ebersole JS, Pacia SV. Localization of temporal lobe foci by ictal EEG patterns. *Epilepsia* 1996; 37: 386-399
9. Gloor P, Salanova V, Olivier A, Quesney LF. The human dorsal hippocampal commissure. An anatomically identifiable and functional pathway. *Brain* 1993; 116: 1249-1273
10. Hamer HM, Najm I, Mohamed A, Wyllie E. Interictal epileptiform discharges in temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis versus medial temporal lobe tumors. *Epilepsia* 1999; 40: 1261-1268
11. Barry E, Sussman NM, O'Connor MJ, Harner RN. Presurgical electroencephalographic patterns and outcome from anterior temporal lobectomy. *Arch Neurol* 1992; 49: 21-27
12. Theodore WH, Sato S, Kufta CV et al. FDG positron emission tomography and invasive EEG: seizure focus detection and surgical outcome. *Epilepsia* 1997; 38: 81-86
13. Grunwald T, Kurthen M, Elger CE. Predicting surgical outcome in epilepsy, how good are we? In: Schmidt D, Schacter SC (eds): *Epilepsy, problem solving in clinical practice*. London: Martin Dunitz Publishers, 2000: 399-410
14. Kral T, Clusmann H, Urbach J et al. Preoperative evaluation for epilepsy surgery (Bonn Algorithm). *Zentralbl Neurochir* 2002; 63: 106-110
15. Lachhwani DK, Dinner DS. Cortical stimulation in the definition of eloquent cortical areas. In: Rosenow F, Lüders HO (eds): *Presurgical assessment of the epilepsies with clinical neurophysiology and functional imaging*. Amsterdam: Elsevier, 2003: 273-286
16. Behrens E, Schramm J, Zentner J, König R. Surgical and neurological complications in a series of 708 epilepsy surgery procedures. *Neurosurgery* 1997; 41: 1-9
17. Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1957; 20: 11-21
18. Gleissner U, Helmstaedter C, Schramm J, Elger CE. Memory outcome after selective amygdalohippocampectomy in patients with temporal lobe epilepsy: one-year follow-up. *Epilepsia* 2004; 45: 960-962
19. Grunwald T, Lehnertz K, Helmstaedter C et al. Limbic ERPs predict verbal memory after left-sided hippocampectomy. *Neuroreport* 1998; 9: 3375-3378
20. Grunwald T, Lehnertz K, Pezer N et al. Prediction of postoperative seizure control by hippocampal event-related potentials. *Epilepsia* 1999; 40: 303-306

Korrespondenzadresse:
PD Dr. Dr. med. Thomas Grunwald
Schweizerisches Epilepsie-Zentrum
Bleulerstrasse 60
CH 8008 Zürich
Tel. 041 44 387 6342
Fax 041 44 387 6394
thomas.grunwald@swissepici.ch

Dirk-Matthias Altenmüller¹ und Hans-Jürgen Huppertz²,
¹ Epilepsiezentrum des Universitätsklinikums Freiburg,
Deutschland,
² Schweizerisches Epilepsie-Zentrum, Zürich

Zusammenfassung

Pharmakoresistente fokale Epilepsien, die angesichts unauffälliger Befunde einer hochauflösenden kernspintomographischen Bildgebung als „kryptogen“ eingestuft werden, stellen häufig eine besondere diagnostische und therapeutische Herausforderung dar.

Für eine zuverlässige Identifizierung des epileptogenen Areals und seiner Ausdehnung mit dem Ziel eines epilepsiechirurgischen Eingriffs ist in diesen Fällen nicht selten eine invasive Video-EEG-Diagnostik nach Implantation intrakranieller Elektroden erforderlich.

Eine morphometrische MRT-Analyse, bei der die vorliegenden MRT-Aufnahmen nachbearbeitet und bezüglich der kortikalen Gyrierung, der Kortexdicke und der Mark-Rinden-Differenzierung quantitativ mit einer Normdatenbank verglichen werden, kann dabei helfen, im Vorfeld mögliche fokale kortikale Dysplasien zu detektieren und in ihrer Ausdehnung zu erfassen. Dies kann die Planung hinsichtlich der genauen Lokalisation der zu implantierenden subduralen Streifen- und Grid-elektroden sowie intrazerebralen Tiefenelektroden entscheidend beeinflussen.

Wir berichten exemplarisch über einen Patienten mit kryptogener fokaler Epilepsie, bei dem der kombinierte Einsatz einer solchen morphometrischen MRT-Analyse und einer hierdurch gezielt gesteuerten invasiven EEG-Diagnostik die umschriebene Resektion einer fokalen kortikalen Dysplasie ermöglichte, was zu Anfallsfreiheit führte.

Epileptologie 2006; 23: 117 – 125

Schlüsselwörter: Invasives EEG, morphometrische MRT-Analyse, fokale kortikale Dysplasie

Combined Use of Morphometric MRI Analysis and Targeted Invasive EEG Monitoring in Focal Cortical Dysplasia: A Case Report

Pharmacoresistant focal epilepsies which are regarded as ‘cryptogenic’ because of normal findings of high resolution magnetic resonance imaging (MRI) often pose a particular diagnostic and therapeutic challenge.

In order to identify reliably the epileptogenic zone and its extension for epilepsy surgery, an invasive video EEG monitoring with implanted intracranial electrodes is frequently required.

A morphometric MRI analysis, i.e. postprocessing of the MRI data and comparison with a normal database regarding cortical gyration, cortical thickness and differentiation of the grey-white matter junction, may help to detect and delineate potential focal cortical dysplasias. This can decisively influence the planning of electrode implantation with respect to the precise location of subdural grid and strip electrodes and intracerebral depth electrodes.

Exemplarily, we report on a patient with focal cryptogenic epilepsy in whom the combined use of a morphometric MRI analysis and – targeted through this – invasive EEG recordings allowed for a very circumscribed resection of a focal cortical dysplasia which led to seizure freedom.

Key words: Invasiv EEG, morphometric MRI analysis, focal cortical dysplasia

Utilisation combinée de l’analyse par IRM morphométrique et d’un diagnostic EEG invasif ciblé en cas de dysplasie corticale focale : une casuistique

Les épilepsies focales pharmacorésistantes qui sont classées comme « cryptogéniques » au vu des résultats banals de l’IRM représentent un défi diagnostique et thérapeutique particulièrement important. Pour une identification fiable de l’aire épileptogène et de son étendue en vue d’une intervention chirurgicale, il est souvent nécessaire de procéder à un diagnostic invasif par EEG-vidéo après implantation intracrânienne d’électrodes.

Une analyse par IRM morphométrique consistant à retravailler les images IRM disponibles et à établir une comparaison quantitative avec une banque de données standard concernant la gyration corticale, l’épaisseur corticale et la différenciation entre moelle et cortex, peut aider à détecter à l’avance d’éventuelles dysplasies corticales focales et à en cerner l’étendue, ce qui pourra influencer de manière décisive la planification la localisation exacte des électrodes bandes ou grilles subdurales, ainsi que des électrodes profondes intracérébrales à implanter.

Nous décrivons à titre d’exemple le cas d’un patient avec une épilepsie focale cryptogénique où l’utilisation combinée d’une telle analyse IRM morphométrique et d’un diagnostic par EEG invasif ainsi ciblé a permis de pratiquer la résection décrite d’une dysplasie corticale focale qui a conduit à la disparition des crises.

Mots clés : EEG invasif, analyse par IRM morphométrique, dysplasie corticale focale

Einleitung

In den vergangenen Jahren wurden dank der ständig verbesserten Qualität der hochauflösenden Magnetresonanztomographie (MRT) zunehmend häufiger fokale kortikale Dysplasien (FCD) als Ursache pharmakoresistenter fokaler Epilepsien festgestellt, auch bei Patienten mit zuvor als „kryptogen“ eingestuftter Epilepsie [1-3]. Diese umschriebenen Fehlbildungen der Hirnrinde stellen eine Untergruppe der kortikalen Malformationen dar und entstehen vermutlich durch eine Störung der Zellproliferation beziehungsweise der kortikalen Organisation im ersten beziehungsweise dritten Trimenon der Schwangerschaft [4-5]. Das Spektrum der histologischen Veränderungen reicht von geringgradigen Auffälligkeiten der kortikalen Schichten bis hin zu schweren, den Kortex und das darunter liegende Marklager betreffenden Fehlbildungen mit atypischen Zellen [6]. Mittlerweile werden FCD bei bis zu 25% der Patienten mit fokalen Epilepsien identifiziert, wobei in über 70% mit Pharmakoresistenz zu rechnen ist. Ein epilepsiechirurgischer Eingriff stellt für diese Patienten die derzeit wirksamste Behandlungsoption dar [7-8]. Kernspintomographisch können sich kortikale Dysplasien durch eine atypische Gyrierung, eine Verdickung des Kortexbandes, ein zu weites Hineinreichen von grauer Substanz in das Marklager, eine unscharfe Mark-Rinden-Grenze sowie durch kortikale und subkortikale Signalhyperintensität in T2-gewichteten MRT-Sequenzen bemerkbar machen [1-2, 9-10]. Die Erkennung von diskreten Dysplasien kann allerdings sehr schwierig und zeitaufwändig sein, und häufig werden sie im MRT übersehen und erst postoperativ histologisch festgestellt [11-12]. Neben verbesserten Untersuchungstechniken (zum Beispiel enge Schnittführung, Verwendung von Oberflächenspulen für die Untersuchung neokortikaler Strukturen, leistungsstärkere Kernspintomographen) kommen daher zunehmend häufiger moderne Bildverarbeitungstechniken wie kurvilineare Reformatierung [13], statistisches parametrisches Mapping [14] oder Texturanalyse [15-17] zum Einsatz. Eine dieser Methoden ist die so genannte morphometrische MRT-Analyse, bei der die kortikale Gyrierung, die Dicke des Kortexbandes sowie die Mark-Rinden-Differenzierung quantitativ erfasst und mit einer Normdatenbank verglichen werden, um so die Erkennung und Lokalisierung diskreter Läsionen zu erleichtern beziehungsweise zu verbessern [18-20].

Die MRT-Untersuchung zeigt allerdings häufig nur die Spitze des Eisberges, das heisst das MR-tomographisch auffällige Areal unterschätzt die Ausdehnung der kortikalen Dysplasie. Für eine zuverlässige Identifizierung des epileptogenen Fokus beziehungsweise seiner Ausdehnung mit dem Ziel eines massgeschneiderten epilepsiechirurgischen Eingriffs ist in diesen Fällen eine präoperative invasive EEG-Diagnostik nach Implantation intrakranieller Elektroden oder eine intraoperative elektrokortikographische Abgrenzung des epilepto-

genen Areals erforderlich. Insbesondere bei einer möglichen Nachbarschaft von kortikalen Dysplasien zu Sprache oder Motorik kodierenden Kortexarealen ist präoperativ darüber hinaus in der Regel ein funktionell-topographisches Mapping mittels implantierter subduraler Gitter- und Streifenelektroden indiziert, um zu klären, ob eine eventuelle Überschneidung eloquenter und epileptogener Kortexareale vorliegt, und die genauen Resektionsgrenzen zu bestimmen [21].

Im Folgenden berichten wir exemplarisch über einen Patienten mit einer pharmakoresistenten kryptogenen Epilepsie, bei dem der kombinierte Einsatz von morphometrischer MRT-Analyse und gezielter invasiver EEG-Diagnostik zu einem erfolgreichen epilepsiechirurgischen Eingriff mit umschriebener Resektion einer FCD führte.

Fallbericht

Bei dem 23-jährigen Patienten bestand seit dem 13. Lebensjahr eine fokale Epilepsie, die sich im Verlauf als pharmakoresistent erwiesen hatte.

Semiologisch standen mehrfach täglich manifeste hypermotorische Anfälle mit stereotyp ablaufenden Wälz- und Schaukelbewegungen des Rumpfes über etwa 5-20 Sekunden im Vordergrund. Diese wurden meist durch eine gelegentlich auch isoliert auftretende epigastrische Aura („aus dem Bauchraum aufsteigendes Unwohlsein“) eingeleitet. Postiktal war jeweils eine sofortige Reorientierung zu verzeichnen, Hinweise auf eine Aphasie oder Parese bestanden nicht. Zuletzt kam es unter einer Kombinationstherapie aus Lamotrigin und Levetiracetam täglich zu 2 bis 6 derartigen Anfallsereignissen. Lediglich vereinzelt hatten sich im Rahmen von medikamentösen Umstellungen auch sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle ereignet.

Anamnestisch lagen keine Hinweise auf eine mögliche Ätiologie der Epilepsie vor; Fieberkrämpfe wurden verneint. Die körperliche Untersuchung des rechtshändigen Patienten ergab einen regelrechten neurologischen Status. Die *neuropsychologischen Testungen* wiesen auf allenfalls leichtgradige Beeinträchtigungen frontaler Funktionen mit Betonung der sprachdominanten Hemisphäre hin. Ein *Sprach-fMRT* belegte eine linkshemisphärische Sprachdominanz.

Im Rahmen eines *nicht-invasiven Video-EEG-Monitorings* wurden zahlreiche habituelle Anfälle registriert. Hierbei zeigte sich regelmässig etwa 4-39 Sekunden vor klinischem Anfallsbeginn (Verhaltensänderung infolge einer epigastrischen Aura beziehungsweise hypermotorische Bewegungsmuster) ein EEG-Anfallsmuster links frontal in Form einer rhythmischen Beta-Aktivität um 20 Hz mit Maximum an den Kontakten F3 und/oder FC1. Auch das interiktale Oberflächen-EEG mit häufigen Beta-Bursts an den Kontakten F3 und FC1 (weniger ausgeprägt an Fz, Cz, C3, FC5) verwies auf ein epileptogenes Areal im linken Frontallappen.

Im Strudel des Schmerzes... ...endlich Ruhe finden

Neue Indikation
periphere neuropathische
Schmerzen

LYRICA[®]
PREGABALIN

- *Schnelle Wirkung – ohne Titration¹*
- *Starke Wirkung – auch bei Gabapentin Non-Respondern²*
- *Einfach – 2 x täglich 1 Kapsel³*

Referenzen: 1 Freyenhagen R et al. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain* 2005; 115: 254-263 2 D'Urso De Cruz E et al. Long-term treatment of painful DPN and PHN with pregabalin in treatment refractory patients. Poster presented at the American Diabetes Association (ADA) 65th Scientific Session, June 10-14, 2005, San Diego, California 3 Arzneimittel-Kompendium der Schweiz

Gekürzte Fachinformation Lyrica[®] (Pregabalin)

Indikation: Periphere neuropathische Schmerzen, Epilepsie. Zur Zusatztherapie von partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten, die auf andere Antiepileptika ungenügend ansprechen. **Dosierung:** Anfangsdosis: 150 mg verstreicht in 2 oder 3 Einzeldosen. Maximale Erhaltungsdosis: 600 mg in 2 oder 3 Einzeldosen. Dosisreduktion bei eingeschränkter Nierenfunktion. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegenüber einem der Inhaltsstoffe. **Vorsichtsmassnahmen:** Leber- und schwere Nierenfunktionsstörungen, Herzinsuffizienz, sedativer Effekt bei älteren Patienten, Schwangerschaft, Stillzeit. **Interaktionen:** Es ist unwahrscheinlich, dass Pregabalin pharmakokinetischen Wechselwirkungen unterliegt, es kann aber die Wirkung von Oxycodon, Lorazepam und Ethanol verstärken. **Häufigste unerwünschte Wirkungen:** Benommenheit, Schläfrigkeit. **Packungen:** Kapseln 25 mg, 14, 50 mg, 84, 75 mg, 14 und 56, 100 mg, 84, 150 mg, 56 und 168, 200 mg, 84, 300 mg, 56 und 168. Verkaufskategorie B. **Zulassungsinhaber:** Pfizer AG, Zürich. Weitere Angaben siehe Arzneimittel-Kompendium der Schweiz. LPD 150E005



Pfizer AG
Schärenmoosstr. 99
8052 Zürich

UNBESCHWERT und FREI

Als einziges
neueres
Antiepileptikum
bereits bei
Säuglingen
(ab 1 Monat)
zugelassen

Trileptal[®] – das moderne Antiepileptikum¹ ab 1 Monat¹

- **hoch wirksam:** effektive Anfallskontrolle²⁻⁴
- **gute Verträglichkeit** schon bei Säuglingen ab 1 Monat^{2, 5-8}
- **einfach anwendbar** bei Säuglingen, Kindern und Erwachsenen⁸⁻¹⁰

¹ bei partieller Epilepsie mit oder ohne sekundärer Generalisation bei generalisierten tonisch-klonischen Anfällen

² Pina-Carriz J, et al. Oxcarbazepine as adjunctive therapy is effective and safe in infants and very young children with inadequately controlled partial seizures

³ Bill PA, et al. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in adults with previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res* 1997; 22: 195-204

⁴ Beydoun A, et al. Oxcarbazepine monotherapy for partial onset seizures. *Neurology* 2000; 54: 2245-2251

⁵ Zuber A, et al. Long-term retention rates of the newer antiepileptic drugs in childhood-onset epilepsies difficult to treat. *Neuropediatrics* 2000; 35: 60 (Abstract)

⁶ Albani J, et al. Immediate (overnight) switching from carbamazepine to oxcarbazepine monotherapy is equivalent to a progressive switch. *Seizure* 2004; 13: 254-263

⁷ Reinkainen K, et al. Comparison of oxcarbazepine and carbamazepine: a double-blind study. *Epilepsy Res* 1987; 1: 294-299

⁸ Dam M, et al. A double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients with newly diagnosed previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res* 1989; 3: 70-76

⁹ Guemiro MM, et al. A double-blind controlled trial of oxcarbazepine versus phenytoin in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Res* 1997; 27: 205-213

¹⁰ Schmidt D, et al. Recommendations on the clinical use of oxcarbazepine in the treatment of epilepsy: a consensus view. *Acta Neurol Scand* 2001; 104: 167-170

¹⁰ Arzneimittel-Kompendium der Schweiz 2006, www.kompendium.ch

Z: Oxcarbazepin, Filmtabletten mit Bruchkerbe zu 150 mg, 300 mg und 600 mg. Orale Suspension 60 mg/ml. **I:** Behandlung von partiellen Anfällen mit oder ohne sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, bei Erwachsenen und bei Kindern im Alter von 1 Monat oder älter. **D:** Mono- oder Kombinationstherapie. Filmtabletten und orale Suspension sind bei gleicher Dosierung austauschbar. Auf 2 Einzeldosen verteilt einnehmen. Erwachsene: 600-2400 mg/d. Kinder ab 1 Monat: 8-10 mg/kg/d. Wenn Nieren insuliert, kann die Tagesdosis bei Kindern in Abständen einer Woche in Schritten von höchstens 10 mg/kg/d bis zu einer max. Tagesdosis von 60 mg/kg/d gesteigert werden. Detaillierte Informationen zur Dos.: s. Kompendium. **RI:** Überempfindlichkeit gegenüber Oxcarbazepin oder einem der Hilfsstoffe. **VM:** Überempfindlichkeitsreaktionen auf Carbamazepin. Über schwere Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (arsenmittelinduziertes Lyell's Syndrom) und Erythema multiforme wurde in sehr seltenen Fällen berichtet. Multi-Organ Hypersensitivitätsreaktionen treten in engem zeitlichem Zusammenhang mit dem Beginn der Behandlung mit Trileptal auf. Es liegen nur wenige Berichte vor und das Beschwerdebild dieser Störung war sehr variabel. Besonders bei älteren Patienten, bei vorbestehender renal Erkrankung, vorbestehendem niedrigem Natriumspiegel und bei gleichzeitiger Behandlung mit Natriumspiegel senkenden Arzneimitteln oder nichtsteroidalen Antirheumatika, bei Hyponatriämie. Serumnatriumspiegel vor der Behandlung bestimmen, danach nach etwa zwei Wochen und dann während drei Monaten der Behandlung monatlich. Bei Herzinsuffizienz regelmäßige Gewichtskontrollen, um das Auftreten einer Flüssigkeitsretention festzustellen. Vorsicht bei vorbestehender Störung der Regulation am Herzen, Labelfunktionsstörung, Abstrahl-Belastungsstörungen, Hormonelle Kontrazeptiva. Alkohol. **MA:** Hemmt CYP2C19, induziert CYP3A4 und CYP3A5. **Humorale Kontrazeptiva, Andere Antiepileptika, Lithium, UW:** Sehr häufig: Müdigkeit, Benommenheit, Schwächegefühl, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Doppelsehen, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel. Häufig: Asthenie, körperliche Unruhe, Affektabilität, Gedächtnisstörung, Agitation, Alaxie, Verwirrtheit, Depression, Nyktagnie, Aalberkeamblyopie, Tremor, Lethargie, Akne, Akropatie, Exanthem, verschwommene Sehen, Sehstörungen, Ventopfung, Durchfall, Bauchschmerzen, verminderter Appetit, Hyponatriämie, erhöhte Blutharnsäure. Gelegentlich: Urticaria, Leukopenie, Zunahme der Transaminasen und/oder alkalischen Phosphatase. Sehr selten: Angioödem, Multi-Organ-Hypersensitivität, schwere allergische Reaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, systemischer Lupus erythematodes, Arrhythmie, Thrombozytopenie, Hepatitis, symptomatische Hyponatriämie. **Seltene/sehr seltene unerwünschte Wirkungen:** s. Kompendium. **P:** Filmtabletten zu 150 mg: 50^o; zu 300 mg: 50^o und zu 600 mg: 50^o. Orale Suspension zu 60 mg/ml: 100 ml^o, 250 ml^o. Verkaufskategorie II.

Die an mehreren Epilepsiezentren (Grad IV) wiederholt nach epileptologischen Standards durchgeführte *MRT-Bildgebung* (unter anderem mit dünngeschichteten koronaren und transversalen 2-3 mm T2- und FLAIR-Sequenzen) einschliesslich eines hochauflösenden 3-Tesla-MRT hatte jeweils keinen Nachweis einer möglichen epileptogenen Läsion erbracht (vergleiche **Abbildung 3**). Auch ein ^{18}F -Fluor-Deoxyglykose-PET sowie ein interiktales und iktales $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Ethyl-Cystein-Dimer-SPECT ergaben jeweils keine richtungweisenden Befunde bezüglich des epileptischen Fokus.

Somit war die Epilepsie bildmorphologisch als „kryptogen“ einzustufen, während Anfallssemiologie, interiktales und iktales EEG gut vereinbar mit einem links frontalen oder – unter Berücksichtigung der geschilderten epigastrischen Aura – links insulären Anfallsursprung waren.

Vor diesem Hintergrund wurde entschieden, zur weiteren Eingrenzung des epileptogenen Areals und dessen Abgrenzung von eloquenten Hirnregionen mit dem Ziel eines anschliessenden resektiven epilepsiechirurgischen Eingriffs ein invasives Video-EEG-Monitoring nach Implantation intrakranieller Elektroden links frontal und insulär durchzuführen. Das ursprüngliche Implantationsschema sah neben einer 10-kontaktigen Tiefenelektrode links insulär ein 8x8-kontaktiges subdurales Grid links frontal sowie subdurale Streifenelektroden links fronto-lateral anterior, links frontobasal und frontal interhemisphärisch vor.

Kurz vor der geplanten Elektrodenimplantation wurden die MRT-Daten einer voxel-basierten *morphometrischen Analyse* unterzogen. Grundlage dieser Untersuchung ist ein ‘dreidimensionaler’ T1-gewichteter MRT-Bilddatensatz (ein so genannter Volumendatensatz, zum Beispiel als Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo (MPRAGE) -Sequenz aufgenommen), wie er im Rahmen der prächirurgischen Epilepsiediagnostik routinemässig erstellt wird. Dieser Bilddatensatz wird ‘normalisiert’, das heisst das darin abgebildete Gehirn des Patienten wird rechnerisch möglichst gut an ein Standardgehirn angepasst, um es später mit den Bildern aus einer Normdatenbank von ca. 50 gesunden Probanden vergleichen zu können. Danach folgen eine automatische Analyse der Grauwertverteilung des Bilddatensatzes und eine Untersuchung der räumlichen Verteilung von grauer und weisser Substanz. In Abhängigkeit von den Ergebnissen dieser Analyse werden unter Verwendung eigens entwickelter Filter jeweils drei neue Bilddatensätze generiert, deren Grauwertverteilung Eigenschaften des Ursprungsbildes kodiert, die als kennzeichnend für kortikale Dysplasien gelten: abnorme Dicke der Hirnrinde, abnorme Ausdehnung von grauer Substanz in das Marklager sowie Unschärfe des Übergangs zwischen Marklager und Hirnrinde. Hirnregionen, die im Hinblick auf diese Merkmale von der genannten Normdatenbank abweichen, werden in den neu generierten Merkmalskarten (i.e. Thickness Image, Extension Image und Junction Image, siehe **Abbildung 1**) heller dargestellt [18, 20].

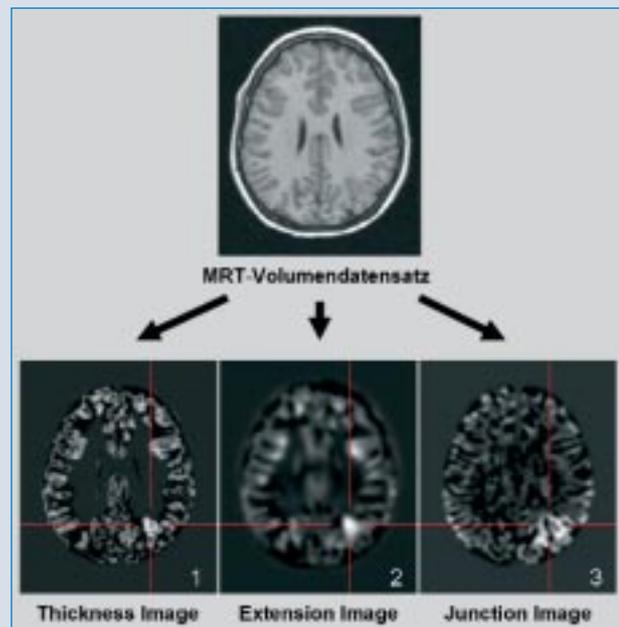


Abbildung 1: Bei der morphometrischen MRT-Analyse werden auf Basis eines T1-gewichteten MRT-Volumendatensatzes drei neue Merkmalskarten generiert, in denen typische Eigenschaften einer fokalen kortikalen Dysplasie wie zum Beispiel eine Verdickung des Kortexbandes (1), eine abnorme Gyrierung (2) oder eine Unschärfe der Mark-Rinden-Grenze (3) hervorgehoben werden.

Im Falle unseres Patienten zeigte sich in einer der drei Merkmalskarten (i.e. im Extension Image) eine auffällige Veränderung. Ein frontal links gelegener Sulcus schien im Vergleich zur Normdatenbank abnorm weit in das Marklager zu reichen und wurde auch von der Software automatisch als Abweichung zur Norm und somit als dysplasieverdächtig detektiert. Der Kortex selbst wirkte an dieser Stelle in der morphometrischen Analyse allenfalls geringfügig verdickt, Hinweise auf eine Mark-Rinden-Unschärfe fanden sich nicht (**Abbildung 2**). Zum Vergleich sind in **Abbildung 3** die entsprechenden Schnittbilder der am 1.5T- bzw. 3T-MRT-Scanner aufgenommenen herkömmlichen MRT-Sequenzen gezeigt.

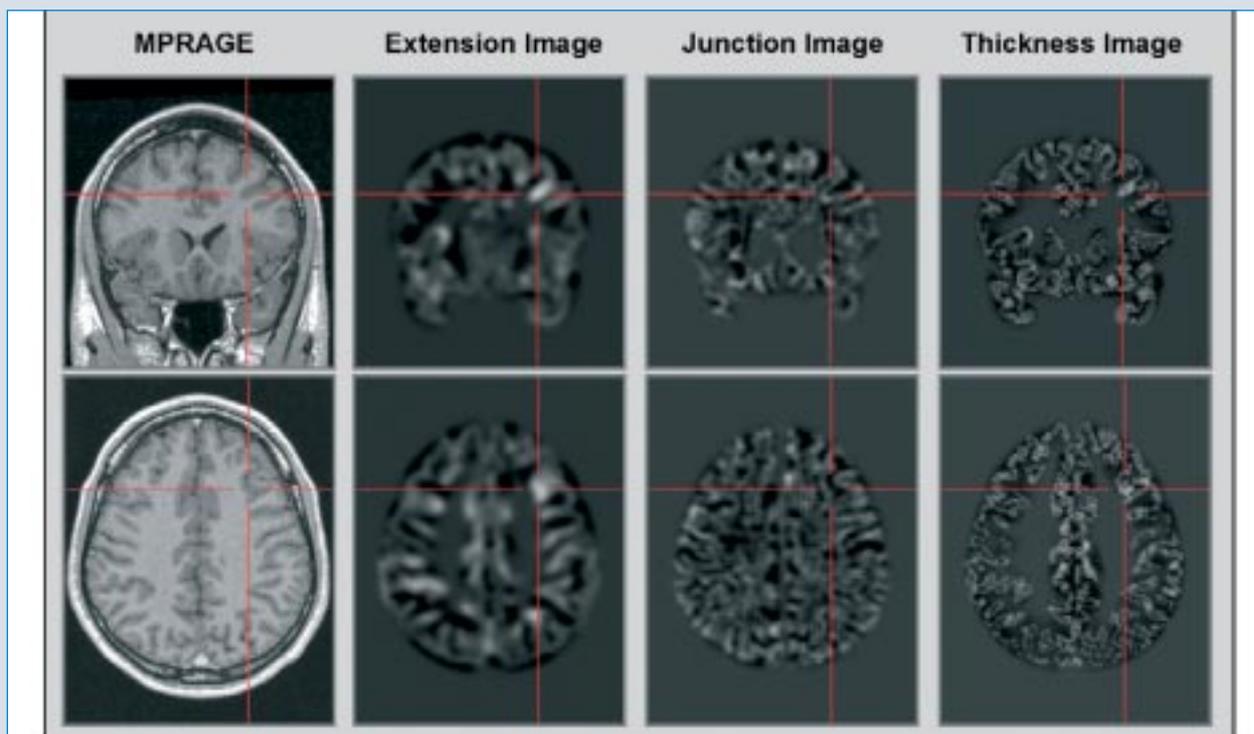


Abbildung 2: Die morphometrische MRT-Analyse auf Basis der MPRAGE-Sequenz ergab bei dem hier untersuchten Patienten mit bislang als „kryptogen“ eingestufte Epilepsie Hinweise auf eine abnorme Gyrierung frontal links in Form eines im Vergleich zum Normkollektiv abnorm weit in das Marklager reichenden Sulcus (siehe Extension Image). Der Kortex erscheint an dieser Stelle allenfalls geringfügig verdickt (siehe Thickness Image), eine Mark-Rinden-Differenzierungsstörung lässt sich nicht feststellen (siehe Junction Image).

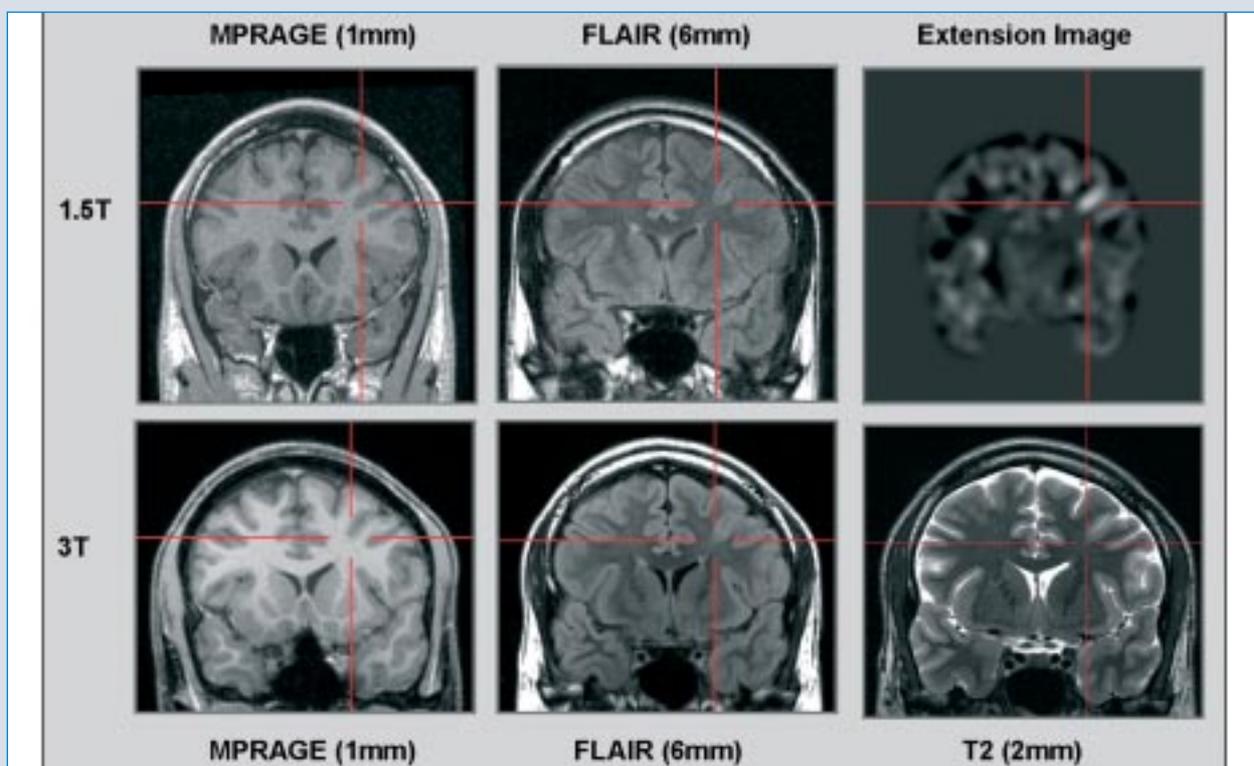


Abbildung 3: Diese Abbildung zeigt im Vergleich mit dem Befund im Extension Image (oben rechts) T1-, T2- und FLAIR-gewichtete koronare Sequenzen der MRT-Untersuchungen am 1.5T-Scanner (obere Reihe) und am 3T-Scanner (untere Reihe). Retrospektiv erscheint der Apex des in der morphometrischen MRT-Analyse dysplasieverdächtigen Sulcus in den dünn geschichteten T2-Aufnahmen vom 3T-MRT-Scanner (unten rechts) diskret auffällig im Sinne einer fraglichen Mark-Rinden-Unschärfe. Nichtsdestotrotz wurden diese Aufnahmen von epileptologisch erfahrenen Neuroradiologen als unauffällig befundet.

Die durch die morphometrische MRT-Analyse gewonnenen neuen Aspekte veranlassten uns, das oben skizzierte Implantationsschema um eine zusätzliche 10-kontaktige Tiefenelektrode zu ergänzen, die stereotaktisch von posterior gezielt in den suspekten Sulcus frontal links eingebracht wurde. Dabei kam der 3. Elektrodenkontakt genau im Apex des Sulcus zu liegen (**Abbildung 4**).

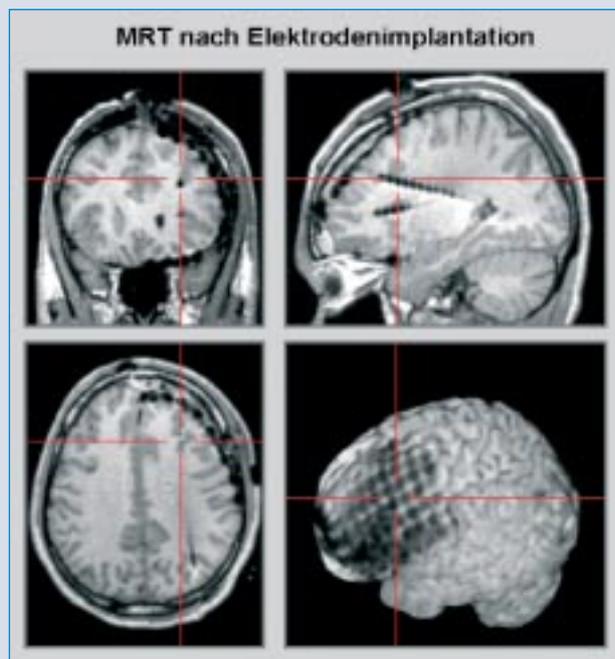


Abbildung 4: Diese Abbildung demonstriert die Lokalisation der beiden von posterior implantierten Tiefenelektroden in dem dysplasieverdächtigen Sulcus frontal links (Kontakt 3 im Fadenkreuz) beziehungsweise in der Insel links sowie die Position des darüber liegenden 64-kontaktigen subduralen Grids. Die zusätzlichen subduralen Streifenelektroden links frontolateral anterior, links frontobasal und frontal interhemisphärisch sind hier nicht vollständig dargestellt.

Während des anschließenden *invasiven Video-EEG-Monitorings* war interiktal ein kontinuierlicher Polyspike-Wave-Fokus (überwiegend 2-3 Hz, rhythmisch) an den Kontakten 3 und 4 der links frontalen Tiefenelektrode, das heisst im Bereich des suspekten Sulcus augenfällig. Darüber hinaus zeigte sich intermittierend in etwa 70% der Zeit ein sehr umschriebener Polyspike-Wave-Fokus (weniger rhythmisch) an einzelnen Kontakten des darüber liegenden subduralen Grids links frontal lateral. Deutlich seltener und in der Regel synchron mit der bereits genannten epileptischen Aktivität fanden sich (Poly-)Spikes auch an weiteren Kontakten links frontal lateral, an den anterioren Kontakten der insulären Tiefenelektrode links sowie an interhemisphärischen Elektrodenkontakten.

Iktal kam es ausgehend von dem oben beschriebenen kontinuierlichen Polyspike-Wave-Fokus an den Kontakten der links frontalen Tiefenelektrode etwa 4-20 Se-

kunden vor klinischem Anfallsbeginn (Verhaltensänderung wegen habitueller Aura) jeweils zu einer zunehmenden Rhythmisierung und umschriebenen Synchronisation unter Einbeziehung weiterer Kontakte der frontalen Tiefenelektrode links, einzelner links frontolateraler Grid-Kontakte sowie der anterior gelegenen links insulären Kontakte (gelegentlich im Verlauf auch der interhemisphärischen Kontakte) mit Übergang in niedrigamplitudige hochfrequente Aktivität über etwa 15-45 Sekunden. Zum Zeitpunkt der epigastrischen Aura zeigte sich jeweils bereits ein deutliches Anfallsmuster an den links insulären Kontakten. Die interiktale Aktivität und ein typischer Anfallsablauf im invasiven EEG sind in den **Abbildungen 5 und 6** dargestellt.

Zusammenfassend sprachen die im Rahmen des invasiven Video-EEG-Monitorings erhobenen interiktalen und iktalen EEG-Befunde im Einklang mit der Anfallssemiotik für einen Anfallsursprung aus dem in der morphometrischen Analyse suspekt erscheinenden Areal frontal links. Dabei deuteten die Ergebnisse auf eine primäre Epileptogenese in der Tiefe des auffälligen Sulcus hin, mit sekundärer Synchronisation eines eng umschriebenen kortikalen Areals an der darüber liegenden Hirnoberfläche sowie – als Korrelat der angegebenen epigastrischen Aura – mit Propagation der epileptischen Aktivität in die linke Insel. Mithilfe elektrokortikaler Stimulation konnten der Motorkortex und die Broca-Sprachregion vom epileptogenen Areal abgegrenzt werden. Die wesentlichen invasiven elektrophysiologischen Befunde sind schematisch in **Abbildung 7** zusammengefasst.

Auf der Basis dieser invasiv erhobenen Befunde wurde eine umschriebene Resektion links frontal durchgeführt, die Teile des Gyrus frontalis superior und medius links umfasste und in die Tiefe hin bis zum Apex des suspekten Sulcus reichte, wobei die frontale Tiefenelektrode intraoperativ als Orientierungshilfe diente (vgl. die schematischen Resektionsgrenzen in **Abbildung 7**). Unmittelbar nach diesem epilepsiechirurgischen Eingriff sistierten die epileptischen Anfälle. Neurologische oder kognitive Defizite waren nicht zu verzeichnen. Bei der neuropathologischen Untersuchung des links frontal resezierten Gewebes fand sich in dem Resektionspräparat aus der Tiefe des Sulcus links frontal eine FCD vom Typ 2b nach Palmi, während sich im oberflächennah gewonnenen Gewebe eine FCD vom Typ 2a nach Palmi zeigte. Bei der Nachuntersuchung drei Monate postoperativ bestand anhaltende Anfallsfreiheit.

Diskussion

Pharmakoresistente fokale Epilepsien, bei denen trotz hochauflösender kernspintomographischer Bildgebung nach epileptologischen Standards [22] keine epileptogene Läsion nachgewiesen wird, stellen häufig eine besondere diagnostische und therapeutische Herausforderung dar.

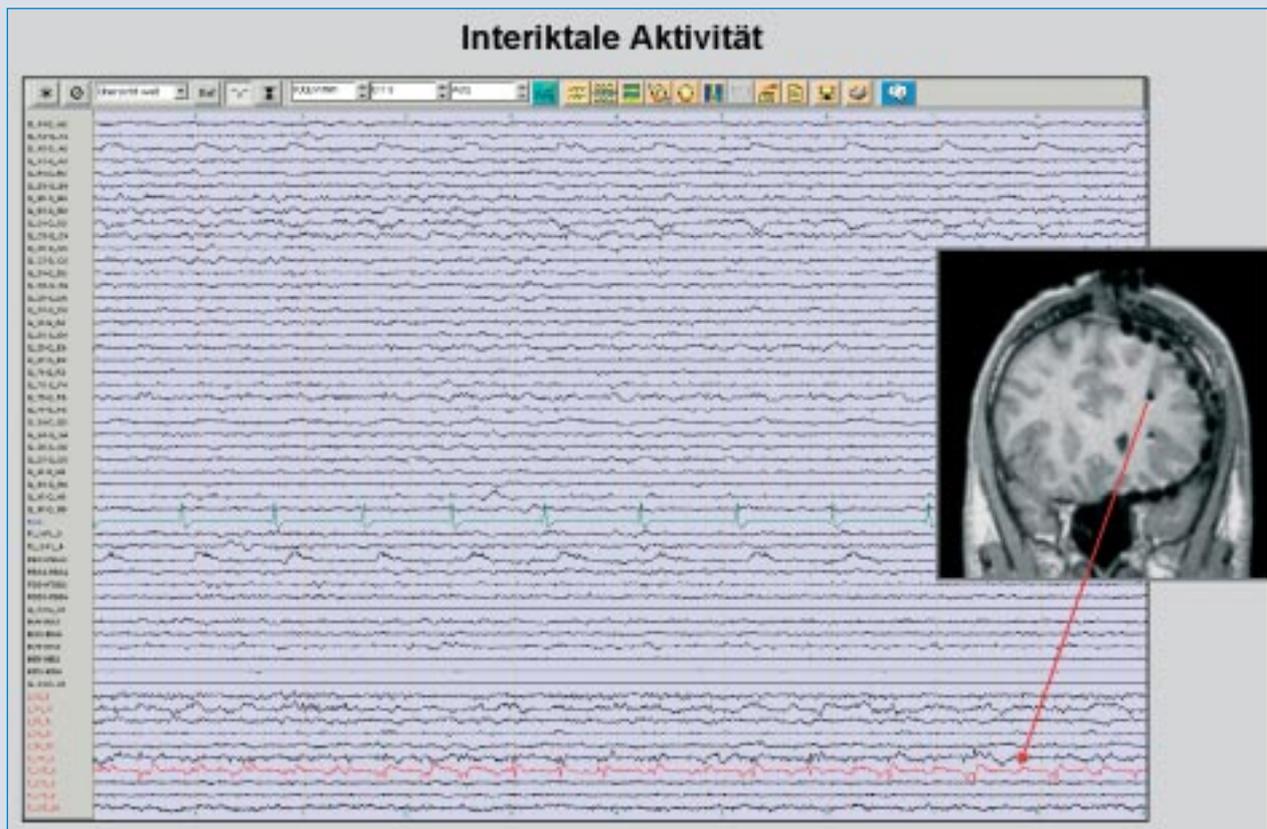


Abbildung 5: Interiktal zeigte sich ein kontinuierlicher Polyspike-Wave-Fokus an den in der Tiefe des dysplasieverdächtigen Sulcus gelegenen Kontakten 3 und 4 der links frontalen Tiefenelektrode.

Eine morphometrische MRT-Analyse, bei der wie dargestellt die vorliegenden MRT-Aufnahmen nachbearbeitet und bezüglich der kortikalen Gyrierung, der Kortexdicke und der Mark-Rinden-Differenzierung quantitativ mit einer Normdatenbank verglichen werden, kann dabei helfen, eine mögliche FCD als zugrunde liegende Ursache der Epilepsie zu detektieren und zu lokalisieren. Ein solcher Befund beeinflusst dann das weitere diagnostische und therapeutische Vorgehen, und nicht zuletzt korreliert auch die Chance auf Anfallsfreiheit nach einem etwaigen epilepsiechirurgischen Eingriff eng damit, ob zuvor eine epileptogene Läsion identifiziert werden konnte [23-24].

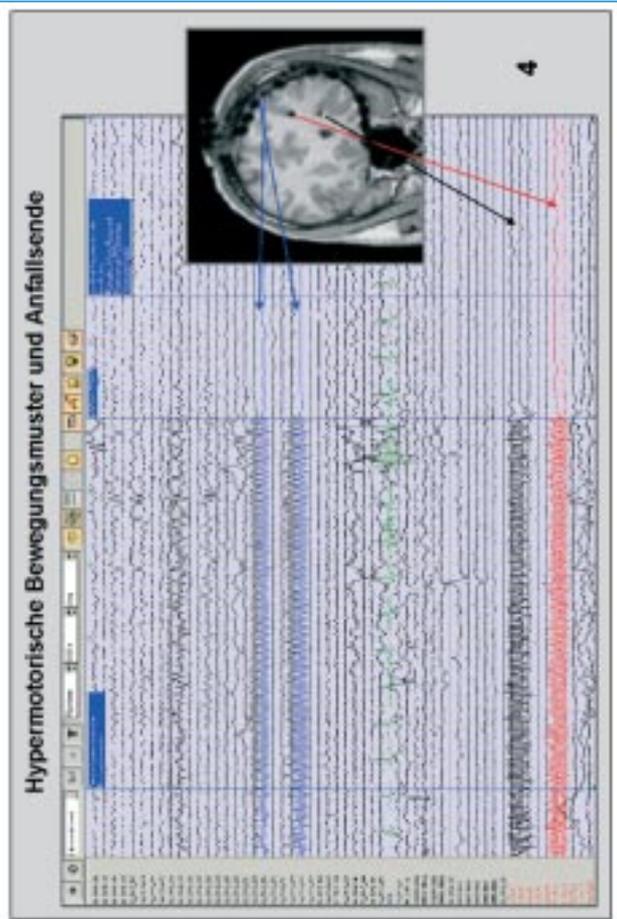
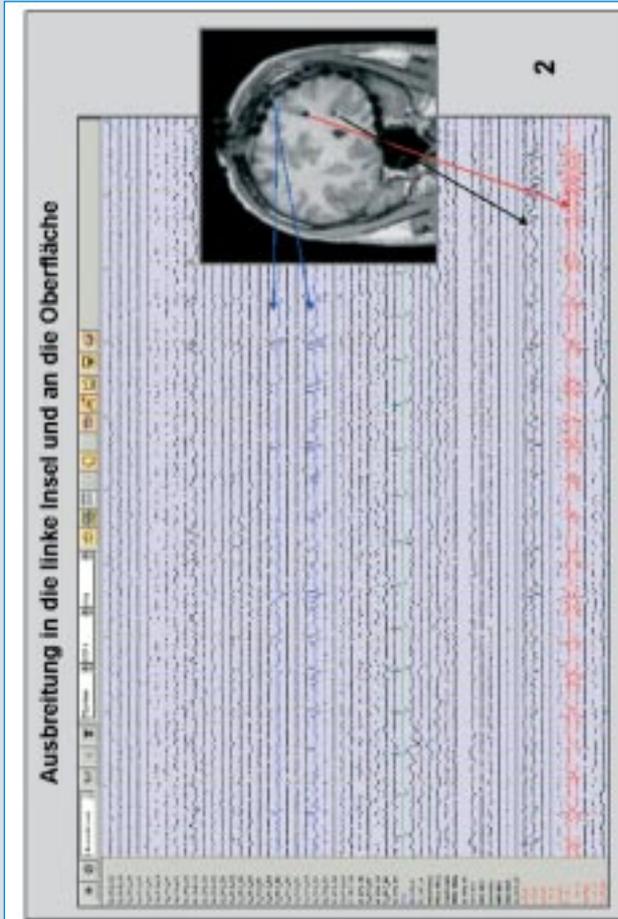
Im vorliegenden Fall haben die Ergebnisse eines solchen MRT-Postprocessings dazu geführt, dass eine im Vergleich zur Normdatenbank abnorme kortikale Gyrierung mit einem besonders weit in das Marklager reichenden Sulcus frontal links identifiziert wurde, und dass die Planung einer der weiterführenden invasiven EEG-Diagnostik hinsichtlich der Lokalisation der zu implantierenden intrakraniellen Elektroden entscheidend beeinflusst wurde.

Dies ist an sich nicht ungewöhnlich, denn in der Vergangenheit wurden dank der morphometrischen MRT-Analyse bereits mehrfach Dysplasien bei zuvor als „kryptogen“ eingestuften Epilepsien entdeckt und nach entsprechender invasiver EEG-Diagnostik erfolgreich reseziert [20]. Das Besondere im vorliegenden Fall besteht

darin, dass zusätzlich zur ursprünglichen Implantationsplanung erstmals eine intrazerebrale Tiefenelektrode gezielt in eine sehr umschriebene, im MRT-Postprocessing als dysplasieverdächtig aufgefallene Region in der Tiefe des Kortex eingebracht wurde. Da gleichzeitig der darüber liegende Kortex mit subduralen Grid- und Streifenelektroden abgedeckt wurde, erlaubte diese Implantation einen sehr genauen Vergleich zwischen epileptischer Aktivität an der Kortexoberfläche und in der Tiefe des Sulcus.

Wie die Analyse der invasiv erhobenen interiktalen und iktalen EEG-Daten zeigte, wurde gerade mithilfe dieser frontalen Tiefenelektrode das primär epileptogene Areal erfasst und ein sehr umschriebener epilepsiechirurgischer Eingriff möglich gemacht (siehe **Abbildung 7**). Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang ausserdem, dass das histologisch höhergradig dys-

Abbildung 6 (rechte Seite): Invasiv aufgezeichnete EEG-Aktivität während eines habituellen Aura-eingeleiteten, hypermotorischen Anfalls: EEG-Anfallsbeginn mit zunehmender rhythmischer Polyspike-Wave-Aktivität im Bereich der linksfrontalen Tiefenelektrode (ca. 4 s vor dem klinischen Anfallsbeginn) und umschriebene Synchronisation unter Einbeziehung einzelner links fronto-lateraler Grid-Kontakte sowie links insulärer Kontakte (Bildteil 1 + 2), Angabe einer epigastrischen Aura (3), hypermotorische Aktivität und schliesslich klinisches und EEG-Anfallsende (4).



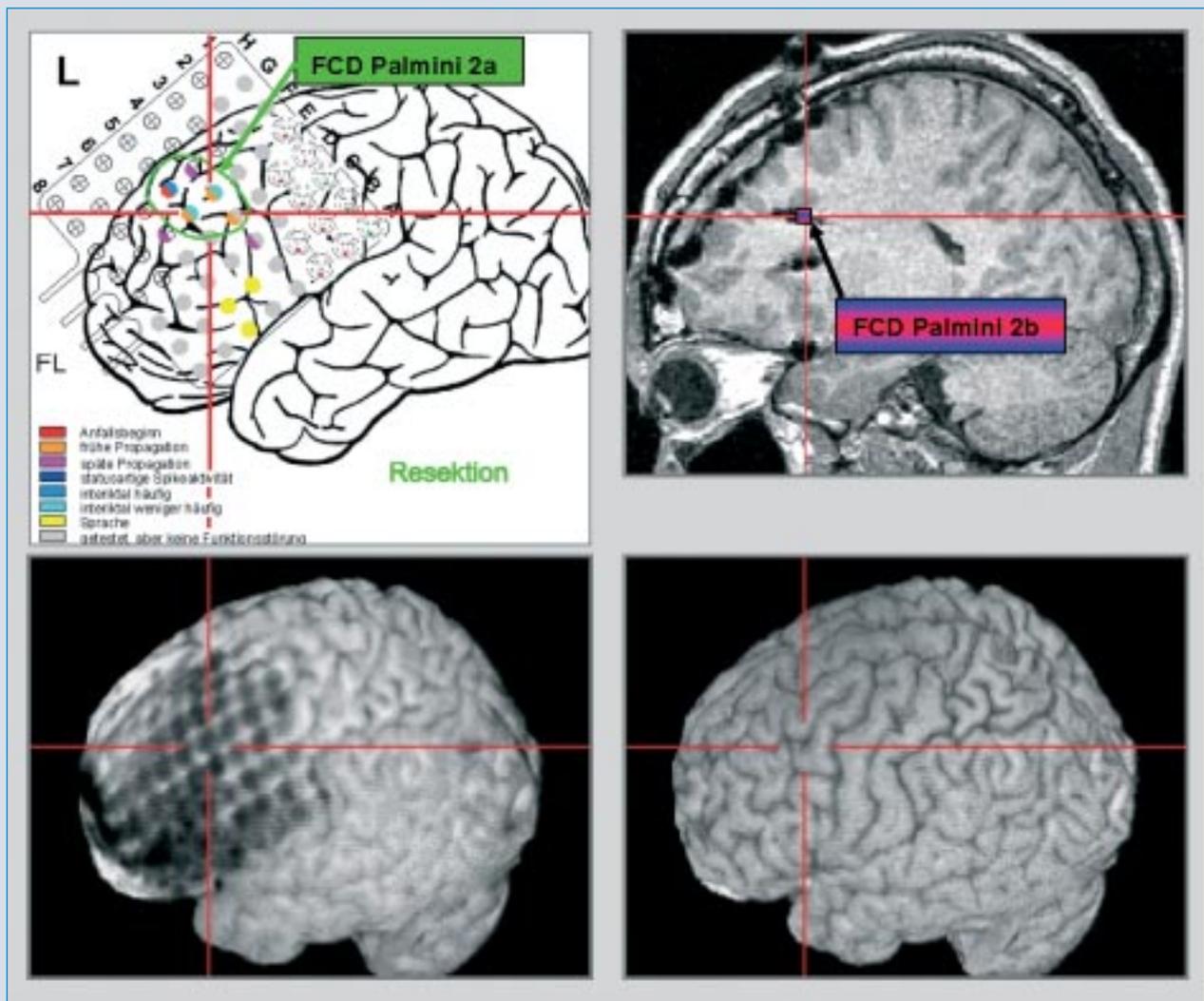


Abbildung 7: Diese Abbildung zeigt schematisch die Ergebnisse des invasiven Video-EEG-Monitorings und Sprach- beziehungsweise Motorik-Mappings in Zusammenschau mit den Lokalisationen der implantierten Elektroden. Die Fadenkreuze sind in allen vier Teilabbildungen auf die Kontakte 3 und 4 der links frontalen Tiefenelektrode (siehe oben rechts) eingestellt, wo sowohl interiktal eine statusartige Spike-Aktivität als auch iktal der Anfallsursprung zu beobachten war. Die zusätzlichen subduralen Streifenelektroden sind im Schema nicht dargestellt.

plastische Gewebe ebenfalls in der Tiefe des in der morphometrischen MRT-Analyse suspekten Sulcus frontal links nachgewiesen wurde (FCD Palmini 2b im Vergleich zu FCD Palmini 2a an der Kortexoberfläche).

Ohne die Zusatzinformation durch die frontale Tiefenelektrode wäre elektroenzephalographisch keine eindeutige Differenzierung zwischen einem links frontalen oder links insulären Anfallsursprung möglich gewesen, da die EEG-Anfallsmuster an den Kontakten des subduralen Grids links frontal und an der links insulären Tiefenelektrode mit alternierender zeitlicher Führung auftraten. Hätte man sich dennoch für eine Resektion links frontal entschieden, wäre diese womöglich – im Bestreben, eine möglichst hohe Chance auf postoperative Anfallsfreiheit zu erzielen – unnötig umfangreich ausgefallen, mit entsprechend erhöhtem Risiko postoperativer kognitiver Defizite. Hätte man sich andererseits entsprechend den mittels subduralem Grid erho-

benen Befunden auf die Entnahme von oberflächennahem Kortex beschränkt, wäre die Resektion möglicherweise zu wenig in die Tiefe ausgedehnt worden, mit dem Risiko, das primär epileptogene Areal nicht zu erfassen und postoperativ keine wesentliche Anfallsreduktion zu erreichen.

Unsere Kasuistik illustriert somit exemplarisch, wie der kombinierte Einsatz einer morphometrischen MRT-Analyse und einer hierdurch gezielt gesteuerten invasiven EEG-Diagnostik die prächirurgische Befundkonstellation optimieren und letztlich einen „massgeschneiderten“ epilepsiechirurgischen Eingriff mit erfreulichem postoperativem Ergebnis ermöglichen kann.

Insgesamt zeigt die bisherige klinische Erfahrung mit der morphometrischen MRT-Analyse, dass die Erkennung und Darstellung von fokalen kortikalen Dysplasien hierdurch verbessert und die Sensitivität der MRT-Untersuchung erhöht werden kann. Im Vergleich

zur herkömmlichen visuellen Analyse von MRT-Bildern bietet die Rechner-gestützte quantitative Bildverarbeitung eine Reihe von Vorteilen, wie zum Beispiel den inhärenten Vergleich mit einer Normdatenbank oder die lückenlose Analyse in allen drei Raumrichtungen, wodurch Fehlbeurteilungen infolge von Anschnittphänomenen vermieden werden. Darüber hinaus ist die genaue Analyse der *Morphologie* insbesondere dann sehr hilfreich, wenn – wie auch in dem oben präsentierten Fall – kortikale Fehlbildungen nicht mit einer auffälligen *Signalalteration* in T2-gewichteten MRT-Sequenzen einhergehen. Damit stellt die Methode eine wertvolle Ergänzung in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik dar und verbessert die Behandlungsmöglichkeiten insbesondere für Patienten mit Epilepsien, deren Ursache bislang nicht erkannt werden konnte [20].

Die Methode der morphometrischen MRT-Analyse wird bereits in mehreren Epilepsiezentren in Deutschland eingesetzt, neben dem Freiburger Epilepsie-Zentrum unter anderem in der Klinik für Epileptologie Bonn und im Epilepsiezentrum Bethel. In der Schweiz wird die Methode am Schweizerischen Epilepsie-Zentrum in Zürich in Zusammenarbeit mit dem Institut für Radiologie der Klinik Hirslanden angeboten.

Referenzen

1. Barkovich AJ, Kuzniecky RI. Neuroimaging of focal malformations of cortical development. *J Clin Neurophysiol* 1996; 13: 481-494
2. Barkovich AJ. Magnetic resonance imaging: role in the understanding of cerebral malformations. *Brain Dev* 2002; 24: 2-12
3. Sisodiya SM. Surgery for malformations of cortical development causing epilepsy. *Brain* 2000; 123: 1075-1091
4. Hagemann G, Redecker C, Witte OW. Kortikale Dysgenesien: Aktuelle Klassifikation, kernspintomographische Diagnostik und klinische Übersicht. *Nervenarzt* 2000; 71: 616-628
5. Redecker C, Hagemann G, Gressens P et al. Kortikale Dysgenesien: Aktuelle Aspekte zur Pathogenese und Pathophysiologie. *Nervenarzt* 2000; 71: 238-248
6. Gomez-Anson B, Thom M, Moran N et al. Imaging and radiological-pathological correlation in histologically proven cases of focal cortical dysplasia and other glial and neuronogial malformative lesions in adults. *Neuroradiology* 2000; 42: 157-167
7. Fauser S, Schulze-Bonhage A, Honegger J et al. Focal cortical dysplasias: surgical outcome in 67 patients in relation to histological subtypes and dual pathology. *Brain* 2004; 127: 2406-2418
8. Fauser S, Huppertz HJ, Bast T et al. Clinical characteristics in focal cortical dysplasia: a retrospective evaluation in a series of 120 patients. *Brain* 2006 [Epub ahead of print]
9. Raymond AA, Fish DR, Sisodiya SM et al. Abnormalities of gyration, heterotopias, tuberous sclerosis, focal cortical dysplasia, microdysgenesis, dysembryoplastic neuroepithelial tumour and dysgenesis of the archi-cortex in epilepsy. *Clinical, EEG and neuroimaging features in 100 adult patients*. *Brain* 1995; 118: 629-660
10. Urbach H, Scheffler B, Heinrichsmeier T et al. Focal cortical dysplasia of Taylor's balloon cell type: a clinicopathological entity with characteristic neuroimaging and histopathological features, and favorable postsurgical outcome. *Epilepsia* 2002; 43: 33-40
11. Spreafico R, Pasquier B, Minotti L et al. Immunocytochemical investigation on dysplastic human tissue from epileptic patients. *Epilepsy Res* 1998; 32: 34-48
12. Tassi L, Colombo N, Garbelli R et al. Focal cortical dysplasia: neuropathological subtypes, EEG, neuroimaging and surgical outcome. *Brain* 2002; 125: 1719-1732
13. Bastos AC, Comeau RM, Andermann F et al. Diagnosis of subtle focal dysplastic lesions: curvilinear reformatting from three-dimensional magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1999; 46: 88-94
14. Woermann FG, Free SL, Koeppe MJ et al. Voxel-by-voxel comparison of automatically segmented cerebral gray matter – A rater-independent comparison of structural MRI in patients with epilepsy. *Neuroimage* 1999; 10: 373-384
15. Bernasconi A, Antel SB, Collins DL et al. Texture analysis and morphological processing of magnetic resonance imaging assist detection of focal cortical dysplasia in extra-temporal partial epilepsy. *Ann Neurol* 2001; 49: 770-775
16. Antel SB, Bernasconi A, Bernasconi N et al. Computational models of MRI characteristics of focal cortical dysplasia improve lesion detection. *Neuroimage* 2002; 17: 1755-1760
17. Antel SB, Collins DL, Bernasconi N et al. Automated detection of focal cortical dysplasia lesions using computational models of their MRI characteristics and texture analysis. *Neuroimage* 2003; 19: 1748-1759
18. Kassubek J, Huppertz HJ, Spreer J, Schulze-Bonhage A. Detection and localization of focal cortical dysplasia by voxel-based 3-D MRI analysis. *Epilepsia* 2002; 43(6): 596-602
19. Wilke M, Kassubek J, Ziyeh S et al. Automated detection of gray matter malformations using optimized voxel-based morphometry: A systematic approach. *Neuroimage* 2003; 20(1): 330-343
20. Huppertz HJ, Grimm C, Fauser S et al. Enhanced visualization of blurred gray-white matter junctions in focal cortical dysplasia by voxel-based 3-D MRI analysis. *Epilepsy Res* 2005; 67: 35-50
21. Schulze-Bonhage A, Fauser S, Spreer J et al. Kortikale Dysplasien als Ursache fokaler Epilepsien. *Aktuelle Neurologie* 2005; 5: 253-262
22. Serles W, Baumgartner C, Feichtinger M et al. Richtlinien für ein standardisiertes MRT-Protokoll für Patienten mit epileptischen Anfällen in Österreich. *Mitteilungen der Österreichischen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie* 2003; 3(1): 2-13
23. von Oertzen J, Urbach H, Jungbluth S et al. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 643-647
24. Urbach H, Hattingen J, von Oertzen J et al. MR Imaging in the presurgical workup of patients with drug-resistant epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25: 919-926

Korrespondenzadresse:
PD Dr. Hans-Jürgen Huppertz
Schweizerisches Epilepsie-Zentrum
Bleulerstrasse 60
CH 8008 Zürich
Tel. 0041 44 387 6316
Fax 0041 44 387 6397
hans-juergen.huppertz@swissep.ch

Colette Boëx¹, Serge Vulliémaz¹, Laurent Spinelli²,
Giovanni B. Foletti³, Claudio Pollo², Margitta Seeck¹

¹ Unité d'Évaluation Préchirurgicale de l'Épilepsie, Clinique de Neurologie, Hôpitaux Universitaires de Genève

² Service de Neurochirurgie, CHUV

³ Institution de Lavigny

Résumé

La stimulation électrique intracérébrale (ou Deep Brain Stimulation, DBS) a été initiée en 1912. Actuellement elle est évaluée comme une possibilité de traitement des épilepsies pharmaco-résistantes, non-opérables. Nous résumons les résultats de différentes études de la DBS appliquée à différentes structures cérébrales. En particulier, la stimulation du lobe temporal mésial apparaît prometteur. Dans notre centre Genève-Lausanne, ce traitement a été conduit chez des patients choisis et montre de bons résultats. D'autres études sont nécessaires pour optimiser les paramètres de stimulation pour chaque syndrome épileptique.

Epileptologie 2006; 23: 126 – 130

Mots clés : épilepsie, stimulation électrique intracérébrale, traitement, pharmacorésistance

Intrakranielle Hirnstimulation in der Epilepsiebehandlung

Die intrakranielle Hirnstimulation (oder Deep Brain Stimulation, DBS) wurde schon 1912 beschrieben und wird heute als mögliche Therapie der pharmakoresistenten Epilepsien untersucht. Resultate von Studien zur intrakraniellen Hirnstimulation in den diversen Hirnstrukturen werden berichtet. Vor allem die Stimulation der mesialen Temporallappenstrukturen scheint gute Erfolge zu erzielen. In unserem Zentrum Genf-Lausanne ist die Therapie bei ausgesuchten Patienten mit gutem Erfolg durchgeführt worden. Weitere Studien sind notwendig zur Optimierung der Stimulusparameter und zur besseren Definition der Patientenpopulation.

Schlüsselwörter: Epilepsie, intrakranielle Hirnstimulation, Behandlung, Pharmakoresistenz

Electric Intracerebral Stimulation in Epilepsy Treatment

The electric intracerebral stimulation (or deep brain stimulation, DBS) has been described already in 1912. Nowadays DBS is evaluated as a possible treatment of non-operable pharmacologically intractable epilepsy. We summarize the results of the different DBS studies in various brain structures. In particular, stimulation of the mesial temporal lobe structures appears to be successful. In our Geneva-Lausanne centre, this treatment was carried out in selected patients, with good results. Further studies are needed in order to optimize the stimulus parameters and to better define the patient population.

Key words: epilepsy, deep brain stimulation, treatment, pharmacoresistance

Introduction

Vingt à trente pourcents de tous les patients épileptiques présentent une épilepsie dite pharmaco-résistante, car les crises ne peuvent être contrôlées par un traitement médicamenteux. Chez certains de ces patients épileptiques, un traitement chirurgical peut être envisagé. Dans cette perspective une évaluation préchirurgicale non-invasive de l'épilepsie est entreprise. Celle-ci comporte notamment un enregistrement prolongé par vidéo-EEG, une IRM cérébrale, une imagerie isotopique (PET/SPECT) et un bilan neuropsychologique. Elle peut permettre de déterminer si les crises ont un point de départ unique et si une résection chirurgicale permettrait un contrôle des crises. Dans environ 15% de ces évaluations, ce bilan non-invasif ne permet pas de conclure et une exploration invasive est alors proposée au patient. Cette exploration consiste à analyser l'activité cérébrale via des électrodes intra-cérébrales (électrodes profondes) et/ou des électrodes sous-durales implantées temporairement. Chez certains patients pharmaco-résistants, aucun foyer opérable ne peut être identifié malgré une investigation non-invasive puis invasive.

D'autres patients présentent une épilepsie résistante avec des crises à point de départ bien localisé, mais la résection s'avère contre-indiquée en raison du risque important de séquelles neurologiques ou cognitives. Par exemple, la résection des structures temporales mé-

siales peut s'accompagner de troubles mnésiques importants et certaines lésions corticales peuvent être indissociables du cortex langagier ou moteur.

Tous ces patients souffrent d'une épilepsie sévère pharmaco-résistante sans possibilité de traitement chirurgical et sont en quête de thérapies alternatives. La stimulation électrique intracrânienne pourrait représenter une de ces thérapies.

La stimulation électrique à l'aide d'électrodes intracrâniennes permet une approche peu invasive et potentiellement réversible. De plus, les différents paramètres de stimulation peuvent être modifiés au cours du traitement.

Une telle stimulation électrique fait déjà partie des traitements établis pour le traitement de la douleur et de la maladie de Parkinson [1]. Les résultats sont également encourageants pour traiter d'autres mouvements anormaux (tremblement essentiel, chorée de Huntington, Syndrome de Gilles de la Tourette) et pour les troubles dépressifs [2].

Les premières stimulations électriques cérébrales chez l'humain

Initialement, la première expérience de stimulation électrique cérébrale publiée a été appliquée chez un patient épileptique dès 1912 par Krause [3]. Une revue des anciennes expériences de stimulation électrique du lobe temporal mésial (amygdale et hippocampe) conduite dès 1941 [4-7] peut être lue dans la revue de Bancaud [8] et de ses collègues en 1966.

Expansion de l'étude de la stimulation électrique cérébrale chez l'humain

Dans les années 1970, l'étude de la stimulation électrique cérébrale devient le sujet d'un plus grand intérêt comme le montre le nombre d'études publiées à ce sujet. Les sites stimulés comprennent le noyau sous-thalamique (STN) [9] le cervelet [10-15] ou les ganglions de la base [16, 17]. Dès les années 1980, le nombre de patients participant aux études de stimulation électrique intracrânienne devient conséquent.

Les premières utilisations cliniques de la stimulation électrique comme traitement de l'épilepsie : la stimulation du nerf vague

La stimulation électrique la plus largement utilisée cliniquement dans le domaine de l'épilepsie est la stimulation du nerf vague (environ 15'000 cas). Une électrode est enroulée autour d'une branche du nerf vague sur la cage thoracique et connectée à un boîtier de stimulation sous la clavicule. La stimulation continue peut être renforcée par le patient en cas de crise avec une au-

ra, à l'aide d'un aimant qu'il applique sur le stimulateur. Cette méthode est approuvée par la "Food and Drug Administration" (FDA) aux Etats Unis (dès 12 ans, pour les syndromes épileptiques partiels) et a reçu la marque européenne CE (sans restriction d'âge et pour tous les syndromes épileptiques). Les premières études multicentriques, menées en parallèle et en double aveugle, ont montré que la stimulation du nerf vague peut produire une réduction significative de la fréquence des crises [18, 19]. A long terme [20, 21], plus d'un tiers des patients utilisateurs de ce système observent une réduction d'au moins 50% de la fréquence des crises. Parmi les patients qui bénéficient le mieux d'une stimulation du nerf vague figurent des patients souffrant du syndrome de Lennox-Gastaut ou d'absences. Des effets secondaires sont observés comme principalement la toux, due à la stimulation d'une branche du nerf vague, le nerf récurrent laryngé, et ils tendent à s'estomper dans les deux premières années d'utilisation du stimulateur.

La grande majorité de ces utilisateurs ne sont pas libres de crises. Comme les bénéfices de la stimulation du nerf vague restent limités, d'autres sites de stimulation ont été investigués pour une application clinique de la stimulation électrique intracrânienne comme traitement de l'épilepsie.

La stimulation intracrânienne chronique comme traitement de l'épilepsie

A l'instar de l'utilisation de la stimulation intracrânienne chronique dans le traitement de la maladie de Parkinson [22] (stimulation du pallidum ou du noyau sous-thalamique), de la dystonie (noyau thalamique ventral intermedio-médian) ou du tremblement essentiel (pallidum interne), la stimulation intra-cérébrale est maintenant investiguée comme traitement clinique des épilepsies pharmaco-résistantes et non-opérables.



Figure 1: Exemple d'un stimulateur intracrânien (Soletra® et faisceau d'électrodes implantable, Medtronic Inc, Minneapolis, Minnesota, USA).

Un des sites de stimulation intracrânienne investigués pour le traitement de l'épilepsie est le thalamus. La stimulation du noyau antérieur du thalamus a été testée jusqu'à maintenant chez environ 25 patients à travers le monde avec une épilepsie multifocale et des crises symptomatiques généralisées ou partielles complexes [23-26]. Ces études rapportent qu'une stimulation à un rythme de 100 à 200 Hz, produit une réduction significative de la fréquence de crises d'environ 60% chez 16 patients sur 25. La stimulation du noyau centro-médian du thalamus, à un rythme de stimulation variant de 2 à 130 Hz, a été testé jusqu'à maintenant chez environ 72 patients [26-30]. Elle produit une réduction significative de la fréquence des crises généralisées tonico-cloniques (GTCS) d'environ 85%, des absences d'environ 95%, mais elle ne produit pas une réduction significative de la fréquence des crises partielles complexes [27] ; d'autres études n'indiquent aucune réduction de la fréquence de crises [26, 30]. Deux équipes de recherche ont étudié la stimulation du noyau sous-thalamique (STN) [31, 32] chez 9 patients au total avec épilepsie temporale ou frontale pour un rythme de stimulation variant entre 100 et 130 Hz. Trois patients n'ont montré aucune diminution de la fréquence de leurs crises et 6 patients ont bénéficié d'une réduction de la fréquence de leurs crises (réduction moyenne: 65%).

L'étude de la stimulation des ganglions de la base est limitée jusqu'à maintenant au noyau caudé [17, 30]. Un bas rythme de stimulation, 4 à 8 Hz, a diminué l'activité épileptique interictale chez 41 des 57 patients avec épilepsie temporale participant à cette étude et 17 patients ont reçu un stimulateur implantable qui a permis une réduction des crises généralisées tonico-cloniques, toniques et partielles complexes de 70 à 90% [30]. Concernant la stimulation du cervelet, les résultats encourageants qui ont été rapportés chez l'animal et dans des études non contrôlées n'ont pas été confirmés par les études cliniques contrôlées [33, 34]. Seulement 2 patients sur 14 ont bénéficié d'une réduction de leur fréquence des crises [35]. Cependant une étude récente [36] rapporte que la stimulation du cortex cérébelleux supéromésial chez 5 patients avec crises généralisées tonico-cloniques (4 patients également avec crises toniques), offre après 24 mois, une réduction des crises tonico-cloniques et toniques pour une basse fréquence de stimulation (10 Hz).

La stimulation de l'amygdale ou/et de l'hippocampe a été étudiée récemment dans le cas d'épilepsies temporo-mésiales. Une stimulation à un rythme élevé, de 100 à 200 Hz, a été testée jusqu'à maintenant chez environ 40 patients [25, 27, 37-40]. Certains patients peuvent même être libres de toute crise (12 cas). Dans un cas la stimulation a augmenté la fréquence des crises. La moitié de ces patients ont bénéficié d'une réduction significative, d'environ 75% de la fréquence de leurs crises.

Dans le cadre du programme de chirurgie de l'épilepsie Genève-Vaud, sept patients, souffrant d'une épi-

lepsie temporale inopérable, ont bénéficié depuis 2002 d'une stimulation unilatérale (6 cas) ou bilatérale (1 cas) du complexe amygdalo-hippocampique. La plupart de ces patients ont été implantés ces deux dernières années et malgré cette courte période d'observation, les résultats semblent reproduire ceux des études précitées (50-90% de réduction des crises chez 5 patients avec un recul suffisant) pour des paramètres de stimulation similaires.

Actuellement une étude est en cours de réalisation aux Etats-Unis pour évaluer l'efficacité d'un nouveau système de stimulation [40] qui déclenche une stimulation électrique en réponse à la détection de crises via les électrodes intracérébrales. Ce nouveau système de stimulation est en cours de validation auprès de la "Food and Drug Administration".

Possibles effets indésirables et complications

Chez l'animal, les paramètres de stimulation conduisant à des lésions du système nerveux ont été étudiés [41, 42]. Ces études permettent de fixer la charge électrique maximale qui peut être délivrée pour une surface d'électrode donnée (30 $\mu\text{C}/\text{cm}^2$).

Chez l'humain, durant et après la stimulation du foyer épileptogène, aucun effet secondaire attribuable à la stimulation n'a été rapporté à ce jour. Après 2 à 3 semaines de stimulation intracérébrale, l'analyse histopathologique du tissu hippocampique réséqué n'a pas montré de lésions parenchymateuses attribuables à la stimulation électrique [37]. Toutefois, certaines études rapportent des cas d'infection au site de l'électrode intracrânienne nécessitant son retrait [36]. Dans notre série Genève-Vaud décrite ci-dessus, nous n'avons observé ni complications ni effets secondaires. Notamment, aucune perturbation de la mémoire n'a été rapportée.

Optimisation de la stimulation électrique profonde comme traitement antiépileptique

Les résultats actuels démontrent l'efficacité de la stimulation électrique cérébrale pour réduire les crises épileptiques. Les épilepsies focales semblent les meilleures candidates à une stimulation. L'effet bénéfique potentiel d'une stimulation électrique dans différents syndromes avec des crises réfractaires (Lennox-Gastaut, Dravet, ...) est peu connu. Jusqu'à présent, la compréhension actuelle des phénomènes impliqués par la stimulation électrique cérébrale, au niveau neuronal ou biochimique n'est toutefois que partielle. De même, la compréhension de ce qui modifie l'efficacité de cette stimulation pour un patient donné est inconnu. Aujourd'hui différentes hypothèses sont proposées pour expliquer l'inhibition produite par une stimulation électrique à haut rythme. Cette inhibition induite a pu être ef-

fectivement mesurée par des enregistrements directs de l'activité neuronale chez l'humain [43-46]. Les hypothèses les plus souvent avancées, seraient un blocage de la dépolarisation des neurones ou une excitation de connexions inhibitrices.

Chez trois patients souffrant d'une épilepsie temporelle pharmaco-résistante, non-lésionnelle, qui ont bénéficié de l'implantation d'électrodes profondes dans notre institution, la stimulation électrique du foyer épileptique principal a été proposée durant l'enregistrement invasif. Le but était de quantifier l'effet de différents paramètres de stimulation sur l'activité épileptogène interictale (fréquence des événements anormaux sur l'EEG pendant les intervalles de temps qui séparent des crises).

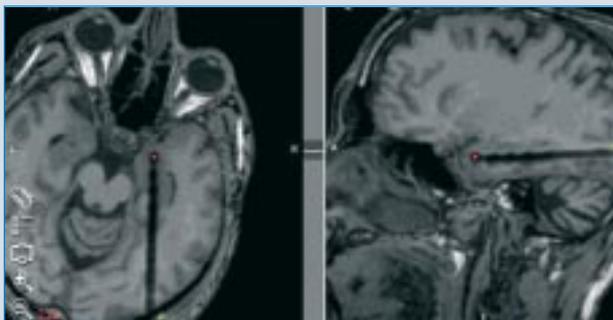


Figure 2: Image à résonance magnétique (IRM) d'un patient implanté.

Les résultats préliminaires semblent indiquer qu'une stimulation du foyer épileptogène à une fréquence de 130 Hz, est capable de diminuer ou de limiter l'activité épileptogène interictale. Une stimulation à basse fréquence (5 Hz) semble au contraire augmenter l'activité irritative. Bien que la relation entre l'activité interictale et la fréquence de crises soit controversée [47, 48], une corrélation semble présente dans l'épilepsie temporelle mésiale [49, 50]. L'implantation d'un stimulateur a pu être envisagée pour deux de ces patients et l'inhibition des crises est actuellement en cours d'évaluation.

Conclusion

Dans certains cas d'épilepsies pharmaco-résistantes inopérables, la stimulation électrique intracérébrale se profile comme une option thérapeutique alternative importante. Bien que certains patients n'aient plus de crises, notamment dans le cas de la stimulation hippocampique, la majorité des patients traités par DBS rapportent plutôt une diminution des crises. Des études cliniques sont en cours pour préciser pour quels syndromes épileptiques, pour quels sites et pour quels paramètres de stimulation cette thérapie est la plus efficace. Ces études, menées si possible sur des groupes de patients homogènes, sont nécessaires pour déterminer si la stimulation électrique intracérébrale peut devenir un traitement palliatif ou curatif.

Références

1. Walter BL, Vitek JL. Surgical treatment for Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2004; 3:719-728
2. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 2005; 45: 651-660
3. Krause F. *Surgery of the Brain and Spinal Cord Based on Personal Experience. Vol III.* New York: Rebman Company, 1912
4. Penfield W, Erickson T. *Epilepsy and Cerebral Localization.* Springfield: C.C Thomas Eds., 1941: 623
5. Penfield W, Jasper H. *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain.* Boston: Little Brown and Cie ed., 1954: 712
6. Henry CE, Scoville WB, Dunsmore RH. Electrical stimulation and recordings from thuncus and the orbital brain in man. *Electroencephalograph and Clin Neurophysiol* 1950; August: 357
7. Brickford RG, Peteren MC, Dodge HW, Sem Jacobsen CW. Observations on depth stimulation of the human brain through implanted electrographic leads. *Proceedings of the staff meetings of the Mayo clinic* 1953; 28: 181-187
8. Bancaud J, Talairach J, Morel P, Bresson M. La corne d'Ammon et le noyau amygdalien : Effets cliniques et électriques de leur stimulation chez l'homme. *Revue Neurologique* 1966; 115(3): 329-352
9. Tress KH, Herberg LJ. Permanent reduction in seizure threshold resulting from repeated electrical stimulation. *Exp Neurol* 1972; 37(2): 347-359
10. Cooper IS, Amin I, Gilman S. The effect of chronic cerebellar stimulation upon epilepsy in man. *Trans Am Neurol Assoc* 1973; 98: 192-196
11. Cooper IS, Amin I, Riklan M et al. Chronic cerebellar stimulation in epilepsy. *Clinical and anatomical studies.* *Arch Neurol* 1976; 33(8): 559-570
12. Cooper IS, Upton AR. Effects of cerebellar stimulation on epilepsy, the EEG and cerebral palsy in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1978; 34: 349-354
13. Gilman S. Cerebellar stimulation: safety factors. *Surg Neurol* 1978; 9(3): 194
14. Fenton GW et al. Chronic cerebellar stimulation in the treatment of epilepsy. In: (eds): *Epilepsy: the Eighth International Symposium.* 1978
15. Levy LF, Auchterlonie WC. Chronic cerebellar stimulation in the treatment of epilepsy. *Epilepsia* 1979; 20(3): 235-245
16. Sramka M, Fritz G, Galanda M, Nadvornik P. Some observations in treatment stimulation of epilepsy. *Acta Neurochir (Wien)* 1976; 23(Suppl): 257-262
17. Sramka M, Fritz G, Gajdosova D, Nadvornik P. Central stimulation treatment of epilepsy. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1980; 30: 183-187
18. Ben-Menachem E, Manon-Espaillet R, Ristanovic R et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 1. A controlled study of effect on seizures. *Epilepsia* 1994; 35: 616-626
19. Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC et al. Vagus Nerve Stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active control trial. *Neurology* 1998; 51(1): 48-55
20. Ben-Menachem E. Vagus-nerve stimulation for the treatment of epilepsy. *The Lancet Neurology* 2002; 1: 477-482
21. Tecoma ES, Iragui VJ. Vagus nerve stimulation use and effect in epilepsy : what have we learned? *Epilepsy and Behav* 2006; 8: 127-136
22. Benabid AL, Koudsie A, Benazzouz A et al. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Adv Neurol* 2001; 86: 405-412
23. Hodaie M, Wennberg RA, Dostrovsky JO, Lozano AM. Chronic anterior thalamus stimulation for intractable epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43(6): 603-608
24. Kerrigan JF, Litt B, Fisher RS et al. Electrical stimulation of the anterior

- nucleus of the thalamus for the treatment of intractable epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45(4): 346-354
25. Osorio I, Frei MG, Sunderam S et al. Automated seizure abatement in humans using electrical stimulation. *Ann Neurol* 2005; 57(2): 258-268
 26. Andrade DM, Zumsteg D, Hamani C et al. Long-term follow-up of patients with thalamic deep brain stimulation for epilepsy. *Neurology* 2006; in press
 27. Velasco M, Velasco F, Velasco AL. Centromedian-thalamic and hippocampal electrical stimulation for the control of intractable epileptic seizures. *J Clin Neurophys* 2001; 18(6): 495-513
 28. Velasco F, Velasco M, Ogarrio C, Fanghanel G. Electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus in the treatment of convulsive seizures : a preliminary report. *Epilepsia* 1987; 28(4): 421-430
 29. Fisher RS, Uematsu S, Krauss GL et al. Placebo-controlled pilot study of centromedian thalamic stimulation in treatment of intractable seizures. *Epilepsia* 1992; 33(5): 841-851
 30. Chkhenkeli SA, Sramka M, Lortkipanidze GS et al. Electrophysiological effects and clinical results of direct brain stimulation for intractable epilepsy. *Clin Neurol Neurosurg* 2004; 106(4): 318-329
 31. Neme S, Montgomery EB Jr, Rezaei A et al. Subthalamic nucleus stimulation in patients with intractable epilepsy: the Cleveland experience. In: Lüders HO (ed): *Deep Brain Stimulation and Epilepsy*. London: Martin Dunitz, 2004: 349-355
 32. Chabardès S, Kahane P, Minotti L et al. Deep brain stimulation in epilepsy with particular reference to the subthalamic nucleus. *Epileptic Disord* 2002; 4(S3): S83-S93
 33. Wright GDS, McLellan DL, Brice JG. A double-blind trial of chronic cerebellar stimulation in twelve patients with severe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 769-774
 34. Van Buren JM, Wood JH, Oakley J, Hambrecht F. Preliminary evaluation of cerebellar stimulation by double-blind stimulation and biological criteria in the treatment of epilepsy. *J Neurosurg* 1978; 48: 107-116
 35. Krauss GL, Fisher RS. Cerebellar and thalamic stimulation for epilepsy. *Adv Neurol* 1993; 63: 231-245
 36. Velasco F, Carrillo-Ruiz JD, Brito F et al. Double-blind, randomized controlled pilot study of bilateral cerebellar stimulation for treatment of intractable motor seizures. *Epilepsia* 2005; 46(7): 1071-1081
 37. Velasco AL, Velasco M, Velasco F et al. Subacute and chronic electrical stimulation of the hippocampus on intractable temporal lobe seizures: preliminary report. *Arch Med Res* 2000; 31: 316-328
 38. Vonck K, Boon P, Claeys P et al. Long-term deep brain stimulation for refractory temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46(S5): 98-99
 39. Kossof EH, Ritzl EK, Politsky JM et al. Effect of an external responsive neurostimulator on seizures and electrographic discharges during subdural electrode monitoring. *Epilepsia* 2004; 45(12): 1560-1567
 40. Fountas KN, Smith JR, Murro AM et al. Implantation of a closed-loop stimulation in the management of medically refractory focal epilepsy: a technical note. *Stereotact Funct Neurosurg* 2005; 83(4): 153-158
 41. McCreery DB, Agnew WF. Changes in extracellular potassium and calcium concentration and neuronal activity during prolonged electrical stimulation of the cat cerebral cortex at defined charge densities. *Exp Neurol* 1983; 79: 371-396
 42. McCreery DB, Yuen TG, Agnew WF et al. Stimulus parameters affecting tissue injury during microstimulation in the cochlear nucleus of the cat. *Hear Res* 1994; 77: 105-115
 43. Dostrovsky JO, Lozano AM. Mechanisms of deep brain stimulation. *Mov Disord* 2002; 17 (S3): S63-S68
 44. Dostrovsky JO, Levy R, Wu JP et al. Microstimulation-induced inhibition of neuronal firing in human globus pallidus. *J Neurophysiol* 2000; 84(1): 570-574
 45. Welter ML, Houeto JL, Bonnet AM et al. Effects of high-frequency stimulation on subthalamic neuronal activity in parkinsonian patients. *Arch Neurol* 2004; 61(1): 89-96
 46. Filali M, Hutchison WD, Palter VN et al. Stimulation-induced inhibition of neuronal firing in human subthalamic nucleus. *Exp Brain Res* 2004; 156(3): 274-281
 47. Katz A, Marks DA, McCarthy G, Spencer SS. Does interictal spiking change prior to seizures? *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 79(2): 153-156
 48. Gotman J, Marciani MG. Electroencephalographic spiking activity, drug levels, and seizure occurrence in epileptic patients. *Ann Neurol* 1985; 17: 597-603
 49. Lange HH, Lieb JP, Engel J Jr, Crandall PH. Temporo-spatial patterns of pre-ictal spike activity in human temporal lobe epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1983; 56(6): 543-555
 50. Litt B, Esteller R, Echaz J et al. Epileptic seizures may begin hours in advance of clinical onset: a report of five patients. *Neuron* 2001; 30(1): 51-64

Adresse de correspondance :
Dr. Sc. Colette Boëx
 Unité d'Evaluation Préchirurgicale de l'Epilepsie
 Clinique et Policlinique de Neurologie
 Hôpitaux Universitaires de Genève
 rue Micheli-du-Crest, 24
 CH 1211 Genève 14
 Tel. 0041 22 372 8476
 Fax 0041 22 372 8332
 colette.boex@hcuge.ch

*Martin Kurthen und Thomas Grunwald,
Schweizerisches Epilepsie-Zentrum Zürich*

Zusammenfassung

Patienten mit medikamentös therapieresistenter fokaler Epilepsie können erfolgreich operativ behandelt werden, wenn eine vorgängige prächirurgische Diagnostik das epileptogene Areal eingrenzen kann und zugleich zeigt, dass das Risiko möglicher postoperativer Funktionsstörungen gering bzw. akzeptabel ist. Für die Operationsentscheidung und die Aufklärung der Patienten ist es wichtig, die Chance auf Anfallsfreiheit individuell möglichst genau einschätzen zu können. Hierzu werden Studien herangezogen, welche die präoperativen Prädiktoren des postoperativen Anfallsergebnisses zu ermitteln versuchen. Bei diesen Prädiktoren kann es sich sowohl um klinisch-demographische Parameter (Dauer der Erkrankung, Vorliegen generalisiert tonisch-klonischer Anfälle etc.) handeln als auch um Daten aus der apparativen Diagnostik (kernspintomographischer Befund, EEG-Befunde etc.). Solche Prädiktoren sind mittlerweile für das kurzfristige (bis 2 Jahre postoperativ) Ergebnis nach Temporallappenresektionen recht gut bekannt. Nur wenig verbindliche Daten liegen dagegen vor bezüglich des Langzeitergebnisses (mindestens fünf Jahre postoperativ) nach Temporallappenresektionen und das Kurz- und Langzeitergebnis nach extratemporalen Eingriffen. Die hier vorliegende Übersicht stellt den aktuellen Kenntnisstand zu den Prädiktoren des Anfallsergebnisses nach epilepsiechirurgischen Eingriffen bei Erwachsenen dar. Zusätzlich wird die noch wenig überzeugende Datenlage zur Frage der Stabilität einer postoperativ erzielten Anfallsfreiheit im Langzeitverlauf kurz präsentiert.

Epileptologie 2006; 23: 131 – 139

Schlüsselwörter: Epilepsiechirurgie, extratemporale Epilepsie, Langzeitergebnis, Temporallappenepilepsie, Prädiktion

Predictors of Short- and Long-Term Seizure Outcome from Resective Epilepsy Surgery

Predictors of short-term (less than five years) seizure outcome from resective epilepsy surgery are well investigated in temporal lobe epilepsy surgery. Less is known about long-term (more than five years) outcome from temporal lobe surgery and about short- as well as long-term outcome from extratemporal surgery. The present review summarizes the current evidence concerning predictors of both short- and long-term outcome. Among the predictors evaluated so far, there are data from medical history (e.g., duration of illness, history of

generalized tonic-clonic seizures), presurgical findings in technical diagnostics (e.g., presence of MRI-detectable lesions), and postsurgical findings (early postoperative seizures, completeness of lesion removal according to postsurgical MRI, histopathological diagnosis, etc.). Substantive new evidence on long-term predictors can be expected within the next 10 to 20 years, when large patient groups evaluated in the MRI-era will have been followed up for more than one decade.

Key words: Epilepsy surgery, extratemporal, long-term outcome, predictors, temporal lobe epilepsy

Prédicteurs de la gestion des crises à court et à long terme après une intervention résective de chirurgie de l'épilepsie

Des patients dont l'épilepsie focale est réfractaire à tout traitement médicamenteux peuvent être traités avec succès au moyen d'une intervention chirurgicale lorsque le diagnostic préopératoire permet de délimiter l'aire épileptogène et qu'il montre en même temps que le risque potentiel de troubles fonctionnels postopératoires est faible ou acceptable. Pour éclairer les patients et fonder la décision d'opérer ou non, il importe de pouvoir évaluer avec précision les chances qu'a le patient concerné de se débarrasser du joug des crises. On s'appuie à cet effet sur des études qui tentent de déterminer les prédicteurs préopératoires permettant de supporter du résultat postopératoire sur les crises. Ces prédicteurs peuvent être des paramètres clinico-démographiques (durée de la maladie, existence de crises tonico-kloniques généralisées, etc.), mais aussi des données résultant d'un diagnostic appareillé (bilan de l'IRM, bilans de l'EEG, etc.). Pour le résultat postopératoire de courte échéance (jusqu'à 2 ans après une intervention résective sur le lobe temporal), on dispose désormais de prédicteurs assez révélateurs. Par contre, les données concluantes sont encore rares concernant le résultat sur le long terme (au moins cinq ans après une intervention résective sur le lobe temporal) et les résultats à court et à long terme après une intervention extratemporale. L'aperçu que voici présente les connaissances en l'état concernant les prédicteurs de l'effet sur les crises après des interventions chirurgicales curatives de l'épilepsie sur des adultes. La situation encore peu convaincante des données relatives à la stabilité de la suppression postopératoire des crises sur le long cours est aussi brièvement abordée.

Mots clés : Chirurgie de l'épilepsie, extratemporal, résultat sur le long terme, épilepsie du lobe temporal

Einleitung

Die resektive kurative Epilepsiechirurgie ist mittlerweile für korrekt ausgewählte Patienten mit therapieresistenter fokaler Epilepsie als Behandlung der ersten Wahl etabliert. Die operative Therapie konnte sich durchsetzen, weil an grossen Patientengruppen gezeigt worden war, dass die Operation vor dem Hintergrund medikamentöser Therapieresistenz mit einer Chance auf Anfallsfreiheit von 50-70% verknüpft ist [1]. In den letzten Jahrzehnten ist darüber hinaus untersucht worden, welche diagnostischen, anamnestischen, demographischen etc. Prädiktoren herangezogen werden können, um die Chance auf Anfallsfreiheit für bestimmte Epilepsiesyndrome (etwa die mesiale Temporallappenepilepsie, MTLE) oder sogar für individuelle Befundkonstellationen präoperativ genauer abzuschätzen (Übersichten in den einschlägigen Lehrbüchern sowie in [2-4]). Diese Untersuchungen beurteilen das Anfalls-Outcome meist anhand von ein- bis zweijährigen Nachuntersuchungsintervallen und erlauben insofern nur Aussagen zur Prädiktion der (relativ) kurzfristigen Anfallskontrolle. Erst in den letzten Jahren sind vermehrt Studien publiziert worden, die auf Nachuntersuchungsintervalle von mindestens fünf Jahren zurückgreifen können; diese seien im Folgenden als Studien zur „langfristigen“ Anfallskontrolle bezeichnet. Wenn die Epilepsiechirurgie als kurative Therapie gelten soll, darf die Quote der langfristigen Anfallsfreiheit die des kurzfristigen Erfolgs nicht wesentlich unterschreiten. Genau genommen wäre als pragmatisches Kriterium einer „Heilung“ der Epilepsie nur eine langjährige – eigentlich sogar lebenslange – Anfallsfreiheit auch nach Absetzen der Antikonvulsiva zu akzeptieren. Dieses Kriterium ist faktisch nur bei einer Minderheit der operierten Patienten erfüllt [5, 6], auch weil viele Patienten (und Ärzte?) das vollständige Absetzen der Antikonvulsiva (AED) scheuen. Die Kenntnis der Prädiktoren der postoperativen Anfallskontrolle ist nicht nur für die Beratung der Patienten anlässlich einer zu fällenden epilepsiechirurgischen Entscheidung oder anlässlich der Planung einer möglichen postoperativen Abdosierung der AED von Bedeutung. Diese prognostischen Aspekte sollten vielmehr schon in die ambulante Kandidatenselektion für eine prächirurgische Diagnostik einfließen. Wenn offensichtlich negative Prädiktoren gegeben sind (zum Beispiel nichtläsionelles MRI (Magnetic Resonance Imaging), dominierende generalisiert tonisch-klonische Anfälle), wird man nach zwei erfolglosen medikamentösen Therapien eher noch einen dritten Wirkstoff einsetzen, während klar positive Prädiktoren (Vorliegen einer Ammonshornsklerose (AHS), konkordant zur Semiologie lokalisierte interiktale epilepsietypische Potenziale im Routine-EEG) zur frühzeitigen Einleitung einer prächirurgischen Diagnostik motivieren sollten.

Im Folgenden soll die Evidenz zu den Prädiktoren der kurz- und langfristigen postoperativen Anfallskontrolle knapp zusammengefasst werden. Prädiktoren für ande-

re Zielgrössen wie kognitives Ergebnis oder Lebensqualität werden hier ausgeblendet. Aufgrund der immer noch recht schwachen Datenlage werden wir gelegentlich auch Studien heranziehen, bei denen lediglich das mittlere Nachuntersuchungsintervall, nicht das individuelle Intervall in jedem Fall, mindestens fünf Jahre betrug. Umgekehrt wurden manche Befunde in zitierten Studien mit gemischt temporal-extratemporalen Kollektiven in den **Tabellen 1 und 2** zu Prädiktoren des Anfallsergebnisses nicht aufgeführt, wenn die Artikel eine saubere Trennung der jeweiligen Teilergebnisse für temporale versus extratemporale Epilepsien nicht erlaubten. – Der grösste Erkenntnisgewinn ist sicherlich von Arbeiten zu erwarten, bei denen ein operiertes Kollektiv sowohl früh als auch spät postoperativ untersucht wurde; hierauf wird detaillierter einzugehen sein (siehe **Tabelle 3**). Leider sind die wenigen Arbeiten, welche von bis zu dreissigjährigen Nachuntersuchungsintervallen berichten können [7] prospektiv kaum zu verwenden, da die technischen Bedingungen der prächirurgischen Entscheidungsfindung in der Vor-MRT-Ära oder auch in der Frühzeit der MR-Diagnostik in den heutigen prächirurgischen Abklärungen (hoffentlich!) nicht mehr gegeben sind.

Es wäre sinnvoll, Prädiktoren des Anfallsergebnisses spezifisch für bestimmte Syndrome oder Ätiologien zu untersuchen. Die derzeit noch schwache Datengrundlage lässt für eine Übersichtsdarstellung aber nur die sehr grobe Unterscheidung von temporalen versus extratemporalen Resektionen sinnvoll erscheinen. Vor diesem Hintergrund können Ätiologien oder gar Syndrome selbst wieder als Prädiktoren erscheinen (siehe **Tabellen 1 und 2**; in den Tabellen werden Daten aus den im Text zitierten Arbeiten herangezogen sowie aus weiteren Outcome-Studien: [8-34]).

Prädiktoren der kurzfristigen Anfallskontrolle

a. Temporallappenepilepsie

Therapieresistente Temporallappenepilepsien sind hinsichtlich ihrer Ätiologie und der genaueren Lokalisation des epileptogenen Areals zwar heterogen, am häufigsten liegt aber das Syndrom der Mesialen Temporallappenepilepsie (MTLE) vor mit den bestimmenden Merkmalen: Anfälle temporaler Semiologie, iktale und interiktale epilepsietypische Muster temporal anterior bis mesial, und MR-tomographische Zeichen einer (unilateralen) AHS. Vervollständigt wird das klinische Bild dieses Syndroms durch den Nachweis eines typischen neuropsychologischen Defizits im Sinne einer material-spezifischen Gedächtnisstörung. Bei MTLE-Patienten mit einer durchweg stimmigen prächirurgischen Epilepsiediagnostik ist es eigentlich verwunderlich, dass überhaupt postoperative Anfallsrezidive vorkommen. Hier kann die Analyse der Determinanten des Anfallsergeb-

nisses möglicherweise zum tieferen pathophysiologischen Verständnis dieses Syndroms beitragen. In manchen neueren Studien werden dezidiert kurative und „palliative“ Temporallappenresektionen (zum Beispiel bei multifokalen und biläsionellen Epilepsien) getrennt untersucht [35]. Diese eigentlich erfreuliche Differenzierung ist aber in unterschiedlichen epilepsiechirurgischen Zentren kaum zu reproduzieren, da zwischen kurativen und palliativen Resektionen eine schwer bestimmbare Übergangszone besteht. Zudem werden in vielen Zentren die palliativen Temporallappenresektionen als wenig aussichtsreich eingestuft und daher kaum oder gar nicht durchgeführt. Dass nur bei stimmiger prächirurgischer Diagnostik von „kurativen“ Eingriffen gesprochen wird, zeigt aber schon, dass man die Konkordanz und Passung der klinisch-apparativen Diagnostik als einen wesentlichen Prädiktor des Ergebnisses ansieht. Grob lassen sich die möglichen Prädiktoren vier Kategorien zuordnen (siehe **Abbildung 1**):

- klinisch-demographische Merkmale (zum Beispiel Alter bei Operation),
- klinisch-apparative präoperative (zum Beispiel präoperatives Anfalls-EEG) und
- postoperative Befunde (zum Beispiel persistierende epilepsietypische Potenziale in Standard-EEG-Ableitungen) sowie
- Merkmale der Operation selbst (zum Beispiel Vollständigkeit der Läsionsentfernung).

Für den Langzeitverlauf kommen noch Merkmale des Kurzzeitverlaufs (zum Beispiel Anfallssituation im ersten postoperativen Jahr) als eigene Prädiktoren hinzu (siehe unten).

In **Tabelle 1** sind in der linken Spalte die Prädiktoren der kurzfristigen Anfallskontrolle, so weit sie sich aus

der für diese Übersicht systematisch ausgewerteten Literatur ableiten lassen, summarisch aufgeführt. Nehmen wir zunächst die klinisch-demographischen Parameter, so fällt auf, dass die operativen Chancen mit zunehmender Dauer und „iktaler Ausprägung“ der fokalen Epilepsien zu sinken scheinen: zu einem günstigen Anfallsergebnis disponieren eine kurze Krankheitsdauer, ein früher Anfallsbeginn, das Dominieren komplex-fokaler Anfälle und die Abwesenheit von Status epilepticus und generalisiert tonisch-klonischen Anfällen. Dies legt die spekulative Interpretation nahe, dass bei Temporallappenepilepsien mit zunehmender Krankheitsdauer bei Therapieresistenz auch zerebrale Areale in den epileptischen Prozess involviert werden, welche ausserhalb der Grenzen der Amygdalahippokampektomie oder der ansonsten standardisiert durchgeführten anterioren 2/3-Resektion liegen. Die Liste der präoperativen apparativ-diagnostischen Prädiktoren bestätigt den in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik vorherrschenden klinischen Eindruck, dass bei (konkordant) lokalisierenden Ergebnissen in Bildgebung, EEG-Diagnostik und Neuropsychologie die besten Bedingungen für postoperative Anfallsfreiheit gegeben sind. Hier gehen auch die Ätiologien und Syndrome in die Prädiktion mit ein: Temporallappenepilepsien durch Missbildungstumoren haben ebenso wie die MTL (mit dem morphologischen Korrelat der Ammonshornsklerose) eine gute Prognose. Postoperativ werden negative ätiologische Prädiktoren demaskiert, wenn sich zeigt, dass fokale kortikale Dysplasien oder gar histologisch unauffällige Resektate eine schlechte Anfallskontrolle erwarten lassen. Der Befund einer nichtläsionellen Histologie lässt natürlich die Möglichkeit offen, dass schlichtweg an der falschen Stelle reseziert wurde und dennoch eine (unerkannt) läsionelle fokale Epilepsie vorliegt. Bezüg-

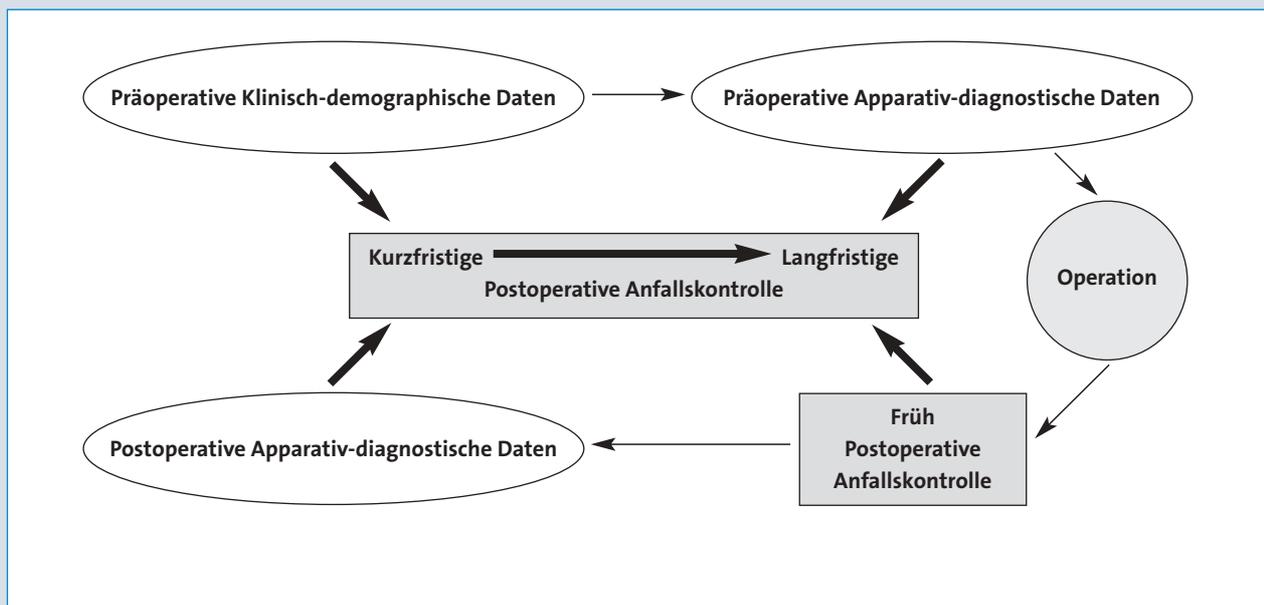


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Einflussfaktoren des postoperativen Anfallsergebnisses (mögliche Prädiktoren). Schmale Pfeile: zeitliche Beziehung. Breitere Pfeile: Wirkungsbeziehung (mögliche Einflussfaktoren).

Tabelle 1:

Liste der Prädiktoren des kurz- (linke Spalte) und langfristigen (rechte Spalte) Anfallsergebnisses nach temporalen epilepsiechirurgischen Eingriffen.

Prädiktoren des kurzfristigen (weniger als 5 Jahre) Anfallsergebnisses	Prädiktoren des langfristigen (ab 5 Jahre) Anfallsergebnisses
Präoperativ nur oder dominierend komplex-fokale Anfälle (+)	Anfallsfreiheit im ersten postoperativen Jahr (+)
Vorliegen einer AHS, eines DNT oder eines Ganglioglioms (+)	Vorliegen einer AHS, eines DNT oder Ganglioglioms (+)
Konkordant lokalisierendes neuropsychologisches Defizit (+)	Präoperative GTCS (-)
Präoperativ nur ipsilaterale interiktale Spikes (+) MRT läSIONell (+)	Histologisch unauffälliges Operationspräparat (-)
Präoperativ niedrige Anfallsfrequenz (+)	Präoperative Krankheitsdauer > 20 J. (-)
Abwesenheit einer fokalen kortikalen Dysplasie (+)	(Abdosieren der AED) ((-))
Konkordanter Gedächtnisbefund im Wada- Test (+)	Präoperativ interiktal bilaterale ETP (-)
Präoperativ kurze Krankheitsdauer (+)	Vorliegen einer Taylor-Typ-Dysplasie (-)
Früher Krankheitsbeginn (+)	Höheres Patientenalter beim Operationszeitpunkt (-)
Präoperativ keine GTCS (+)	
Präoperative Stati epileptici (-)	
Histologisch unauffälliges Operationspräparat (-)	
Früh postoperative Anfallsrezidive (< 4 Wo.) (-)	
Präoperativ konkordant lokalisierendes PET (nur NTLE) (+)	
Postoperativ interiktale epilepsietypische Potenziale im EEG (-)	
Konkordant lokalisierender PET-Befund (nur NTLE) (+)	

Prädiktoren der postoperativen Anfallsfreiheit sind mit einem (+) gekennzeichnet, Prädiktoren eines ungünstigen Ergebnisses (postoperative Anfallsrezidive) mit einem (-). Die Daten der linken Spalte stammen zum Teil aus Studien mit Nachuntersuchungsintervallen von bis zu zwei Jahren.

Abkürzungen: PET = Positronen-Emissions-Tomographie; GTCS = Generalized Tonic-Clonic Seizures; EEG = Elektroenzephalogramm; NTLE = Neocortical Temporal Lobe Epilepsy; AHS = Ammon's Horn Sclerosis; DNT = Dysembryoblastic Neuroepithelial Tumor; ETP = Epilepsietypische Potenziale; AED = Antiepileptic Drug(s)

lich der Ergebnisse bei den häufig extratemporalen fokalen kortikalen Dysplasien ist noch eine gewisse interpretatorische Vorsicht geboten, zumal selbst die Klassifikation dieser Störungen noch im Fluss ist [36] (siehe unten zu den extratemporalen Epilepsien). Für die früh postoperativen Prädiktoren des Anfallsergebnisses finden wir eine teils widersprüchliche Datenlage. Neuere Studien legen nahe, dass entgegen früherer Auffassungen [37] das Auftreten unmittelbar (innerhalb von vier Wochen) postoperativer Anfälle zu einem ungünstigen Anfallsergebnis in den folgenden 1-2 Jahren disponiert [38]. Dies stellt die vielerorts gängige Praxis in Frage, unmittelbar postoperative Anfälle in der epileptologischen „Buchführung“ weitgehend zu ignorieren. Ebenfalls liegen widersprüchliche Stellungnahmen zur Relevanz postoperativ persistierender interiktaler epilepsietypischer EEG-Veränderungen vor: während traditionell eher angenommen wurde, dass solche Veränderungen kein erhöhtes Rezidivrisiko widerspiegeln [39], sind zuletzt wieder Studien erschienen, in denen die post-

operativen epilepsietypischen Potenziale als negativer Prädiktor identifiziert werden [40].

Erfreulich ist, dass viele der Prädiktoren schon in einem ambulanten Setting der Kandidatenauswahl berücksichtigt werden können. Dies unterstreicht die Bedeutung spezieller prächirurgischer Ambulanzen, aus denen bei sich abzeichnender Therapieresistenz zügig Überweisungen zur stationären prächirurgischen Diagnostik erfolgen können.

b. Extratemporale Epilepsien

Die Datenlage zu den extratemporalen Epilepsien ist vergleichsweise wenig informativ. Traditionell wurde angenommen, das Anfallsergebnis nach extratemporalen Resektionen sei generell schlechter als nach temporalen Resektionen, vor allem wenn die bildgebenden Verfahren keine strukturellen Läsionen darstellen können [41]. Niedrige Quoten von Anfallsfreiheit in solchen

Tabelle 2:

Liste der Prädiktoren des kurz- (linke Spalte) und langfristigen (rechte Spalte) Anfallsergebnisses nach extratemporalen epilepsiechirurgischen Eingriffen.

Prädiktoren des kurzfristigen (weniger als 5 Jahre) Anfallsergebnisses	Prädiktoren des langfristigen (ab 5 Jahre) Anfallsergebnisses
Präoperativ nur oder dominierend komplex-fokale Anfälle (+)	Vollständige Entfernung der epileptogenen Läsion (+)
Früh postoperative Anfallsrezidive (< 1 Wo.) (-)	Präoperativ kurze Krankheitsdauer (+)
Präoperativ nur monofokal ipsilaterale interiktale Spikes (Oberflächen-EEG) (+)	
MRT läsionell (+)	
Präoperativ monofokales iktales EEG-Muster (Oberflächen-EEG) (+)	
Kurze präoperative Krankheitsdauer (+)	
„passende“ präoperative Semiologie (nur OLE) (+)	
Kortikale Dysplasie histologisch (-)	
Abwesenheit postoperativer epilepsietypischer Potenziale im EEG (nur posteriore Epilepsien) (+)	
Leere Anamnese bezüglich Fieberkrämpfen (FLE) (+)	
Generalisierte epilepsietypische Potenziale (FLE) (-)	

Prädiktoren der postoperativen Anfallsfreiheit sind mit einem (+) gekennzeichnet, Prädiktoren eines ungünstigen Ergebnisses (postoperative Anfallsrezidive) mit einem (-). Die Daten der linken Spalte stammen zum Teil aus Studien mit Nachuntersuchungsintervallen von bis zu zwei Jahren.

Abkürzungen: FLE = Frontal Lobe Epilepsy; MRT = Magnetresonanztomographie; OLE = Occipital Lobe Epilepsy; EEG = Elektroenzephalogramm.

älteren Arbeiten zeigen aber nur an, dass der Erfolg in der extratemporalen Epilepsiechirurgie noch stärker als bei den temporalen Resektionen von einer hochwertigen apparativen Diagnostik abhängt, insbesondere von den Möglichkeiten einer hochauflösenden zerebralen Bildgebung. Neuere Studien, in denen chirurgische Entscheidungen unter modernen diagnostischen Bedingungen erfolgen konnten, zeigen denn auch generell bessere Anfallsergebnisse [42-44]. Zahlenmässig überwiegen in den meisten Zentren aber immer noch deutlich die temporalen Resektionen, so dass es schwierig ist, für die Bestimmung der Prädiktoren bei extratemporalen Resektionen genügend grosse Patientenkollektive zu rekrutieren. So handeln viele Studien gemischt temporal/extratemporale Kollektive ab, oft unter dem Aspekt einer gemeinsamen Ätiologie (Gangliogliome, Tumoren insgesamt, fokale kortikale Dysplasien), dabei konnten die spezifischen Prädiktoren der extratemporalen Epilepsien aber meist nicht berichtet werden. Immerhin zeichnen sich mittlerweile verwertbare Prädiktoren ab (Tabelle 2, linke Spalte; die Prädiktoren sind oft, bedingt durch die Studienlage sehr „frontallappenepilepsie-lastig“, gelten also unter Umständen nicht nachweisbar auch für extrafrontale posteriore Epilepsien). Angesichts des im Vergleich grösseren anatomischen „Suchraums“ gewinnen bei diesen Epilepsien die lokalisierenden Befunde der prächirurgischen Diagnostik noch grössere Bedeutung, insbesondere das Vorlie-

gen einer fokalen, potenziell epileptogenen Läsion und der Nachweis monofokaler interiktaler und iktales EEG-Veränderungen. Bei Untergruppen wie der posterioren Epilepsie kann auch eine „passende“ Semiologie prädiktiv sein [45]. Dass die histologische Diagnose einer fokalen kortikalen Dysplasie eher zu einem schlechten Anfallsergebnis disponiert, lässt annehmen, dass die dysplastischen Areale oft grösser und/oder weniger umschrieben sind als die MRT-Korrelate vermuten lassen. Allerdings sind die Einschätzungen der kortikalen Dysplasien noch im Fluss, zumal die Klassifikationssysteme immer wieder angepasst werden müssen. Eine weitergehende Differenzierung verspricht hier weiteren Erkenntnisgewinn. So konnte in einer grösseren Studie gezeigt werden, dass speziell die milderen Formen der FCD ein gutes Anfallsoutcome zeigen [46]; eine andere Arbeit wies darauf hin, dass die „Taylor-type“-Dysplasie als schwerere Form der kortikalen Malformation ebenfalls mit grossem Erfolg reseziert werden kann, sofern die Resektion nach MRT-Kriterien komplett ist [47]. – Dass das Vorhandensein einer MRT-detektablen Läsion einer der wichtigsten Prädiktoren ist, darf nicht zu dem Umkehrschluss verleiten, Resektionen bei nichtläsionellen Epilepsien seien nicht erfolgversprechend. Wird bei solchen Epilepsieformen eine gründliche und aufwändige, elektrophysiologisch auch invasive Diagnostik betrieben, können ebenfalls Quoten der Anfallsfreiheit von über 50% erzielt werden [48].

a. Temporallappenepilepsien

Ältere Outcome-Studien legten die Annahme nahe, dass die postoperative Anfallsfreiheit langfristig Bestand hat. So stellten Walczak et al. (1990) [49] bei 100 ATL-Patienten mit einem mittleren Nachuntersuchungsintervall von 9 Jahren (Spanne: 2-21 Jahre!) fest, dass das späte Anfallsergebnis sich vom frühen Outcome (2-Jahres-Intervall: 63% anfallsfrei) nicht signifikant unterschied. Solche Studien konnten designbedingt keine Auskunft darüber geben, ob die spät anfallsfreien Patienten sich (überwiegend) aus der Gruppe der früh anfallsfreien rekrutieren. Auf den ersten Blick erscheint es selbstverständlich, dass Anfallsfreiheit im ersten postoperativen Jahr auch das Langzeitergebnis vorhersagt. Es wäre aber durchaus vorstellbar, dass viele der zunächst anfallsfreien Patienten später doch Rezidive erleiden, während andere Patienten mit frühen Anfällen später noch anfallsfrei werden [35]. Dass die frühe Anfallsfreiheit tatsächlich ein wesentlicher Prädiktor des Langzeitverlaufs ist, zeigt nichttrivial, dass jene Effekte beziehungsweise Überschneidungen vergleichsweise gering ausgeprägt sind.

Auch darf nicht voreilig von im Langzeitverlauf abfallenden Quoten der Anfallsfreiheit auf ein partielles Scheitern der Therapie im allgemeinen geschlossen werden. Ein potenziell verfälschender Effekt entsteht zum Beispiel in manchen Studien dadurch, dass die untersuchten Patientengruppen mit zunehmender Länge des Nachuntersuchungsintervalls immer mehr „ausdünnen“, so dass für den Langzeitverlauf weniger verlässliche Zahlen vorliegen als über das kurzfristige Ergebnis. Studien mit solchen Ausdünnungseffekten zeigten zwar einen Trend zum Absinken der Quote anfallsfreier Patienten im Langzeit-Verlauf, signifikante Effekte fanden sich jedoch nicht [50]. Systematisch mag sich dagegen bemerkbar machen, dass mit steigendem Nachuntersuchungsintervall überproportional solche Patienten eingeschlossen werden müssen, bei denen die prächirurgische Diagnostik noch unter relativ schlechten technischen Voraussetzungen (insbesondere bezüglich der zerebralen Bildgebung) erfolgt war. Dennoch konnten Kelley und Theodore [7] für ein zwischen 1965 und 1974 (!) abgeklärtes Kollektiv von 48 operierten Patienten berichten, dass gut dreissig nach Jahre nach dem Eingriff 24 der noch lebenden 38 Patienten anfallsfrei waren.

In **Tabelle 1** (rechte Spalte) sind auch die bislang ermittelten Prädiktoren des langfristigen Ergebnisses aufgelistet. Vergleicht man mit der linken Spalte für das kurzfristige Ergebnis, so fällt auf:

Insgesamt ist die Zahl der Prädiktoren erwartungsgemäss geringer. Nicht direkt ersichtlich ist aus der Tabelle, dass auch die Evidenz für die einzelnen Prädiktoren insgesamt schwächer ist, da diese Prädiktoren von einer im Vergleich zum frühen „follow-up“ niedrigeren

Anzahl von Studien ausgewiesen worden sind.

Neu konnte der postoperative Verlauf im ersten Jahr als Prädiktor evaluiert werden. Hier zeigen mehrere Studien, dass die klinische Weisheit „Wer ein Jahr postoperativ anfallsfrei ist, der bleibt es auch dauerhaft“ zwar gilt, allerdings nur in dem relativen Sinne, dass der früh postoperative Verlauf noch zu den besten Prädiktoren des Langzeitergebnisses gehört. Überzufällig häufige Anfallsrezidive kommen auch bei Patienten mit zunächst einjähriger Anfallsfreiheit noch vor [35].

Die meisten weiteren Prädiktoren hatten auch schon das früh postoperative Ergebnis vorhergesagt, entweder in genau gleicher Weise (zum Beispiel histologisch unauffälliges Operationspräparat als negativer Prädiktor) oder doch annähernd sinngemäss (zum Beispiel höheres Patientenalter bei Operation als negativer Prädiktor früherer Krankheitsbeginn und kurze präoperative Krankheitsdauer als positive Prädiktoren) oder komplementär (zum Beispiel präoperativ interiktal bilaterale ETP als negativer Prädiktor/präoperativ nur ipsilaterale interiktale ETP als positiver Prädiktor).

Umstritten ist, ob das Ausschleichen der Antikonvulsiva nach einer initialen anfallsfreien Phase zu Anfallsrezidiven disponiert. Obgleich berichtet wurde, dass die Reduktion beziehungsweise das Ausschleichen der Antikonvulsiva das Risiko später erneuter Anfälle erhöht [51], konnte dieser Befund in der bislang grössten retrospektiven Studie [52] nicht bestätigt werden. Hier spielen sicherlich die in den epilepsiechirurgischen Zentren teils unterschiedlichen Strategien der Nachbehandlung eine Rolle: wenn z.B. nur bei mutmasslichen „Niedrig-Risiko-Patienten“ die Medikation ausgeschlichen wird, kann bei dann geringen Rezidivraten der Eindruck entstehen, ein Abdosieren sei generell unverfänglich [52]. Auch wird es schwierig sein, den Effekt des Ausschleichens der AED systematisch zu untersuchen, so lange (Ärzte und?) Patienten eine solche Massnahme aus Angst vor Anfallsrezidiven scheuen.

Tabelle 3 fasst die Studien zusammen, in denen die Ergebnisse sequenzieller Untersuchungen im Langzeitverlauf berichtet werden. Der besseren Vergleichbarkeit halber wurden für alle Studien die als „Engel class 1“ bezeichneten Anfallsfreiheits-Quoten aufgeführt (Wieser et al. [53] nannten zum Beispiel separat auch die – deutlich niedrigeren – „Engel class 1 A“-Ergebnisse, für die auch Patienten mit einzelnen postoperativen Auren noch aus der Wertung fallen). Hier fällt auf, dass das wohl selektierte, jedenfalls komplett selektiv amygdalahippokampal resezierte grosse Zürcher Patientenkollektiv auch im Verlauf über 15 Jahre einen nur geringen Abfall der Anfallsfreiheitsquote aufweist (cave „Ausdünnungseffekt“, siehe oben). Die ätiologisch vermutlich heterogenen (Ausnahme: [54]). Kollektive mit anterioren Temporallappenresektionen scheinen häufiger Anfallsrezidive zu verzeichnen. Interessanterweise ist auch in dem grossen gemischt temporal-extratemporalen Kollektiv von Cohen-Gadol [55] der Anteil anfallsfreier Patienten bis zu 10 Jahre postoperativ erfreulich stabil.

EPILEPSIE

Der persönliche Leibwächter für Ihre Patienten.

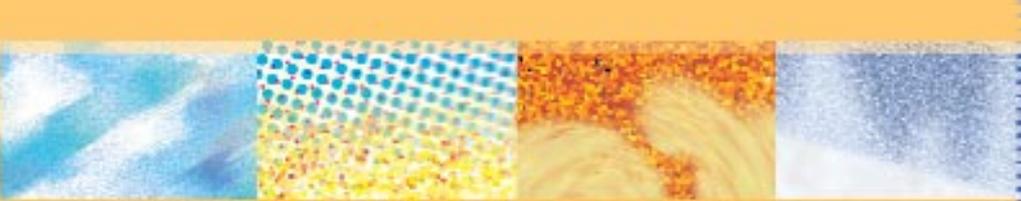


Die neue Retardformulierung

Depakine® Chronosphere®, Granulat mit verlängerter Freisetzung, in Sachets. **Zusammensetzung:** aciden valproicum + natrii valproas, entsprechend folgender Menge an Natriumvalproat: Sachets zu 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg und 1000 mg. **Indikationen:** generalisierte Formen der primären Epilepsie: PetitMal/Absenzen, massive bilaterale Myoklonien, GrandMal mit oder ohne Myoklonien, photosensible Epilepsie, Sekundäre, generalisierte Epilepsien, vor allem beim West und beim Lennox-Gastaut-Syndrom. Epileptische Äquivalente mit einfacher oder komplexer Symptomatologie. Epilepsien mit sekundärer Generalisierung. Mischformen. Behandlung manischer Episoden bei Patienten mit bipolarem manisch-depressivem Störungen. Eine günstige Wirkung bei der Prävention manischer Phasen ist nicht belegt. **Dosierung:** Epilepsie: mittlere Tagesdosen bei Monotherapie in einer einzigen Einnahme: 25 mg/kg bei Neugeborenen und bei Kindern, 20–25 mg/kg bei Jugendlichen, 20 mg/kg bei Erwachsenen und 15–20 mg/kg bei älteren Patienten. Bipolare Störungen: Anfangsdosis ist 1000 mg täglich; Erhaltungsdosis liegt zwischen 1000 mg und 2000 mg täglich. **Kontraindikationen:** akute oder chronische Hepatitis. Schwere Hepatitis in der Familienanamnese, vor allem medikamentös. Bekannte Natriumvalproat-Überempfindlichkeit. Porphyrin. **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:** es wird empfohlen, eine biologische Kontrolle der Leberfunktionen sowie eine hämatologische Untersuchung durchzuführen. Da es ein Risiko schwer wiegender Panikreaktionen gibt, ist eine rasche medizinische Untersuchung bei Patienten, bei denen akute abdominale Schmerzen auftreten, notwendig. Anpassung der Dosierung bei Patienten mit Niereninsuffizienz. **Schwangerschaft, Stillzeit:** wegen des Risikos für die Fötus müssen die Vorteile einer Behandlung und das eingegangene Risiko gegeneinander abgewogen werden. Das Arzneimittel kann pharmakologische Effekte auf den Säugling bewirken. Das Abstillen wird empfohlen. **Unerwünschte Wirkungen:** Hepatopathien, isolierte Hyperammonämie, Panikreaktionen. Hämatologische Wirkungen: häufig Thrombozytopenie. Wirkungen auf das zentrale Nervensystem: Somnolenz, Hyperaktivität oder Inhibitorik. Appetitsteigerung und Gewichtszunahme. Magen-Darm-Störungen: Übelkeit, Magenschmerzen, Diarrhöe. **Interaktionen:** Interaktionen in Verbindung mit der Hemmwirkung von Valproinsäure auf Cytochrome P450 CYP 2C9 und CYP 3A (vor allem mit Neuroleptika, MAO-Hemmer, Antidepressiva und Benzodiazepine, Phenytoin, Carbamazepin, Lamotrigin, Zidovudin). **Packungen:** Packungen zu 30 Sachets* für alle Dosierungen (8). **Zulassungsinhaber:** sanofi-aventis (schweiz) ag, 1217 Meyrin. Ausführliche Informationen entnehmen Sie bitte dem Arzneimittel-Kompandium der Schweiz. CH-VFA 05.12.06


sanofi aventis
Das Wichtigste ist die Gesundheit

Das neue
Depakine®
Chronosphere®



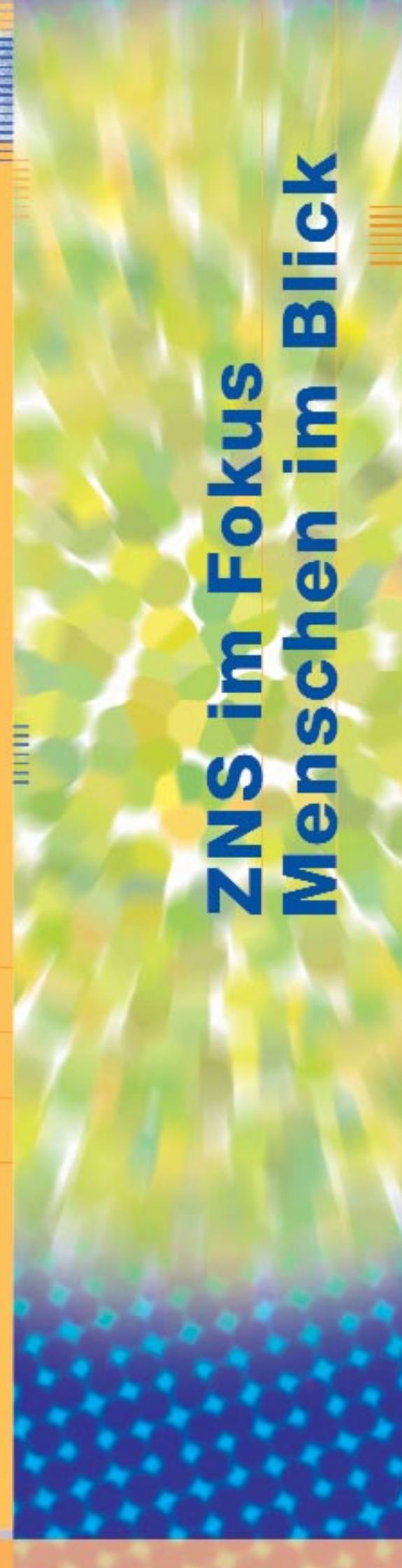
Orfiril®
Phenhydantol®
Timonil®
Ospolot®
Diazepam Desitin®


DESITIN
Pharma GmbH

Desitin Pharma GmbH
Cesladediplatz 2
CH-4410 Frestal

Tel. 061 926 60 10
Fax 061 926 60 19

E-Mail: info@desitin.ch
Internet: www.desitin.ch



**ZNS im Fokus
Menschen im Blick**

Tabelle 3:

Auswahl aussagekräftiger Studien zur langfristigen Anfallskontrolle nach epilepsiechirurgischen Eingriffen mit Angabe der sequenziellen Nachuntersuchungsergebnisse.

Erstautor	Publikationsjahr	Art des Eingriffs	Anzahl von Patienten	% anfallsfrei nach 1 Jahr	% anfallsfrei nach 2 Jahren	% anfallsfrei nach 5 Jahren	% anfallsfrei nach 10 Jahren	% anfallsfrei nach 15 Jahren	Besonderheiten
McIntosh	2004	ATL	325	61	55	48	41	37	
Lowe	2004	ATL	50	82	76	64	-	-	Nur Patienten mit AHS
Salanova	1999	v. a. ATL	145	66	63	60	55	-	
Jarrar	2002	ATL	32	75	-	92	-	53	Operation im Kindesalter
Jeong	2005	ATL	227	81	-	75	-	-	
Cohen-Gadol	2006	Verschiedene	399	78	76	74	72	-	Gemischt temporal und extratemporal
Kelemen	2006	ATL	94	72	63	53	48	-	
Wieser	2003	SAH	369	71	70	66	63	60	Einzige grosse SAH-Studie

Abkürzungen: ATL = Anterior Temporal Lobectomy; SAH = Selective Amygdala-Hippocampectomy; AHS = Ammon's Horn Sclerosis.

b. Extratemporale Epilepsien

Auch die spärlichen Informationen zu Langzeitergebnissen nach extratemporalen Resektionen müssen meist aus übergreifenden Studien zu gemischt temporal/extratemporalen Eingriffen mühsam herausgelesen werden. Für reine Frontallappenepilepsien wurde gezeigt, dass zumindest für fünf Jahre ein stabil gutes Anfallsergebnis zu erzielen ist [56], allerdings analysiert diese Studie nicht die Prädiktoren des Ergebnisses (abgesehen davon, dass Patienten mit frontalen Resektionen bei multifokalen Epilepsien deutlich schlechter abschnitten und im 5-Jahres-„follow-up“ ebenfalls stabil blieben). In einer direkt vergleichenden älteren Studie [57] schneiden Patienten mit FLE im Vergleich zu TLE fünf Jahre postoperativ schlechter ab (42% versus 68% Anfallsfreiheit). Andere Studien berichten über recht gute Ergebnisse auch bei den extratemporalen Resektionen und betonen die Bedeutung der Entfernung der epileptogenen Läsion [58]. In einer Arbeit zu 60 konsekutiven extratemporalen Resektionen waren nach im Mittel allerdings nur vier Jahren 54% der Patienten noch anfallsfrei, die nichtläsionellen Patienten schnitten signifikant schlechter ab [42]. Insofern können das Vorhandensein einer epileptogenen Läsion und die Vollständigkeit ihrer Entfernung bei extratemporalen Epilepsien mit Vorbehalt als Prädiktoren des Langzeitergebnisses gewertet werden. In einer grossen Studie an 399 Patienten mit einem mittleren Nachuntersuchungsintervall von 6,2 Jahren werden auch 27 Patienten mit extratemporalen Resektionen erwähnt, für welche eine präoperativ kurze Krankheitsdauer als positiver Prädiktor gefunden wurde [55]. Weitere Prädiktoren sind aus der Li-

teratur, so weit sie Abklärungen nach heutigen technischen Standards betrifft, nicht zu extrahieren (Tabelle 2, rechte Spalte), wenn auch beiläufige Informationen zu extratemporalen „Minderheiten“ in manchen Arbeiten noch versteckt sein mögen.

Fazit und Ausblick

Wir wissen weit mehr über temporale als über extratemporale Epilepsien, mehr über kurzfristige als über langfristige postoperative Verläufe, mehr auch über postoperative Verläufe bei Erwachsenen als über Verläufe bei Kindern, mehr über das Anfallsoutcome als über die Ergebnisse bezüglich Kognition, Lebensqualität und psychosozialer Entwicklung... – Nimmt man diese Asymmetrien zusammen, so ergibt sich, dass eine einigermaßen zufriedenstellende Datenlage nur für das kurzfristige (1-2 Jahre) Anfallsergebnis nach Temporallobektomie bei Erwachsenen vorliegt. Gerade in den letzten ca. 10 Jahren wurden aber weltweit unter weitgehend gleichbleibenden technischen Bedingungen viele epilepsiechirurgische Eingriffe – auch extratemporal – durchgeführt und systematisch dokumentiert, so dass für die nächsten zehn Jahre aussagekräftigere Studien zum längerfristigen Ergebnis und zu extratemporalen Epilepsien zu erwarten sind. Die heute vorliegenden Erkenntnisse reichen aber schon aus, um die geforderten Operationsentscheidungen sinnvoll zu unterfüttern. Auch erlaubt es die Kenntnis der bisher ermittelten Prädiktoren, eine abgestufte Kandidatenselektion für eine prächirurgische Epilepsiediagnostik ambulant durchzuführen. Unter der Voraussetzung der

Therapieresistenz ergibt sich aus der Diagnose einer MTL aus ärztlicher Sicht praktisch immer die Indikation zu einer prächirurgischen Diagnostik. Bei allen anderen fokalen therapieresistenten Epilepsien sind die Chancen gut, erfolgreich epilepsiechirurgisch vorgehen zu können, wenn die strukturelle Bildgebung eine mutmasslich epileptogene Läsion aufweist und die Lokalisation dieser Läsion mit der geschilderten Anfallssemiologie und dem interiktalen EEG-Befund gut zur Deckung zu bringen ist. Da die Bedeutung der strukturellen Bildgebung heute nicht hoch genug eingeschätzt werden kann, ist es entscheidend, frühzeitig ein höchstauflösendes MRT des Gehirns nach epileptologischen Gesichtspunkten durchführen zu lassen. Zu solchen MRT-Protokollen liegen mittlerweile detaillierte Empfehlungen vor [59]. Ebenso wichtig ist aber, dass diese Bilder dann von einem in der Epilepsiediagnostik ausgewiesenen Neuroradiologen befundet werden [60]. Auch heute noch wird vielen Epilepsiepatienten aufgrund einer unzureichenden strukturellen Bildgebung eine sinnvolle prächirurgische Diagnostik vorenthalten, wenn man versäumt, angeblich negative MRI-Untersuchungen einer genaueren Überprüfung zu unterziehen. Bezüglich des „timings“ einer prächirurgischen Diagnostik [61] belegen die Verlaufsstudien allmählich die bislang mehr aus klinischer Erfahrung gespeiste Empfehlung, man möge möglichst frühzeitig nach erkannter Therapieresistenz eine prächirurgische Diagnostik einleiten. Immerhin ist die Krankheitsdauer vor der Operation ein Prädiktor sowohl des kurzfristigen als auch des langfristigen Anfallsergebnisses. Auch mehren sich die Belege dafür, dass bei frühzeitigen Operationen im Kindes- und Jugendalter ungünstige kognitive und psychosoziale Entwicklungen vermieden werden können [62]. Vor diesem Hintergrund gewinnt die frühzeitige gezielte Kandidatenselektion seitens des primär behandelnden Neurologen zusätzlich an Bedeutung.

Referenzen

- Lüders HO, Comair YG. *Epilepsy Surgery, 2nd edition*. New York: Blackwell, 2001
- Tonini C, Beghi E, Berg AT et al. Predictors of epilepsy surgery outcome: a meta-analysis. *Epilepsy Research* 2004; 62: 75-87
- Tellez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain* 2005; 128: 1188-1198
- Grunwald T, Kurthen M, Elger CE. Predicting surgical outcome in epilepsy: how good are we? In: Schmidt D, Schachter SC (eds): *Epilepsy. Problem Solving in Clinical Practice*. London: Martin Dunitz, 2000: 399-410
- Schmidt DB, Baumgartner C, Löscher W. The chance of cure following surgery for drug-resistant temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research* 2004; 60: 187-201
- Bien CG, Kurthen M, Baron K et al. Long-term seizure outcome and anti-epileptic drug treatment in surgically treated temporal lobe epilepsy patients: a controlled study. *Epilepsia* 2001; 42: 1416-1421
- Kelley K, Theodore WH. Prognosis 30 years after temporal lobectomy. *Neurology* 2005; 64: 1974-1976
- Salanova V, Markand O, Worth R. Longitudinal follow-up in 145 patients with medically refractory temporal lobe epilepsy treated surgically between 1984 and 1995. *Epilepsia* 1999; 40: 1417-1423
- Salanova V, Andermann F, Rasmussen T et al. Occipital lobe epilepsy: electroclinical manifestations, electrocorticography, cortical stimulation and outcome in 42 patients treated between 1930 and 1991. *Brain* 1992; 115: 1655-1680
- Salanova V, Andermann F, Rasmussen T et al. Parietal lobe epilepsy. Clinical manifestations and outcome in 82 patients treated surgically between 1929 and 1988. *Brain* 1995; 118: 607-627
- Kelemen A, Barsi P, Eross L et al. Long-term outcome after temporal lobe surgery – prediction of late worsening of seizure control. *Seizure* 2006; 15: 49-55
- Clusmann H, Schramm J, Kral T et al. Prognostic factors and outcome after different types of resection for temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg* 2002; 97: 1131-1141
- Helmstaedter C, Kurthen M, Lux S et al. Chronic epilepsy and cognition: a longitudinal study in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2003 54: 425-432
- Jarrar RG, Buchhalter JR, Meyer FB et al. Long-term follow-up of temporal lobectomy in children. *Neurology* 2002; 59: 1635-1637
- Kazemi NJ, So EL, Mosewich RK et al. Resection of frontal encephalomalacia for intractable epilepsy: outcome and prognostic factors. *Epilepsia* 1997; 38: 670-677
- Schramm J, Kral T, Kurthen M, Blumcke I. Surgery to treat focal frontal lobe epilepsy in adults. *Neurosurgery* 2002; 51: 644-654
- Williamson PD, Thadani VM, Darcey TM et al. Occipital lobe epilepsy: clinical characteristics, seizure spread patterns, and results of surgery. *Ann Neurol* 1992; 31: 3-13
- Yoon HH, Kwon HL, Mattson RH et al. Long-term seizure outcome in patients initially seizure-free after resective epilepsy surgery. *Neurology* 2003; 61: 445-450
- Clusmann H, Kral T, Fackeldey E et al. Lesional mesial temporal lobe epilepsy and limited resections: prognostic factors and outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2004; 75: 1589-1596
- Spencer SS, Berg AT, Vickrey BG et al. Predicting long-term seizure outcome after resective epilepsy surgery: the multicenter study. *Neurology* 2005; 65: 912-918
- Janszky J, Janszky I, Schulz R et al. Temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: predictors for long-term surgical outcome. *Brain* 2005; 128: 395-404
- Xu RX, Liu ZL, Zhang XW et al. Temporal lobe epilepsy surgery and pre-operative factors predictive of postoperative outcome: retrospective analysis of 143 cases. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao* 2003; 23: 663-667
- Sperling MR, Saykin AJ, Glosser G et al. Predictors of outcome after anterior temporal lobectomy: the intracarotid amobarbital test. *Neurology* 1994; 44: 2325-2330
- Loring DW, Meador KJ, Lee GP et al. Wada memory performance predicts seizure outcome following anterior temporal lobectomy. *Neurology* 1994; 44: 2322-2324
- Lancman ME, Benbadis S, Geller E, Morris HH. Sensitivity and specificity of asymmetric recall on Wada test to predict outcome after temporal lobectomy. *Neurology* 1998; 50: 455-459
- Perrine K, Westerveld M, Sass KJ et al. Wada memory disparities predict seizure laterality and postoperative seizure control. *Epilepsia* 1995; 36: 851-856
- Holmes MD, Kutsy RL, Ojemann GA et al. Interictal, unifocal spikes in

- refractory extratemporal epilepsy predict ictal origin and postsurgical outcome. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 1802-1808
28. Yun CH, Lee SK, Lee SY et al. Prognostic factors in neocortical epilepsy surgery: multivariate analysis. *Epilepsia* 2006; 47: 574-579
 29. Lee SK, Lee SY, Kim KK et al. Surgical outcome and prognostic factors of cryptogenic neocortical epilepsy. *Ann Neurol* 2005; 58: 525-532
 30. Zaatreh MM, Firlik KS, Spencer DD, Spencer SS. Temporal lobe tumoral epilepsy: characteristics and predictors of surgical outcome. *Neurology* 2003; 61: 636-641
 31. Dalmagro CL, Bianchin MM, Velasco TR et al. Clinical features of patients with posterior cortex epilepsies and predictors of surgical outcome. *Epilepsia* 2005; 46: 1442-1449
 32. Kim DW, Lee SK, Yun CH et al. Parietal lobe epilepsy: the semiology, yield of diagnostic workup, and surgical outcome. *Epilepsia* 2004; 45: 641-649
 33. Janszky J, Jokeit H, Schulz R et al. EEG predicts surgical outcome in lesional frontal lobe epilepsy. *Neurology* 2000; 54: 1470-1476
 34. Mosewich RK, So EL, O'Brien TJ et al. Factors predictive of the outcome of frontal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia* 2000; 41: 843-849
 35. Jeong SW, Lee SK, Hong K-S et al. Prognostic factors for the surgery for mesial temporal lobe epilepsy: longitudinal analysis. *Epilepsia* 2005; 46: 1273-1279
 36. Palmi A, Najm I, Avanzini G et al. Terminology and classification of the cortical dysplasias. *Neurology* 2004; 62 (6 Suppl 3): S2- S8
 37. Falconer MA, Serafetinides EA. A follow-up study of surgery in temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1963; 26: 154-165
 38. McIntosh AM, Kalnins RM, Mitchell A, Berkovic SF. Early seizures after temporal lobectomy predict subsequent seizure recurrence. *Ann Neurol* 2005; 57: 283-288
 39. Groppe G, Aull-Watschinger S, Baumgartner C. Temporal evolution and prognostic significance of postoperative spikes after selective amygdala-hippocampectomy. *J Clin Neurophysiol* 2003; 20: 258-263
 40. Hildebrandt M, Schulz R, Hoppe M et al. Postoperativ routine EEG correlates with long-term seizure outcome after epilepsy surgery. *Seizure* 2005; 14: 446-451
 41. Oxbury JM, Polkey CE. Seizure reduction. In: Oxbury JM, Polkey CE, Duchowny M (eds): *Intractable Focal Epilepsy*. London: W.B. Saunders, 2000: 771-781
 42. Zentner J, Hufnagel A, Ostertun B et al. Surgical treatment of extra-temporal epilepsy: clinical, radiologic, and histopathologic findings in 60 patients. *Epilepsia* 1996; 37: 1072-1080
 43. Sinclair DB, Aronyk K, Snyder T et al. Extratemporal resection for childhood epilepsy. *Pediatr Neurol* 2004; 30: 177-185
 44. Kral T, Clusmann H, Blumcke I et al. Outcome of epilepsy surgery in focal cortical dysplasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2003; 74: 183-188
 45. Boesebeck F, Schulz R, May T, Ebner A. Lateralizing semiology predicts the seizure outcome after epilepsy surgery in the posterior cortex. *Brain* 2002; 125: 2320-2331
 46. Fauser S, Schulze-Bonhage A, Honegger J et al. Focal cortical dysplasias: surgical outcome in 67 patients in relation to histological subtypes and dual pathology. *Brain* 2004; 127: 2406-2418
 47. Urbach H, Scheffler B, Heinrichsmeier T et al. Focal cortical dysplasia of Taylor's balloon cell type: a clinicopathological entity with characteristic neuroimaging and histopathological features, and favorable postsurgical outcome. *Epilepsia* 2002; 43: 33-40
 48. Cukiert A, Buratini JA, Machado E et al. Results of surgery in patients with refractory extratemporal epilepsy with normal or nonlocalizing magnetic resonance findings investigated with subdural grids. *Epilepsia* 2001; 42: 889-894
 49. Walczak TS, Radtke RA, McNamara JO et al. Anterior temporal lobectomy for complex-partial seizures: evaluation, results, and long-term follow-up in 100 cases. *Neurology* 1990; 40: 413-418
 50. Jutila L, Immonen A, Mervaala E et al. Long term outcome of temporal lobe epilepsy surgery: analysis of 140 consecutive patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2002; 73: 486-494
 51. Schiller Y, Cascino GD, So EL, Marsh WR. Discontinuation of antiepileptic drugs after successful epilepsy surgery. *Neurology* 2000; 54: 346-349
 52. McIntosh AM, Kalnins RM, Mitchell LA et al. Temporal lobectomy: long-term seizure outcome, late recurrence and risks for seizure recurrence. *Brain* 2004; 127: 2018-2030
 53. Wieser HG, Müller S. Selektive Amygdala-Hippokampektomie: Die Zürcher Resultate 1975-1999. *Epileptologie* 2003; 20: 60-68
 54. Lowe AJ, David E, Kilpatrick CJ et al. Epilepsy surgery for pathologically proven hippocampal sclerosis provides long-term seizure control and improved quality of life. *Epilepsia* 2004; 45: 237-242
 55. Cohen-Gadol AH, Wilhelmi BG, Collignon F et al. Long-term outcome of epilepsy surgery among 399 patients with nonlesional seizure foci including mesial temporal lobe sclerosis. *J Neurosurg* 2006; 104: 513-524
 56. Munari C, Tassi L, Cardinale F et al. Surgical treatment for frontal lobe epilepsy. In: Lüders HO, Comair YG (eds): *Epilepsy Surgery*. 2nd edition. New York: Blackwell, 2001: 689-697
 57. Rougier A, Dartigues JF, Commenges D et al. A longitudinal assessment of seizure outcome and overall benefit from 100 cortectomies for epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1992; 55: 762-767
 58. Davies KG, Weeks RD. Cortical resections for intractable epilepsy of extra-temporal origin: experience with seventeen cases over eleven years. *British Journal of Neurosurgery* 1993; 7: 343-353
 59. Serles W, Baumgartner C, Feichtinger M et al. Richtlinien für ein standardisiertes MRT-Protokoll für Patienten mit epileptischen Anfällen in Österreich. *Mitteilungen der Österreichischen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie* 2003; 3: 2-13
 60. von Oertzen J, Urbach H, Jungbluth S et al. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2002; 73: 612-613
 61. Elger CE, Kurthen M. Paediatric epilepsy surgery. In: Panteliadis CP, Korinthenberg R (eds): *Paediatric Neurology. Theory and Practice*. Stuttgart: Thieme, 2005: 622-645
 62. Gleissner U, Sassen R, Schramm J et al. Greater functional recovery after temporal lobe epilepsy surgery in children. *Brain* 2005; 128: 2822-2829

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. med. Martin Kurthen
Schweizerisches Epilepsie-Zentrum
Bleulerstrasse 60
CH 8008 Zürich
Tel. 041 44 387 6111
Fax 041 44 387 6397
martin.kurthen@swissepil.ch

Heinz Gregor Wieser,
Abteilung für Epileptologie und Elektroenzephalogra-
phie, Neurologische Klinik, Universitätsspital Zürich

Summary

Epilepsy surgery is playing an increasingly important role. In one part this is due to the considerable improvement in structural and functional imaging and electrophysiological techniques, including EEG long-term monitoring. The other reasons are a better understanding of the pathophysiology of those epileptic disorders, which are amenable to surgery, and refinements in surgical techniques. Today reasonably reliable prognosis can be made prior to the recommendation of surgery based on worldwide collected inclusion and outcome data.

Careful and knowledgeable presurgical evaluation of candidates of epilepsy surgery still remains the most important step. Today a considerable number of patients can undergo successful surgery without invasive intracranial presurgical procedures, resulting in an improved cost-effectiveness and in a growing utilization of epilepsy surgery in countries with limited resources. However, for extratemporal MRI-negative epilepsies invasive examinations are necessary.

Intraoperatively three main approaches help to tailor resective epilepsy surgery. (i) Intraoperative recording and stimulation (including evoked potentials), (ii) brain surgery in local anesthesia with the patient awake if surgery in or close to “eloquent” cortex is necessary, and (iii) intraoperative MRI control, mainly to assure radical resection of the intended structures.

An overview of the presently published outcome figures of various epilepsy surgeries is attempted. Possible future scenarios, including radiosurgery, are critically discussed. Some palliative procedures, such as corpus callosotomy, for certain patients, who are not candidates for curative resective epilepsy surgery, are briefly dealt with. Quality-control and multidisciplinary and world-wide collaboration are emphasized.

Epileptologie 2006; 23: 140 – 151

Key words: Epilepsy surgery, presurgical evaluation, structural and functional imaging, electrophysiological techniques, selective Amytal memory test, postoperative results, radiosurgery

* Parts of this manuscript have been presented at the Annual Meeting of Japan Epilepsy Society 2005, October 13-14, Asahikawa City, and will be published by the Journal of this Society under the title “The State of Art of the Epilepsy Surgery”. The following article is printed with the explicit permission of the editor (Prof. Tatsuya Tanaka) of the Journal of the Japan Epilepsy Society.

Epilepsiechirurgie: Gegenwärtiger Stellenwert und zukünftige Entwicklungen

Der Epilepsiechirurgie kommt eine stetig wachsende Bedeutung zu. Einerseits ist dies bedingt durch die beachtlichen Verbesserungen in den strukturellen und funktionellen bildgebenden Diagnose-Verfahren und elektrophysiologischen Techniken, wie EEG-Langzeit-Monitoring. Andererseits liegen die Gründe in einem besseren Verständnis der Pathophysiologie jener Epilepsieformen, die mittels Epilepsiechirurgie erfolgreich behandelt werden können, aber auch in verbesserten neurochirurgischen Techniken. Heute können vor einer epilepsiechirurgischen Behandlung ziemlich zuverlässige Prognosen abgegeben werden, die auf weltweit gesammelten Outcome-Studien beruhen.

Nach wie vor von vorrangiger Bedeutung ist die sorgfältige und nach dem letzten Stand des Wissens durchgeführte prächirurgische Abklärung, wobei heute eine grosse Zahl von Patienten ohne invasive Abklärung erfolgreich behandelt werden kann. Dies führt zu einer verbesserten Kosten-Nutzen-Rechnung und damit zu einer Zunahme der Epilepsiechirurgie auch in Ländern mit limitierten Ressourcen. Das gilt aber natürlich nur für bestimmte Epilepsieformen. Für extratemporale Epilepsien ohne strukturellen Befund in der Magnetresonanztomographie (MRT) sind invasive Abklärungen weiterhin notwendig.

Intraoperativ haben drei Entwicklungen zur Verbesserung der individuell “massgeschneiderten” resektiven Epilepsiechirurgie beigetragen: (i) intraoperative Ableitungen und Elektrostimulationen des Gehirns (unter Einbezug evozierter Potenzial-Techniken), (ii) Operationen am wachen Patienten in Lokalanästhesie, wenn in oder in der Nähe von funktionell “hochwertigen” Regionen operiert werden muss, und (iii) intraoperatives MRT um sicherzustellen, dass die Resektion die gewünschten Strukturen/Areale entfernt hat.

Wir geben einen kurzen Überblick über die publizierten Ergebnisse der verschiedenen epilepsiechirurgischen Eingriffe und diskutieren kritisch die Ergebnisse der Radiochirurgie, besonders Gamma-Knife. Ebenfalls besprochen werden einige palliative epilepsiechirurgische Methoden, besonders die vordere Balkendurchtrennung. Auf die Notwendigkeit der Qualitätskontrolle sowie die wachsende Bedeutung einer multidisziplinären und weltweiten Zusammenarbeit wird hingewiesen.

Schlüsselwörter: Epilepsiechirurgie, prächirurgische Abklärung, strukturelle und funktionelle Bildgebung, elektrophysiologische Techniken, selektiver Amytal Gedächtnis-Test, postoperative Ergebnisse, Radiochirurgie

Chirurgie curative de l'épilepsie : rôle actuel et développements futurs*

La chirurgie curative de l'épilepsie prend une importance grandissante. Cette évolution est en partie imputable aux progrès considérables accomplis dans l'imagerie fonctionnelle et les techniques électrophysiologiques, y compris le monitoring de longue durée par EEG. A cela s'ajoute que grâce à la chirurgie, on comprend mieux la pathophysiologie des troubles épileptiques susceptibles d'amélioration et enfin, les techniques opératoires ont été considérablement affinées. Il est désormais possible d'établir des pronostics assez fiables sur la base des données d'inclusion et de résultats recensées dans le monde entier avant de recommander une intervention.

Mais le plus important élément reste une évaluation préopératoire minutieuse et pointue des candidats à une intervention de chirurgie curative de l'épilepsie. Aujourd'hui, un nombre considérable de patients peuvent faire l'objet d'une intervention chirurgicale réussie sans devoir subir des procédures intracrâniennes invasives avant l'opération. Il en résulte une meilleure efficacité en termes de coûts et le recours grandissant à la chirurgie curative de l'épilepsie dans les pays qui ne disposent que de ressources limitées. Toutefois, les examens invasifs restent indispensables pour les épilepsies extratemporales avec un résultat négatif à l'IRM.

Au plan intraopératoire, trois approches majeures contribuent à façonner la chirurgie résective de l'épilepsie. (i)

Enregistrement et stimulation intraopératoires (y compris potentiels évoqués), (ii) chirurgie du cerveau sous anesthésie locale sur le patient conscient si l'intervention doit être pratiquée dans ou à proximité du cortex « éloquent » et (iii) contrôle par IRM en cours d'opération, avant tout pour assurer la résection radicale des structures que l'on entendait supprimer.

Nous tentons de faire un tour d'horizon des résultats jusqu'ici publiés au sujet de différentes méthodes de chirurgie de l'épilepsie. Des scénarios envisageables pour l'avenir, y compris la radiochirurgie, sont discutés sous un angle critique. Certaines procédures palliatives sont brièvement abordées, par exemple la callosotomie du corps calleux pour les patients qui ne sont pas candidats à une résection par chirurgie curative de l'épilepsie. L'importance du contrôle de la qualité et de la collaboration multidisciplinaire et mondiale est soulignée.

Mots clés: Chirurgie de l'épilepsie, évaluation pré-chirurgicale, imagerie structurelle et fonctionnelle, techniques électrophysiologiques, Amytal memory test sélectif, résultats postopératoires, chirurgie radicale

Criteria for and principles of epilepsy surgery

In general the criteria for epilepsy surgery formulated by Walker are still valid. Modifications concern (a) the demand for early surgery, at least in certain epilepsy syndromes, such as Mesial Temporal Lobe Epilepsy (MTLE), (b) "palliative" surgery, and (c) a more liberal indication in children. For "curative" (= "causal") epilepsy surgery the following criteria have to be met: (a) focal or regional seizure onset, (b) pharmaco-resistance, (c) seizures represent a severe handicap, (d) seizures exist for at least 2 years without tendency for remission and despite adequate medical treatment, (e) sufficient general and mental health state of the patient who is sufficiently motivated and compliant in order to collaborate pre-, intra- (if necessary) and postoperatively.

Surgery for epilepsy is performed either with a "curative" or a "palliative" indication: "Curative" aims at complete freedom of seizures by the complete resection of the seizure generating area (see **Figure 1**) "Palliative" aims at an amelioration of the seizure tendency, while seizure-freedom is not expected, although it can occur. "Palliative" procedures consist of the resection of secondary "amplifier structures" (as is the case in palliative amygdalohippocampectomy), or the transection of pathways important for spread of the seizure discharges (as is the case in callosotomy, and multiple subpial transection).

The criteria for "curative" selective amygdalohippocampectomy include (a) unequivocal unilateral medial temporal focal seizure onset at these structures associated with typical clinical symptoms and (b) contralateral hippocampal functions intact (special neuropsychological testing for learning and memory performance, selective temporal lobe Amytal testing and presence of signs indicative of hippocampal atrophy and/or Ammon's horn sclerosis). A "palliative" operation of this type might be indicated in patients with an inaccessible primary epileptogenic zone, i.e. if the primary seizure generating zone in the lateral posterior temporal neocortex cannot be removed without anticipated intolerable functional deficit, and if the ipsilateral hippocampal formation is rapidly involved by the ictal discharges acting as a "secondary pacemaker".

Furthermore epilepsy surgery can be categorized into (a) lesion-oriented surgery, (b) epilepsy-oriented lesional surgery, and (c) surgery for epilepsy sensu stricto. Finally it can be described under the category "standardized interventions" (such as anterior temporal lobe resection, selective amygdalohippocampectomy, anterior corpus callosotomy) and individually "tailored surgical interventions." It is obvious that also so-called standardized operations are most often somewhat tailored, based on preoperative findings as well as on intraoperative electrocorticography and other intraoperative neurophysiological tests (functional mapping). Individually tailored operations comprise topectomies and some larger resections (**Figure 2**).

Careful and knowledgeable presurgical evaluation of candidates of epilepsy surgery still remains the most important step.

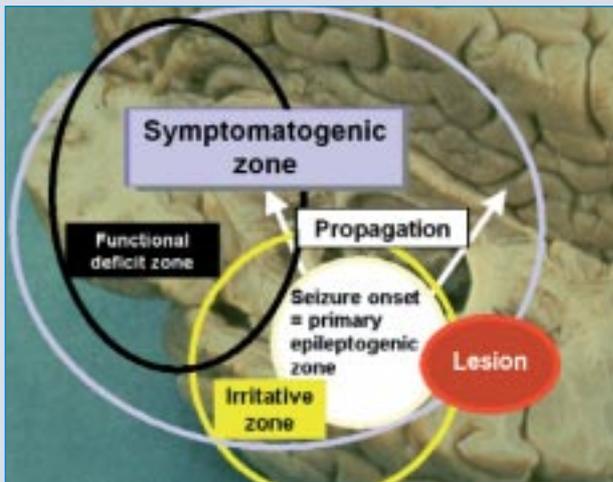


Figure 1: Concept of the epileptic focus with its surrounding zones. Note that the lesional zone, the primary epileptogenic or seizure onset zone, the irritative zone, and the symptomatogenic zone can have different location and size. The primary epileptogenic or seizure onset zone is that tissue which has to be removed in order to obtain freedom of seizures. The irritative zone is that from which interictal EEG spikes can be recorded. The symptomatogenic zone is that which is responsible for the primictal seizure symptoms. If the seizure onset is in a so-called “silent” brain region, the primictal signs and symptoms might arise from hodologically related brain sites, perturbed by seizure propagation.

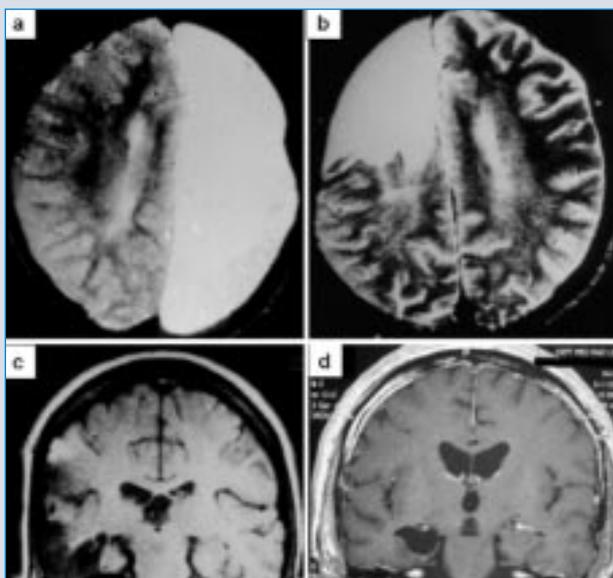


Figure 2: Magnetic resonance images depicting examples of various epilepsy surgeries. (a) Hemispherectomy in a patient with Rasmussen's encephalitis. (b) Frontal lobe resection. (c) Tailored lateral-inferior temporal lobe resection sparing the hippocampus. (d) Selective amygdalohippocampectomy with trans-Sylvian approach [21].

Alternative and experimental treatment options, such as Vagus Nerve Stimulation (VNS), deep brain stimulation (DBS) and radiotherapy for certain epilepsies, have enriched the armamentarium.

The prototype of a surgically amenable syndrome is mesial temporal lobe epilepsy (MTLE). MTLE is frequent and often drug-resistant [1]. It is widely recognized and has been elaborated fairly precisely in terms of clinical signs and symptoms including neuro-psychological and psychiatric aspects, electrophysiological characteristics, morphological and functional imaging findings, etiological and pathophysiological mechanisms, clinical course, and response to treatment, both to antiepileptic drugs (AEDs) and to surgery. The most characteristic feature is its unique pathophysiology, i.e. hippocampal sclerosis.

Without surgery the prognosis of medically refractory patients with MTLE is relatively poor. Both, severity and frequency of seizures may increase, and memory may decline, what may result in severe psychosocial disturbances. Early surgical intervention, i.e., relief of disabling seizures before the negative consequences of MTLE interfere critically with vocational and social development, results in best psychosocial outcome and should be envisaged. With the help of modern neurophysiology, including radiotelemetric long-term seizure monitoring and modern structural and functional imaging methods, today the diagnosis of MTLE can be often made without resorting to invasive methods, i.e., the majority of candidates for sAHE can be assessed non-invasively or at least semi-invasively with foramen ovale (FO) electrodes. Particularly, if lateralization is a problem, “semi-invasive” FO electrodes may be very helpful (see Figure 3).

Surgical therapy in medically refractory patients with MTLE is highly effective and renders about 80% of patients seizure-free. Most centers have modified TL surgery in MTLE with the goal to resect mesial TL structures more radically and to minimize lateral TL resection. Selective amygdalohippocampectomy, the so-called Spencer operation (resection of mesial temporal structures, of temporal pole and of only a small amount of anterior lateral temporal cortex) have been strongly advocated in MTLE. There is evidence that sparing of the lateral TL cortex has advantages in terms of neuro-psychological outcome and that originally hypometabolic lateral TL structures show a trend for normalization of their metabolism. In well-chosen candidates for amygdalohippocampectomy, with an already present unilateral material-specific memory and learning deficit, postoperatively no significant additional deficits occur and the contralateral material-specific memory performance usually increases. Patients without pre-existing memory deficits and in particularly those not becoming seizure-free following left TL resections, usually worsen in their memory. For a better prediction of the postoperative memory and learning in patients considered to be at risk, selective TL memory Amytal tests are useful (see Figure 4)



Figure 3: Example of a foramen ovale (FO) electrode recorded seizure with left mesio-temporal onset. Phase reversal of the initial spike train is in the contact 5 of the left FO electrode (FOL5). The anatomical locations of the FO electrodes are depicted in the lateral and antero-posterior x-rays (top, right) and CT scans (arrows). Each FO electrode contains 10 contacts, numbered 1 to 10 from the tip. Recordings from the FO electrodes are in a closed chain (as indicated in the scheme, bottom, middle). At the bottom right the insertion of a FO electrode is illustrated following the technique of Kirschner and using the landmarks of Härtel [22].

Selective Temporal Lobe Amytal Memory Test

To predict the postoperative memory performance following uni-lateral selective amygdalohippocampectomy (sAHE) we have developed and steadily improved the so-called Selective Temporal Lobe Amytal Memory Test (STLAMT) with short-term inactivation of the to-be-resected brain structures and neuropsychological testing of the effects of this inactivation [2]. Three methods were used: (1) the so-called temporary balloon occlusion distal to the origin of the anterior choroidal artery (acha), (2) the superselective injection of Amytal into the acha, and (3) the injection of Amytal into the P2 segment of the posterior cerebral artery. During the last years method 2 was preferred and a co-injection of Amytal and SPECT-tracer (HMPAO) was realized. Together with behavioral and EEG-monitoring (preferentially with foramen ovale- and/or depth electrodes) the co-injection and subsequent SPECT allow for a precise determination of the inactivated structures. 108 STLAMT have been performed at the University of Zurich without complications. STLAMT allows for a reliable prediction of postoperative memory performance following sAHE. The refinements enable us to interpret individual test data with high confidence. Recent research projects

study to which degree the STLAMT can be substituted by fMRI and special PET activation studies [3].

Microsurgery and outcome of selective amygdalohippocampectomy

The term “selective amygdalohippocampectomy” (sAHE) is not entirely correct, since it does not denote the removal of the parahippocampal gyrus, which also is partly resected. The sAHE is a fairly standardized operation, as described by Yasargil et al. [4] and Yonekawa et al. [5]. Following a modified pterional craniotomy the trans-Sylvian route – with a cortical incision of 1-2 cm lateral to the M-1 segment and anteromedial to the M-2 segment into the superior temporal gyrus – has been adapted to gain access to the tip of the temporal horn. The amygdala is removed piecemeal both by rongeur (to provide histological specimens) and by gentle suction. By use of the so-called keyhole technique, the hippocampus and the more anterior parts of the parahippocampal gyrus are then resected en bloc. The resected specimen measures approximately 3.5-4 cm in length, 1.5 cm in width, and 2 cm in depth. In the anteroposterior plane the posterior transection of the parahippo-

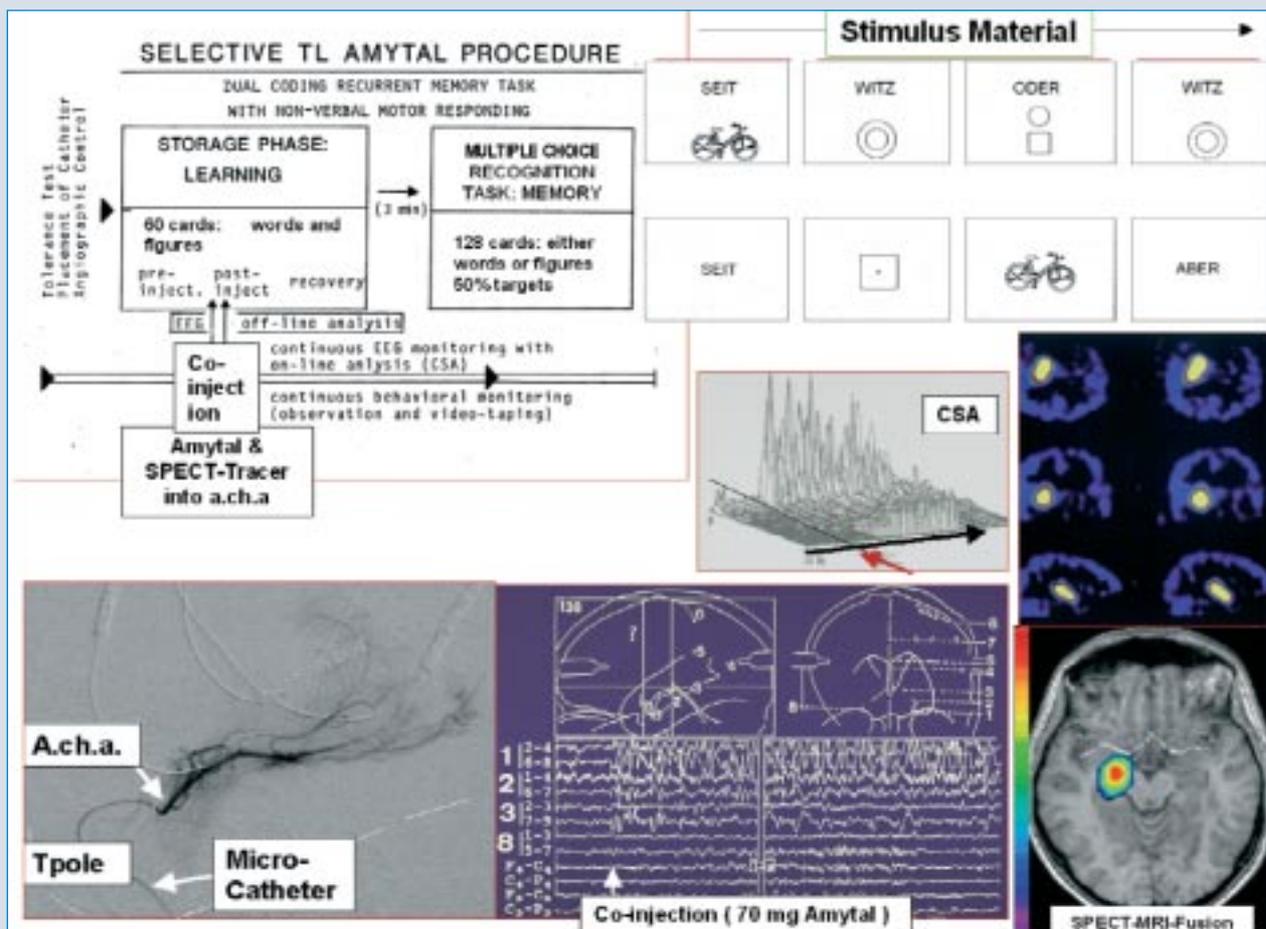


Figure 4: Illustration of the selective temporal lobe Amytal memory test (STLAMT) for preoperative testing of memory in candidates for selective amygdalohippocampectomy (sAHE) to predict postoperative memory performance following unilateral sAHE in patients being at risk for postoperative memory decline. The STLAMT aims at short-term temporary inactivation of the to-be-resected brain structures with neuropsychological testing of the effects of this inactivation. It consists of the superselective co-injection of Amytal and SPECT tracer into the anterior choroidal artery (acha, see left bottom), and the reconstruction of the inactivated brain region (see right bottom) as well as the estimation of the duration of inactivation by measuring the Amytal-induced slow delta activity in the EEG (see middle section, bottom) and the subsequent analysis of the EEG (see CSA, compressed spectral array). The neuropsychological test procedure is a dual coding recurrent memory task with non-verbal motor responding and consists of a storage phase and multiple choice recognition task (see left, top). The stimulus material is illustrated at the top right. During the storage phase 60 cards are presented which consist of both a verbal and nonverbal item. During the recognition task 128 cards are presented which show either a verbal or a figural item. Half of the items have been presented at the storage phase (targets) and half are new. The patient is instructed to press the button if he believes that he has seen a presented item before. This way the verbal and figural memory can be tested separately. The percentages of correct recognitions and of false positives are calculated.

campal gyrus is at the level of the bifurcation of the P-2 segment to form the P-3 segments. This is at the level of the lateral geniculate body, where the fimbria ascends to the splenium to form the crus of the fornix. The mean total size of the resection for 30 randomly selected patients was 7.2 cm³.

Characteristics of the Zurich amygdalohippocampectomy series

Today the Zürich sAHE series comprises 520 patients. In our recent summaries [6, 7] we analyzed the seizure outcome and the antiepileptic drug treatment of 376 patients with sufficient follow-up. More males

(56%) than females (44%) were operated on. The sAHE was on the right in 52% and on the left in 48% of the cases.

The mean age at onset of epilepsy was much earlier in the HS-group compared to the “lesional” group (12±10 versus 23±16 years). Patients with severe HS had their first seizure earlier in life than those with slight HS. In the HS-group the mean preoperative duration of “active epilepsy” was much longer than in the “lesional” group (21±10 versus 7±9 years).

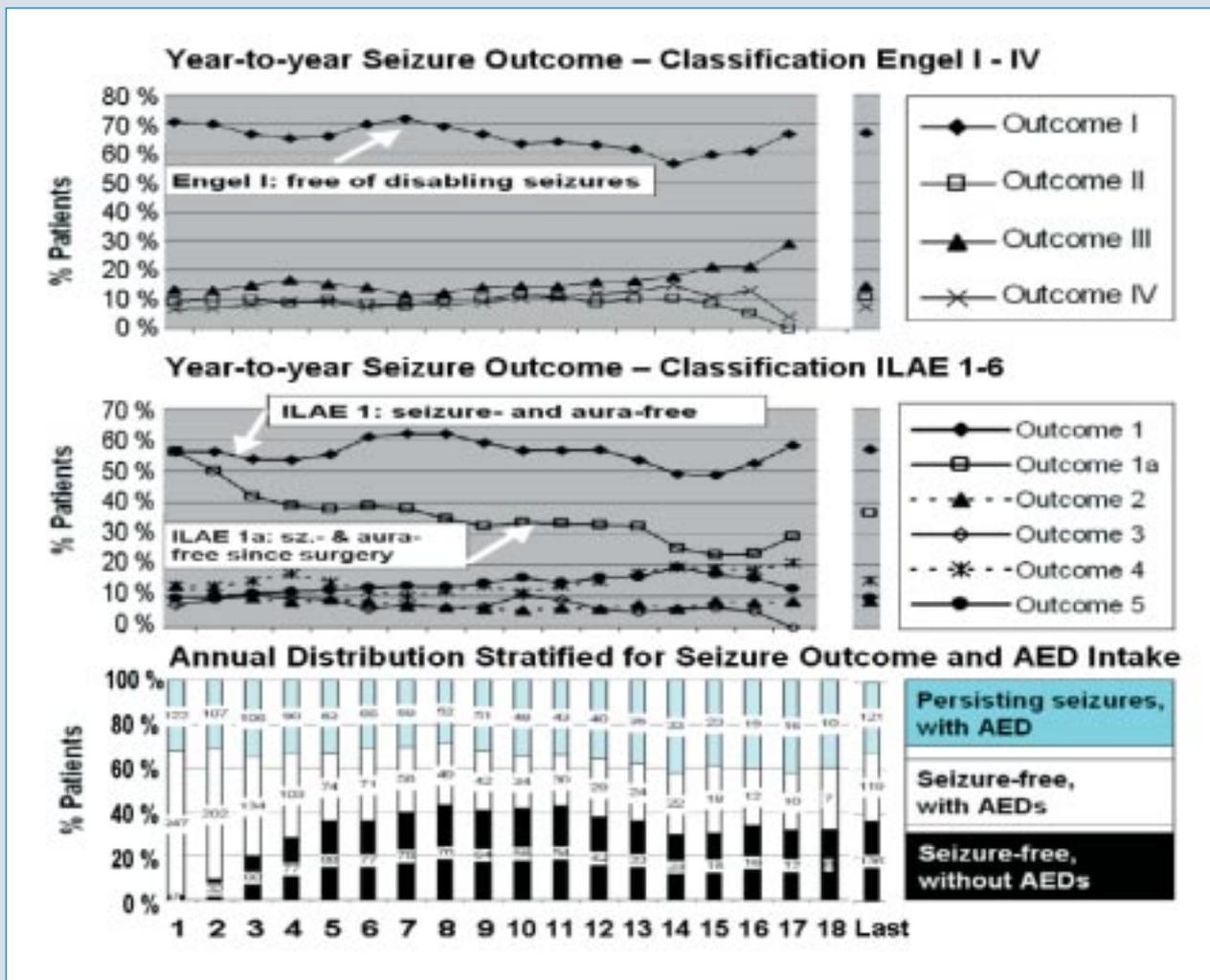


Figure 5: Summary graph with the results of the Zurich selective amygdalohippocampectomy series [6, 7], giving the year-to-year seizure outcome for 17 and 18 years respectively and the last available outcome (Last) and stratifying the patients for seizure outcome and AED intake (bottom graph). Minimum follow-up 1 year.

Seizure outcome is classified according to Engel classes I-IV (top graph) and simultaneously according to the new classification proposal of the ILAE (Classes 1-6, see Wieser et al. [9]). Engel Classes I to IV (Top: I, free of disabling seizures; II, rare disabling seizures (“almost seizure free”); III, worthwhile improvement (IIIA, more than 90% seizure reduction; IIIB, prolonged seizure-free intervals amounting to greater than half the followed-up period, but not <2years); IV, no worthwhile improvement (IVA, significant seizure reduction; IVB, no appreciable change and worsening of seizures). Proposed ILAE seizure Outcome Classes 1 to 6, counting seizure days and giving reference to pre-operative baseline. Class 1: Completely seizure free; no auras; 1a: Completely seizure free since surgery; no auras. Class 2: Only auras; no other seizures. Class 3: 1 to 3 seizure days per year; ± auras. Class 4: 4 seizure days per year to 50% reduction of baseline seizure days; ± auras. Class 5: <50% reduction of baseline seizure day to 100% of baseline seizures days; ± auras. Class 6: >100% increase of baseline seizure days; ± auras.

Antiepileptic drug (AED) treatment after amygdalohippocampectomy, depicting seizure-free patients (Engel Class I) without and with AEDs, and patients with persisting seizures and AEDs. Mean follow-up was 7.5 ± 5.7 years, 140 pts. had a greater than 10 years follow-up (after Wieser and Häne [7]).

Note that the slightly different outcome figures are due to different inclusion and exclusion criteria and sample size. The seizure outcome study [6] was done with 376 patients, the AED study with a total of 468 patients (excluding 43 patients with “palliative” sAHE and 16 patients without a pathology in the histopathological examination of the resected tissue).

Postoperative seizure outcome and AED treatment

The seizure outcome was classified according to Engel [8] and the new ILAE (International League against Epilepsy) proposal [9]. Seizure outcome and postoperative AED treatment is shown in Figure 5.

Neuropsychological data

It is of considerable interest to know whether and to what extent the unilateral sAHE influences postoperative neuropsychological performance. Earlier studies comparing the preoperative and postoperative neuropsychological performance showed that the neuropsychological

chological postoperative results were better in sAHE patients than in patients who underwent an anterior temporal lobectomy [10]. In sAHE patients the performance in postoperative learning and memory performance was the better, the better the postoperative seizure outcome. Furthermore, it was found that the postoperative improvement was mainly due to the improvement of the nonoperated contralateral hemisphere, whereas the performance of the operated hemisphere remained more or less unchanged compared to the preoperative test performance [11, 12]. In no case did we observe a severe global memory deficit or an amnesic syndrome following sAHE. Patients judged to be at risk for a worsening of their memory, however, were routinely submitted to the so-called selective temporal lobe Amytal memory test.

Several psychosocial outcome studies of sAHE patients revealed satisfactory results. Patients were assessed for (a) psychosocial variables: emotional adjustment and coping abilities (depression, tension, fear, shame, disgust, guilt), interpersonal adjustment (social comfort, number of contacts and relationships), adjustment to seizures, and behavioral disturbances (b) vocational and employment career; and (c) "family support".

Overall, postoperative psychosocial functioning of sAHE patients improved. All patients with a postoperative deterioration had persisting seizures, being classified in Engel's outcome categories III and IV. Likewise, the preoperative-to-postoperative comparison of the vocational and employment career revealed that the employment status had postoperatively improved. The rate of employed patients remained the same. There was a strong relationship between the scores of the "psychosocial variables", "employment status", "family support", and "seizure outcome". Patients with a good seizure outcome (Engel Classes I and II) improved postoperatively in all measured psychosocial variables and had significantly better family support. An improvement in the employment status, however, was observed nearly exclusively in only those patients who were completely seizure-free [13].

In summary the sAHE is technically difficult but an appealing operation for carefully selected patients suffering from the syndrome of MTLE. In the hands of our Zurich neurosurgeons (G. Yasargil, Y. Yonekawa), the complication rate in terms of lasting morbidity of this operation is 0.9 %. No visual field deficit was induced. There was no mortality related to sAHE. No unexpected severe memory impairment and, in particular, no postoperative global amnesia have been observed in the Zurich sAHE series. It should, however, be emphasized that all candidates for sAHE undergo exhaustive non-invasive neuropsychological examination and, if the patient is at risk, also selective TL Amytal memory testing. From the operative technique, Yonekawa's recently developed supracerebellar transtentorial approach to posterior temporomedial structures is a major contribution [14].

Other surgical series including extratemporal epilepsies, palliative corpus callosotomy and Gamma-Knife treatment of epilepsies

There exist many other well documented outcome data of surgical series. Engel et al. [8] have collected worldwide seizure outcome data at the occasion of the Second Palm Desert International Conference on the Surgical Treatment of the Epilepsies, held in Indian Wells, California, in February 1992. The results of this survey on temporal lobe resections are given in **Table 1**.

Table 1: Results of epilepsy surgery

Temporal Lobe						
	Before 1985 (%)			1986 - 1990		
		ATL	(%)	AHE	(%)	
Seizure-free	1296	55.5%	2429	67.9%	284	68.8%
Improved	648	27.7%	860	24.0%	92	22.3%
Not Improved	392	16.8%	290	8.1%	37	9%
Total (n, %)	2336	100%	3579	100%	413	100%

Neocortical Resections						
	Before 1985 (%)			1986 - 1990		
		Extratemp. Resections (%)	Lesion-ectomies (%)			
Seizure-free	356	43.2%	363	45.1%	195	66.6%
Improved	229	27.8%	283	35.2%	63	21.5%
Not Improved	240	29.1%	159	19.8%	35	11.9%
Total (n, %)	825	100%	805	100%	293	100%

Results of epilepsy surgery (1992 Second Palm Desert Survey; [8]), shown for temporal lobe and neocortical resections. Note that before 1986 anterior temporal lobe resection (ATL) and selective amygdalohippocampectomy (AHE) were not differentiated (top), and that within the neocortical resections (bottom) no differentiation between non-lesional extratemporal resections and lesionectomies was done.

Gamma Knife radiotherapy in the treatment of MTLE

As early as 1955 Talairach and colleagues treated epileptic patients by stereotactic implantation of Yttrium 90 into the amygdala and the hippocampus. They reported 44 epileptic patients with this procedure [15]. Steiner and Lindquist analyzing their clinical experience with GK radiotherapy treated arteriovenous malformations (AVM) noted that epilepsy was frequently improved after GK radiotherapy [16]. Seizure cessation often occurred several months before occlusion of the AVM. Lindquist subsequently promoted the idea that GK radiotherapy was perhaps an interesting new approach in the treatment of severe epilepsies,

although his first attempts to treat epileptic nonlesional patients were not encouraging.

Several reasons have led to the evaluation of GK radiotherapy in MTLE. Probably the most important is that the volume of the resection in sAHE is quite small and within the range of GK capability. In March 1993 Régis in Marseilles treated the first patient with medically refractory MTLE by GK radiotherapy at low marginal dose (25 Gy) [17]. In his present study protocol the target is covered by two 18 mm collimators, with a dose of 20 to 25 Gy at the 50% marginal isodose line. The target volume is 6500 to 7000 mm³.

Results of 25 patients, treated according to this protocol, and with a follow-up for the entire group ranging between 6 and 72 months have been published.

In summary, efficacy of GK radiotherapy treatment of MTLE appears to be comparable to that of microsurgical resection. However, seizure diminution is remarkably delayed and “radio-induced MRI changes” may

require Cortisone therapy. Definite conclusions about GK radiotherapy efficacy cannot be drawn up to date. The result of the US study must be awaited (Table 2).

Gamma Knife radiotherapy also has been applied in hypothalamic hamartomas and in epilepsies associated with cavernous angiomas and low-grade tumors (Table 2). In addition corpus callosotomy has been performed by GK.

Available results of GK treatment for hypothalamic hamartomas (HH), cavernous hemangiomas and mesial temporal tumors associated with drug resistant epilepsy, tell us that this data are preliminary and that larger series and longer follow-ups are necessary. For HH GK radiotherapy might be as effective as microsurgical resection and very much safer, but GK has delayed action.

With regard to drug resistant epilepsy associated with cavernous hemangiomas the medial temporal location was associated with a higher risk of failure. Central region cavernous hemangioma were seizure free.

Table 2: Results of Gamma Knife treatment

	MTLE (n = 20; July 1996 to March 2000 – three European centers – [23])	Hypothalamic hamartomas (n = 30; October 1999 to July 2002 – [24])	Drug resistant epilepsy associated with cavernous hemangiomas (n = 49; July 1996 to March 2000 – five centers – [25])	Drug resistant epilepsy associated with mesial temporal tumors (n = 19; [26])
Median marginal dose	24 ± 1 Gy	17 Gy (range 14-20 Gy)	19.2± 4.4 Gy (range 11.3 to 36 Gy)	17.3 Gy (range 12 to 30 Gy) Irradiation of the presumed epileptic foci (in ccm): mean 6.2 ccm (range 1.1-18 ccm) outside the tumor volume, i.e., 50% isodose volumes surrounding the tumors
Follow-up	2 years	19 patients more than 6 months	mean 23.7 ± 13 months	mean 6.5 years (range 1.7 to 9.7 years)
Outcome	Median seizure frequency at 2 years after GK treatment 0.33 / month. Rate of seizure free patients at 2 years after GK treatment. 13 of 20 (65%).	18 out of 19 patients improved; 7/19 patients had cessation of psychomotor seizures	Rate of patients at the most recent follow up examination: Engel IA 24 patients (49%); Engel IB: 2 patients (4%)	Seizure outcome: Engel Classes I and II: 11 patients (57.9%); Engel III: 7 patients (36.8%); Engel IV: 1 patient (5.3%)
Other clinical and radiological data	Median seizure frequency in the month before GK treatment: 6.16 / month. Median latency in seizure cessation more than 1 year (range 6-21 months). Median delay in the appearance of the MRI changes 10.5 months (range 7-22 months)	Precocious puberty: 20 out of 30 patients. Range of maximum diameter of HH: 7.5 to 23 mm (3 larger than 18 mm)	Mean seizure frequency before GK treatment: 6.9 (±14) / month; Mean duration of epilepsy before GK radiotherapy treatment: 7.5 ± 9.3 years	Histopathology: Low-grade astrocytomas 15 (79%); gangliogliomas 3 (16%); cavernoma 1 (5%). Mean duration of epilepsy before GK radiotherapy 8.6 years (range 0.9-28 years)

Results of Gamma Knife treatment for MTLE, hypothalamic hamartomas, drug resistant epilepsy associated with cavernous hemangiomas and mesial temporal tumors.

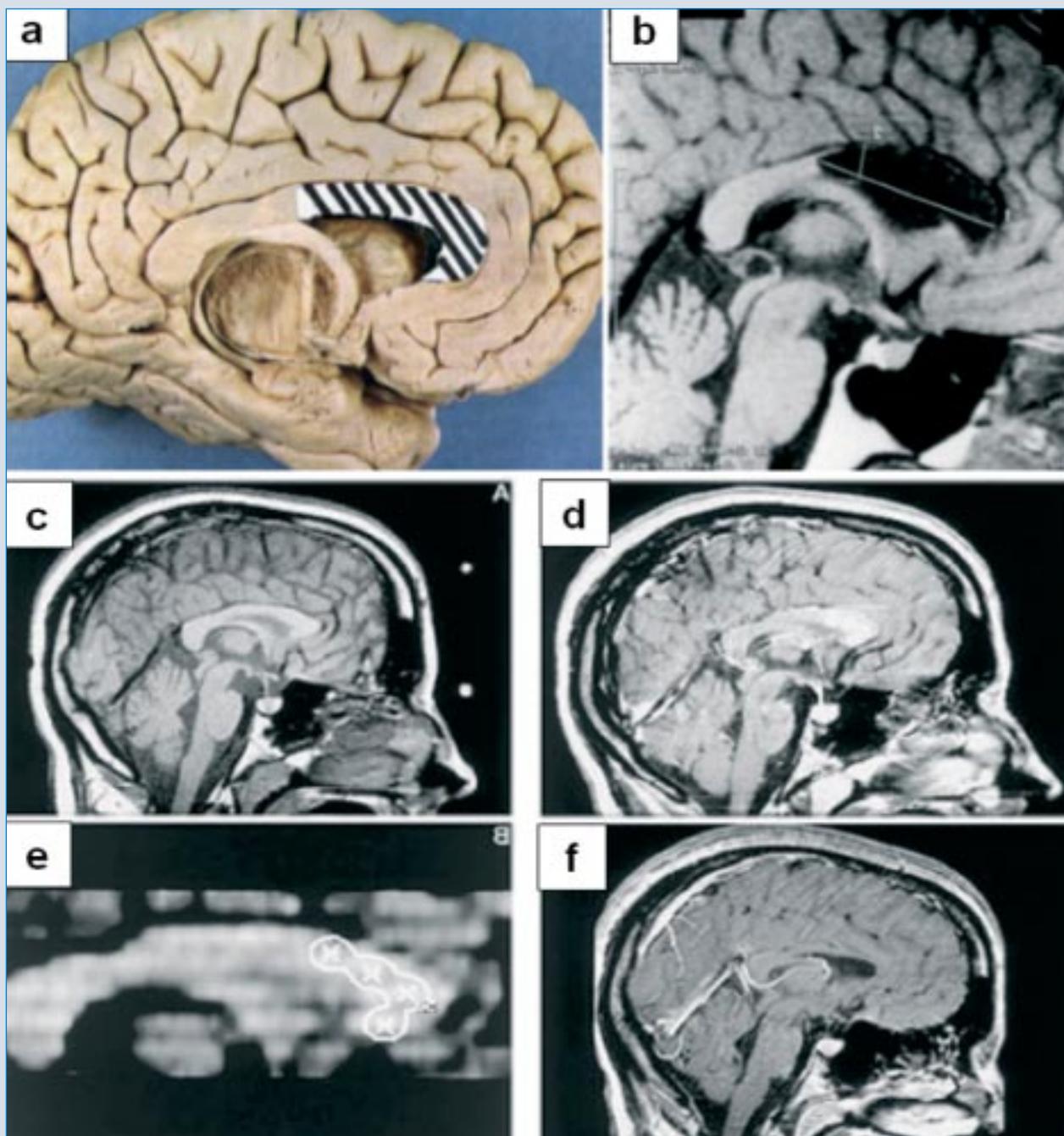


Figure 6: Top: Scheme (a) and postoperative MRI (b) showing an anterior callosal section (performed by Prof. Y. Yonekawa). Bottom: Callosotomy with Gamma Knife: On the MRI (sagittal, T1-weighted; [c]) the GK dosimetry is projected [e] with the isocenters. At the isodose center the dose was 150 Gy. Three months after GK treatment a signal alteration is seen in the target area [d, contrast-enhanced] and 2 yrs after GK treatment a local atrophy is seen [f]. From: Pendl et al. [18], with kind permission.

Most authors do not recommend GK radiotherapy for prevention of bleeding for a cavernoma that has not bled previously. GK radiotherapy can, however, be proposed for the treatment of epilepsy when the cavernoma is located in a highly functional area.

Corpus callosotomy

Corpus Callosotomy (CCT) is a surgical option for medically uncontrolled secondary generalized epilepsy in appropriate patients. The ideal candidate suffers from sudden drop attacks. It is a palliative procedure and seizure-freedom should not be expected, although rare patients with complete cessation of seizures are reported. From a total of reported CCT patients (1986-1990) 7.6% were seizure-free, 60.9% were ameliorated

and 31.4 % did not profit from CCT [8]. CCT is competing with other palliative procedures, such as VNS. But since Gamma Knife-CCT has now become available, its exact role has to be redefined. Pendl et al [18] treated three patients with stereotactic radiotherapy to ablate the anterior third of the corpus callosum (see **Figure 6**). The patients had intractable epilepsy: two had Lennox-Gastaut syndrome, and one had multifocal epilepsy with atonic, tonico-clonic, and atypical absence seizures. The history of seizures ranged from 20 to 37 years duration. Stereotactic radiotherapy was performed with a cobalt-60 GK using a 4-mm collimator, targeted to the rostrum, genu, and anterior third of body of the corpus callosum. Two patients were treated once with 150 and 160 Gy at maximum, respectively, and one patient was treated in two stages with 50 Gy and then 170 Gy at maximum. Pendl et al. reported that the severity and frequency of seizures were significantly reduced in all three patients. The types of seizures associated with the most improved outcome were atonic and generalized tonico-clonic seizures. The mean follow-up period was 38 months. No complications related to irradiation were recorded except transient headache in one patient. The authors conclude that radiosurgical CCT may be a promising alternative treatment to open callosotomy.

Current role of radiotherapy in epilepsies

The main limitations of Gamma Knife radiotherapy are the delayed response of between 8 and 15 months and the volume constraints. Nevertheless, there is a strong rationale for investigation of the role of GK radiotherapy in the treatment of medically intractable epilepsy. To explore this potential application, the current outcomes and morbidities associated with established microsurgical treatment as well as the associated advantages and disadvantages of open surgery have to be compared. The more recent positive experience with GK radiotherapy treatment for epilepsy associated with MTLE, cavernous angioma, and hypothalamic hamartoma has to be verified by further studies. Although the benefits of comfort and reduced invasivity of GK radiotherapy treatment can be clearly distinguished, larger series and long term follow up are still required in order to evaluate the future of this peculiar radiotherapeutic approach.

Alternative radiotherapeutic treatment options of epilepsy are already considered advantageous in some conditions where classical microsurgical neurosurgery is limited. Some tumor-associated focal epilepsies of delicate locations (insula of Reil and hypothalamic hamartoma) may profit from radiosurgical approaches, such as the interstitial ¹²⁵-iodine radiotherapy of low-grade gliomas by seed-implantation. Arguments for radiotherapy are lower mortality and morbidities with equal efficacy with regard to seizure outcome and qua-

lity of life. In principle radiation is possible by a single therapeutic action and by “fractionated stereotactic precision radiation”. In principle today GK, Linear accelerator and Cyclotron techniques are available and competing. In the field of so-called “non-lesional (non-tumoral) epilepsy surgery” only with the GK technique has a reasonable experience accumulated with at least some – albeit limited – long-term data. Theoretically proton therapy with the proton pencil beam and the spot-scanning technique, recently pioneered at the Paul Scherrer Institute in Villigen/Switzerland, promise certain advantages [19]. However, no data with reference to epilepsies are available. This is astonishing because it has been estimated that worldwide about 27'000 patients in 18 centers have been treated with proton therapy, mainly patients suffering from tumors of the eye and brain skull base, neck and pelvic tumors.

Intraoperative approaches in epilepsy surgery

Intraoperatively three main approaches help to tailor resective epilepsy surgery.

(i) Intraoperative recording and stimulation (including evoked potentials), (ii) brain surgery in local anesthesia with the patient awake if surgery in or close to “eloquent” cortex is necessary [20], and (iii) intraoperative MRI control, mainly to assure radical resection of the intended structures (see **Figure 7**).

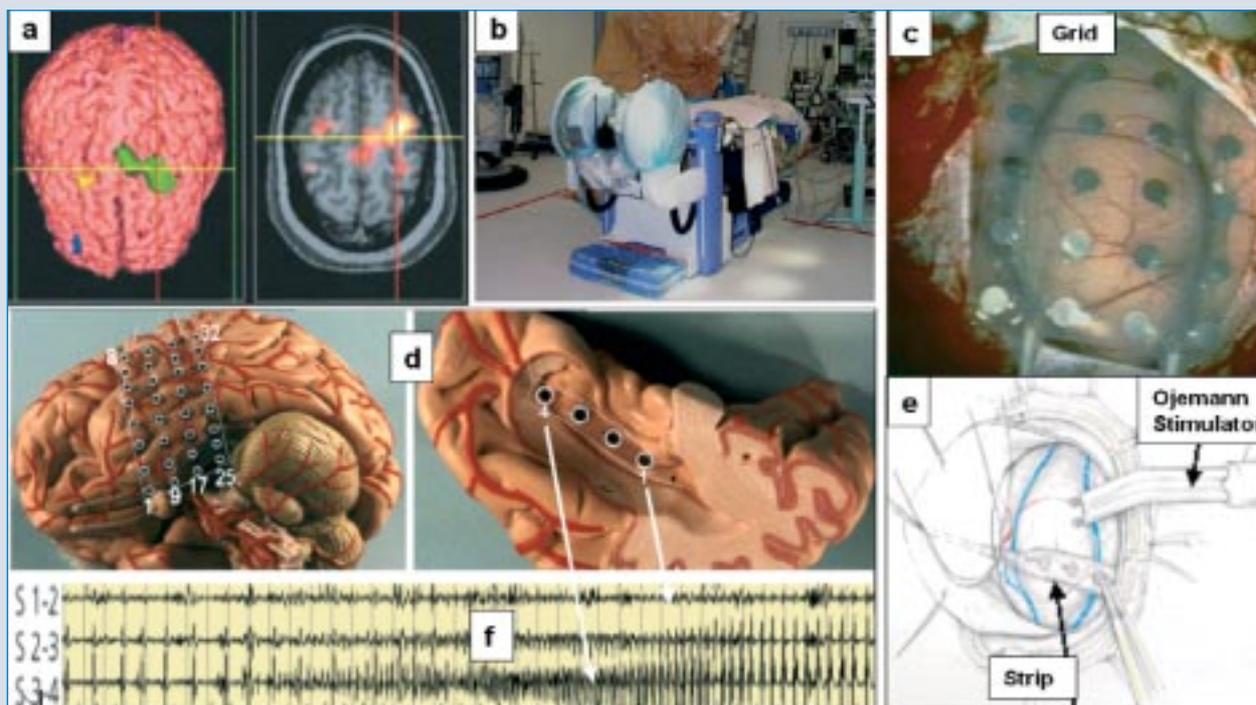


Figure 7: Illustration of the elements of modern epilepsy surgery: (a) Mapping the seizure origin delineated by ictal SPECT (SISCOM; from Elger, with kind permission); (b) Intraoperative MRI (Polestar); (c-e) Intraoperative electrocorticography (ECoG) and electrical stimulation (“functional mapping of eloquent cortex”): (c) shows a grid electrode placed over the Rolandic cortex and (e) the electrical stimulation of this area performed with the Ojemann stimulator and a strip electrode to record simultaneously from the vicinity of the stimulated cortex to detect afterdischarges or induced seizures. (d) illustrates the simultaneous placements of a grid over the lateral and inferior temporal lobe and a strip on the intraventricular hippocampus in a patient undergoing selective amygdalohippocampectomy. In (f) a spontaneously occurring hippocampal seizure discharge is shown which originates from the anteriorly situated contacts 3 and 4 of the hippocampal strip electrode.

Concluding remark

Advanced non-invasive diagnostic tools to delineate epileptogenic lesions and epilepsy related functional deficits and refined EEG techniques to prove epileptogenicity have resulted in better postsurgical outcome figures and in a larger population of difficult-to-treat patients profiting from surgical therapy. In addition, a considerable proportion of patients undergo epilepsy surgery without invasive presurgical evaluation. Lesions including mesial temporal lobe sclerosis and cortical malformations and dysgenesis can be detected to a high degree of confidence with high resolution MRI (T1, T2, FLAIR, diffusion and perfusion techniques). Detection of deficits and functionality of certain brain areas has profited from PET (18F FDG, Flumazenil), selective inactivation of brain regions using Amytal testing with co-injection of SPECT tracers, fMRI and activation PET using $H_2^{15}O$. For the location and the size of the epileptogenic area, besides the clinical semiology, electrophysiological techniques (EEG and MEG) and ictal SPECT are the main diagnostic techniques. Both 31P- and 1H-MR-spectroscopy as well as MEG are further remarkable developments. Advanced telemetric long-term monitoring systems are available and complemented by improved EEG analysis methods (such as LORETA and

dipole modeling). These modern diagnostic tools improved the presurgical evaluation and present algorithms for the presurgical evaluation of the most common epilepsy constellations.

Epilepsy surgery is playing an increasingly important role. A better understanding of the pathophysiology of those epileptic syndromes, which are amenable to surgery, and refinements in surgical techniques allow a reasonably reliable prognosis prior to the recommendation of surgery based on worldwide collected inclusion and outcome data. Careful and knowledgeable presurgical evaluation of candidates of epilepsy surgery still remains the most important step.

References

1. Wieser HG for the ILAE Commission on Neurosurgery of Epilepsy. ILAE Commission Report. Mesial Temporal Lobe Epilepsy with Hippocampal Sclerosis. *Epilepsia* 2004; 45: 695-714
2. Wieser HG, Müller S, Schiess R et al. The anterior and posterior selective temporal lobe amobarbital tests. Angiographic, clinical, electroencephalographic, PET, SPECT findings and memory performance. *Brain and Cognition* 1997; 33: 71-97
3. Henke K, Treyer V, Weber B et al. Functional neuroimaging predicts individual memory outcome after amygdalohippocampectomy. *NeuroReport*

- 2003; 14: 1197-1202
4. Yasargil MG, Teddy PJ, Roth P. Selective amygdalohippocampectomy: operative anatomy and surgical technique. In: Simon L, Brihaye J, Guidetti B et al. (eds): *Advances and Technical Standards in Neurosurgery*, Vol 12. Vienna: Springer, 1985: 92-123
 5. Yonekawa Y, Leblebicioglu-Könü D, Strommer K, Wieser HG. Selective amygdalohippocampectomy according to Yasargil-Wieser for intractable epilepsy. Operative technique learned from Professor G Yasargil. *Neurosurgeons* 1996; 15: 184-191
 6. Wieser HG, Ortega M, Friedman A, Yonekawa Y. Long-term seizure outcome following amygdalohippocampectomy. *J Neurosurg* 2003; 98: 751-763
 7. Wieser HG, Häne P. Antiepileptic drug treatment before and after selective amygdalohippocampectomy. *Epi Res* 2003; 55: 211-223
 8. Engel J Jr, Van Ness PC, Rasmussen TB, Ojemann LM. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel J Jr (ed): *Surgical Treatment of the Epilepsies*, 2nd ed. New York: Raven Press, 1993: 609-621
 9. Wieser HG, Blume WT, Fish D et al. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery. *Epilepsia* 2001; 42: 282-286
 10. Birri R, Perret E, Wieser HG. Der Einfluss verschiedener Temporallappenoperationen auf das Gedächtnis bei Epileptikern. *Nervenarzt* 1982; 53: 144-149
 11. Nadig T, Wieser HG, Perret E. Learning and memory performance before and after unilateral selective amygdalohippocampectomy. In: Will BE, Schmitt P, Dalrymple-Alford JC (eds): *Brain plasticity, learning, and memory*. New York: Plenum Press, 1985: 397-403
 12. Gonser A, Perret E, Wieser HG. Ist der Hippokampus für Lern- und Gedächtnisprozesse notwendig? *Nervenarzt* 1986; 57: 269-275
 13. Khan N, Wieser HG. Psychosocial outcome of patients with amygdalohippocampectomy. *J Epilepsy* 1992; 5: 128-134
 14. Yonekawa Y, Imhof H-G, Taub E et al. Supracerebellar transtentorial approach to posterior temporomedial structures. – Technical note. *J Neurosurg* 2001; 94: 339-345
 15. Talairach J, Bancaud J, Szikla G et al. Approche nouvelle de la neurochirurgie de l'épilepsie. Méthodologie stéréotaxique et résultats thérapeutiques. Presented at the Congrès Annuel de la Société de Langue Française, Marseille 25-28 Juin 1974
 16. Steiner L, Lindquist C, Adler J et al. Clinical outcome of radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1992; 7: 1-8
 17. Régis J, Peragut JC, Rey M et al. First selective amygdalohippocampic radiosurgery for mesial temporal lobe epilepsy. *Stereotact Funct Neurosurg* 1994; 64: 191-201
 18. Pendl G, Eder H, Schröttner O, Leber KA. Corpus callosotomy with radiosurgery. *Neurosurgery* 1999; 45: 303-307
 19. Wieser HG (ed). *Neue Epilepsiechirurgische Behandlungsverfahren: Gamma-Knife-Behandlung; interstitielle Bestrahlung, LINAC, Protonenbestrahlung und „Magnetenzephalographie“*. Proceedings – Arbeitsgemeinschaft Prächirurgische Diagnostik und operative Epilepsitherapie deutschsprachiger Länder. *Zeitschrift für Epileptologie* 2002; 15: 75-101
 20. Otani N, Bjeljac M, Muroi C et al. Awake surgery for glioma resection in eloquent areas – Zurich's experience and review –. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2005; 45: 501-511
 21. Wieser HG, Yasargil MG. Selective amygdalohippocampectomy as a surgical treatment of mesiobasal limbic epilepsy. *Surg Neurol* 1982; 17: 445-457
 22. Wieser HG, Schindler K. Foramen Ovale and epidural electrodes in the definition of the seizure onset zone. In: *Textbook of Epilepsy Surgery*. Lüders H, Najm I, Bingaman W (eds): Oxfordshire, GB: Taylor & Francis Books Ltd. Abingdon, 2006 (in press)
 23. Régis J, Rey M, Bartolomei F et al. Gamma knife surgery in mesial temporal lobe epilepsy: a prospective multicenter study. *Epilepsia* 2004a; 45: 504-515
 24. Régis J, Hayashi M, Eupierre LP et al. Gamma knife surgery for epilepsy related to hypothalamic hamartomas. *Acta Neurochir* 2004b; 91 (Suppl): 33-50
 25. Régis J, Bartholomei F, Rey M et al. Gamma Knife surgery for epilepsy related to hypothalamic hamartomas: Report of 8 cases. *Neurosurg* 2000; 47: 1343-1352
 26. Schröttner O, Unger F, Eder HG et al. Gamma-Knife radiosurgery of mesiotemporal tumour epilepsy observations and long-term results. *Acta Neurochir* 2002; 84 (Suppl): 49-55

Address for correspondence:

Prof. Dr. med. Heinz Gregor Wieser

Abteilung für Epileptologie und Elektroenzephalographie

Neurologische Klinik

Universitätsspital

CH 8091 Zürich

Tel. 0041 44 255 5530 (or 31)

Fax: 0041 44 255 4429

hgwepi@neurolog.unizh.ch

hgw@usz.ch

Günter Krämer¹, Bernhard Jochen Steinhoff², Martha Feucht³, Margarethe Pfäfflin⁴ und Theodor W. May⁴

¹ Schweizerisches Epilepsie-Zentrum, Zürich

² Epilepsie-Zentrum, Kehl-Kork, Deutschland

³ Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde und Universitätsklinik für Neuropsychiatrie des Kindes- und Jugendalters, Medizinische Universität Wien, Österreich

⁴ Gesellschaft für Epilepsieforschung, Koordinierungszentrum für Studien in der Epileptologie, Bielefeld, Deutschland

Danksagung: Wir danken Frau Petra Gehle und Frau Anne Debrow (Deutsche Gesellschaft für Epileptologie), Frau Christine Adler (Österreichische Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie) sowie Frau Daniela Erb und Frau Claudia Mühlebach (Schweizerische Liga gegen Epilepsie) für die organisatorische Unterstützung und den Herren Dennis Niermeier und Jan Doht (Gesellschaft für Epilepsieforschung) für die Mitarbeit bei der Erfassung und Prüfung der E-Mail-Adressen und bei der statistischen Auswertung. Bei dem Verein zur Erforschung der Epidemiologie der Epilepsie bedanken wir uns für ihre Unterstützung und Beratung. Nicht zuletzt geht unser Dank an die teilnehmenden Kolleginnen und Kollegen.

Die Studiendurchführung und -Auswertung erfolgte mit finanzieller Unterstützung durch einen „unrestricted educational grant“ der Firma GlaxoSmithKline Deutschland.

* Erstabdruck in Aktuelle Neurologie 2006; 33: e-first DOI 10.1055/s-2006-940078

Zusammenfassung

Während der Einsatz von Generika bei kurzfristiger Gabe meist problemlos ist, bestehen bei chronischen Krankheiten mit der Notwendigkeit einer stabilen Einstellung Besonderheiten. Dies gilt erst recht bei einer Epilepsie, deren Einstellung auch unter Zuhilfenahme von Surrogatmarkern wie z.B. des Blutspiegels erfolgt und bei der ein Rezidiv weit reichende Folgen wie z.B. den Verlust der Fahrtauglichkeit hat. Wir führten eine Internet-basierte Befragung der Fachmitglieder der Sektionen der Internationalen Liga gegen Epilepsie in Deutschland, Österreich und der Schweiz sowie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zu Erfahrungen mit Antiepileptika-Generika durch.

Am 1.12.2005 wurden ca. 2800 E-Mails mit einem Begleitschreiben der drei Vorsitzenden und einem „Link“ auf eine eigens eingerichtete Website mit dem Fragebogen versendet. Bis zum Stichtag (31.1.2006) gingen über 600 Antworten ein. 80% der Ärzte verfügten über Erfahrungen mit Generika in der Epilepsitherapie. Etwa die Hälfte berichtete über Probleme, in absteigender Häufigkeit über zusätzliche Telefonkontakte, zusätzliche Praxisbesuche, stationäre Krankenhausaufnahmen, Notarzt- oder Notfallambulanzkontakte, Störungen des Arzt-Patienten-Verhältnisses, Krankenschreibungen oder Verletzungen. Bei etwa der Hälfte der Befragten hatten diese Erfahrungen zu einer Änderung ihres Verschreibungsverhaltens (am häufigsten Vermerke auf dem Rezept) geführt, daneben auch zu intensiverer Beratung und vermehrten Blutspiegelbestimmungen. Die Kriterien der Zulassungsbehörden werden von etwa der Hälfte als unangemessen weit betrachtet. 90% halten es für nicht richtig, dass Apotheker die Möglichkeit haben, ohne Rücksprache mit dem Arzt ein anderes als das verordnete Arzneimittel abzugeben.

Unsere Befragung bestätigt analog zu einer US-amerikanischen Umfrage die Problematik von Generika in der Epilepsitherapie und rechtfertigt Empfehlungen, z.B. bei anfallsfreien Patienten auf einen Wechsel zu verzichten (sei es von Originalpräparat auf Generikum, umgekehrt oder zwischen Generika).

Epileptologie 2006; 23: 152 – 161

Schlüsselwörter: Antiepileptika, Generika, Substitution, Empfehlungen

Experiences with Generic Drugs in Epilepsy Patients. Results of an Internet-based Questionnaire Study in Germany, Austria, and Switzerland

Whereas the use of generic drugs may be without problems in acute disorders, chronic diseases with the need of a stable medication may be different. This is especially true for epilepsies, where treatment with anti-epileptic drugs (AEDs) is guided with surrogate markers like blood levels and where a single seizure recurrence may have severe consequences like loss of the driving license. We performed an internet based questionnaire study in members of the German, Austrian and Swiss sections of the International League Against Epilepsy as well as members of the German Society for Neurology asking for their experience with generic preparations of antiepileptic drugs (G-AEDs).

About 2.800 e-mails were sent together with an accompanying letter signed by the presidents of the three league chapters on December 1, 2005. There was a link to a specially designed website for easy online response. Until January 31, 2006 we received more than 600 responses. About 80% of the physicians had experience with G-AEDs. About half of them reported problems with their usage, in decreasing order additional telephone contacts or visits, hospital admissions, calls for emergency doctors or visits of emergency rooms, disturbances of the physician-patient relationship, sick certificates or injuries. In about half of the physicians these experiences had led to changes in their prescription behaviour (restrictions for substitution), in addition to increased patient counselling and blood level determinations of AEDs. The current criteria for approval of G-AEDs were considered as inappropriate by about 50%, and 90% considered it unacceptable that pharmacists have the possibility of substitution without consultation.

In line with the results of a report from the US our study underlines the potential problems with the use of G-AEDs in antiepileptic therapy and justifies recommendations to avoid switching between different preparations (from branded drugs to generics as well as between generics or from generics to branded drugs) in successfully treated, especially seizure free patients.

Key words: Antiepileptic drugs, generics, substitution, recommendations

Expériences faites avec les génériques sur les patients épileptiques

Si la mise en oeuvre de génériques ne pose généralement aucun problème sur le court terme, les maladies chroniques nécessitant une thérapeutique stable au long cours présentent certaines particularités. Et c'est d'autant plus vrai pour l'épilepsie : le dosage des médicaments s'y fait aussi à l'aide de marqueurs de substitution comme par exemple l'hématologie et toute récurrence peut être lourde de conséquences en entraînant notamment la perte de l'aptitude à conduire. Par le biais de l'internet, nous avons réalisé un sondage auprès des spécialistes membres de sections de la Ligue internationale contre l'épilepsie en Allemagne, Autriche et Suisse, ainsi que de la Société allemande de neurologie pour connaître leurs expériences faites avec les antiépileptiques génériques.

Le 1.12.2005, env. 2800 courriels ont été envoyés qui étaient assortis d'une lettre d'accompagnement des trois présidents et d'un lien renvoyant au site spécialement installé pour le questionnaire. Jusqu'à la date limite de réponse (31.1.2006), plus de 600 retours ont été recensés. 80% des médecins répondants disposaient d'une expérience des génériques dans le traitement de l'épilepsie. Environ la moitié ont fait état de problèmes, par ordre décroissant sous forme de contacts téléphoniques supplémentaires, visites plus nombreuses au cabinet, hospitalisations stationnaires, contacts avec des médecins ou des ambulances d'urgence, perturbations du rapport entre patient et médecin, absences au travail ou blessures. La moitié des sondés environ ont modifié leur comportement de prescription en raison de ces expériences (le plus souvent en mettant une observation sur la prescription), accompagnée d'un travail de consultation plus intense et d'une multiplication des analyses de l'hématologie. Environ 50% des sondés jugent les critères d'admission des autorités beaucoup trop vastes. 90% regrettent que les pharmaciens puissent dispenser un médicament autre que celui prescrit par le médecin sans concerter ce dernier.

Notre sondage confirme la problématique des génériques dans le traitement de l'épilepsie de manière analogue à une enquête du même genre réalisée aux Etats-Unis et justifie des recommandations, par exemple celle de renoncer à changer les médicaments pour les patients sans crises (en passant d'un produit original à un générique ou vice versa, ou d'un générique à un autre).

Mots clés : Antiépileptiques, génériques, substitution, recommandations

Einleitung

Ein Generikum ist ein nach Ablauf der gesetzlichen Schutzfrist mit einem vereinfachten Verfahren zugelassenes und meist unter seiner generischen oder Wirkstoffbezeichnung (die auch mit dem Herstellernamen zusammengesetzt sein kann) auf den Markt gebrachtes Medikament mit dem gleichen Wirkstoff und oft auch der gleichen Dosierung wie das Originalpräparat, aber einem meist günstigeren Preis. Die Diskussion zu Nutzen und Risiken von Generika in der Arzneimitteltherapie wird seit vielen Jahren intensiv und oft kontrovers geführt. Während Befürworter von Generika darauf hinweisen, dass sie ein sinnvolles und erforderliches Mittel zur Begrenzung des Kostenanstiegs im stark wachsenden Gesundheitsmarkt sind, befürchten Gegner negative Auswirkungen auf die Innovationsanstrengungen der forschenden pharmazeutischen Firmen. Von manchen „alten“ Antiepileptika sind die Originalpräparate inzwischen nicht mehr im Handel (z.B. Phenytoin oder Ethosuximid), und bei anderen Wirkstoffen haben manche Generika eine im Vergleich zum Originalpräparat optimierte Pharmakokinetik.

Vor vier Jahren hat eine „Ad hoc“ Kommission der Deutschen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie (seit 2002: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie) vorgeschlagen, „klassische“ Antiepileptika wie Carbamazepin und Valproat nicht in die seinerzeit modifizierte „aut idem“-Regelung einzubeziehen. Dabei wurde unter anderem betont, dass Umstellungen von anfallsfreien Patienten, die bislang mit einem Präparat oberhalb des unteren Preisdrittels behandelt wurden, generell unterbleiben sollten. Um ein Substituieren durch den Apotheker zu verhindern, wurde empfohlen, „aut idem“ durch entsprechendes Ankreuzen auf dem Rezept zu untersagen [1]. Zeitgleich zu diesen Empfehlungen wies die Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft in einer Stellungnahme und Leitlinie zur „aut idem“-Regelung [2] ebenfalls ausdrücklich darauf hin, dass Antiepileptika zu den Arzneimittelgruppen bzw. Darreichungsformen gehören, bei denen eine Substitution kritisch sein kann, und plädierte für eine „Vermeidung von häufigen Präparatewechseln insbesondere bei Indikationen, die eine besonders gute Einstellung der Patienten und eine konstante medikamentöse Therapie erfordern“. Sie sprach sich generell dafür aus, auf eine Substitution zu verzichten, wenn diese „bei dem Patienten Befürchtungen auslösen könnte (z.B. Antiepileptika oder Arzneimittel zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen nach Transplantationen), dass sich sein Krankheitsbild durch den Präparatewechsel verschlechtern könnte“, explizit mit dem Zusatz, dass dabei unerheblich sei, „ob die Ängste rational begründet sind oder nicht“. Erfreulicherweise wurden Antiepileptika in der Folge nicht in die modifizierte „aut idem“-Regelung einbezogen. Aus den letzten Jahren liegen weltweit zahlreiche Publikationen zu Antiepileptika-Generika vor ([3-9]; zur Übersicht siehe [10]).

Vor einem Jahr hat eine „Ad hoc“-Kommission der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) aufgrund der Zulassung von Generika für die ersten beiden der so genannten neuen Antiepileptika (Gabapentin und Lamotrigin) eine Stellungnahme zum Einsatz von Antiepileptika-Generika in der Epilepsitherapie vorgelegt. Darin wurde in Übereinstimmung mit dem früheren Votum dargelegt, dass Generika bei einer Neueinstellung oder ohnehin erforderlichen Umstellung einer antiepileptischen Therapie meist problemlos eingesetzt werden können. Bei bestehender Anfalls- und Nebenwirkungsfreiheit wurde aber erneut von einem unbedachten Wechsel von Originalpräparat zu Generikum, von einem Generikum-Präparat zu einem anderen oder von einem Generikum auf ein Originalpräparat abgeraten. Deswegen wurden sowohl entsprechende Angaben auf dem Rezept (Ankreuzen des „aut idem“-Kästchens oder Angabe bzw. Stempel „keine Substitution“) als auch eine Information der Betroffenen oder ihrer Angehörigen empfohlen. Darüber hinaus wurde darauf hingewiesen, dass die mit dem Wechsel zwischen verschiedenen Fertigarzneimitteln eines Wirkstoffs verbundenen Risiken sowohl aus Sicht des behandelnden Arztes als auch aus Sicht der Betroffenen vertretbar gering sein müssen. Damit sich der Arzt bei auftretenden Problemen keinen Schadensersatzansprüchen aussetzt, müssen Betroffene bei Anfalls- und Nebenwirkungsfreiheit vor einer geplanten Umstellung über das Risiko eines Anfallsrezidivs bzw. von neu auftretenden Nebenwirkungen informiert werden und ihre Zustimmung geben [11].

Primäres Ziel unserer jetzigen Befragung war es, bisherige Erfahrungen von Ärzten in Deutschland, Österreich und der Schweiz mit Generika bei Epilepsiepatienten zu erheben. Die Studie war als explorative Untersuchung angelegt, um auch konkrete Erfahrungen beim Einsatz von Generika bei Epilepsiepatienten bei einer grossen Anzahl von Ärzten zu erfassen. Es wurde nicht der Anspruch erhoben, eine Studie nach strengen epidemiologischen Kriterien durchzuführen.

Methode

Die ärztlichen Mitglieder der drei epileptologischen Fachgesellschaften (Deutsche Gesellschaft für Epileptologie [DGfE], Österreichische Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie [ÖLgE]; Schweizerische Liga gegen Epilepsie [SLgE]) sowie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) wurden per E-Mail angeschrieben. Die entsprechenden Adressen wurden den Mitgliederverzeichnissen der DGN bzw. der Epilepsie-Fachgesellschaften entnommen oder von den Gesellschaften zur Verfügung gestellt. Für die Befragung wurde unter der Adresse www.umfrage.epilepsieforschung.de eine spezielle Website im Internet eingerichtet. Im Namen der drei epileptologischen Fachgesellschaften (DGfE, ÖLgE und SLgE) wurde eine E-Mail verschickt, in der das

Anliegen der Studie erläutert und für eine rege Beteiligung an der Umfrage geworben wurde. Das Schreiben wurde von den jeweiligen Vorsitzenden beziehungsweise Präsidenten unterzeichnet, die auch die drei ersten Autoren der vorliegenden Arbeit sind. Um die Motivation an der Befragung zu erhöhen, wurde als Anreiz eine Verlosung von 100 Epilepsie-Fachbüchern unter allen Einsendern angekündigt, die bis zum Stichtag (31.01.2006) geantwortet hatten. Nach einer Planungs-, Vorbereitungs- und Testphase erfolgte im Dezember 2005 und Januar 2006 die Durchführung der Befragung.

Die Untersuchung lehnte sich an eine Befragung an, die in ähnlicher Form vor wenigen Jahren in den USA durchgeführt wurde [12]. Der Fragebogen (siehe **Tabelle 1**) war so gestaltet, dass wesentliche Angaben bei der Eingabe zwingend erforderlich waren (sonst wurde der Fragebogen nicht akzeptiert). Um Datenmanipulationen bei der Eingabe über das Internet möglichst zu verhindern, wurden verschiedene Kontrollmechanismen wie z.B. das Erfassen der individuellen IP-Nr. (= Nr. des jeweiligen PCs) eingerichtet. Als Ziel wurde eine Rückmeldung von insgesamt etwa 400 Ärzten angestrebt.

Die Datenauswertung erfolgte mit deskriptiven und explorativ-statistischen Verfahren (Chi-Quadrat-Test, Kruskal-Willis-Test und t-Test) differenziert nach Ländern (Deutschland, Österreich, Schweiz), Fachrichtung (Pädiater, Neurologe, Nervenarzt), Mitgliedschaft (DGN, Epilepsieligen), Arbeitsgebiet (Klinik, Praxis, Sonstiges), Grösse der Praxis bzw. Anzahl behandelter Patienten sowie Anteil der Epilepsiepatienten an der Gesamtzahl der Patienten. Ausgeschlossen wurden Datensätze, bei denen erkennbar war, dass die Einsender keine Ärzte waren (obwohl versucht worden war, durch Kontrolle und Vorauswahl der Adressen durch die Geschäftsstellen der Ligen Nicht-Mediziner auszusondern), oder bei denen bereits eine Antwort mit ähnlicher oder identischer E-Mail-Adresse vorlag (in den meisten Fällen wurde eine offensichtlich falsch eingegebene E-Mail-Adresse korrigiert).

Ergebnisse

Insgesamt wurden ca. 2800 E-Mails versandt (nach Ausschluss von doppelten, falschen oder nicht mehr gültigen Adressen). Bis zum Stichtag gingen 606 Rückmeldungen ein (= 21,6% der Angeschriebenen). Zwölf Rückmeldungen wurden aus der Analyse ausgeschlossen, weil bereits eine Antwort mit ähnlicher oder identischer E-Mail-Adresse vorlag (n = 5), der betreffende Arzt im Ruhestand war (n = 4) bzw. keine Epilepsiepatienten behandelte (n = 2), oder weil es sich nicht um einen Arzt handelte (n = 1). Die weitaus meisten Antwortenden (518/606) gaben ihre E-Mail-Adressen an.

Von den 594 in die Auswertung einbezogenen Fragebögen stammten 85,4% von Ärzten aus Deutschland, 5,9% aus Österreich und 8,1% aus der Schweiz (zusätzlich drei Antworten aus Luxemburg und eine aus Belgi-

en). Fast zwei Drittel der Antworten (61,8%) kamen von Neurologen, etwa ein Viertel (23,7%) von (Neuro-)Pädiatern und ein knappes Sechstel (13,1%) von Nervenärzten; einige wenige Ärzte (1,3%) gehörten anderen Fachrichtungen an. Der weitaus grösste Teil der antwortenden (Neuro-)Pädiater war Mitglied in einer Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie, während die meisten der Neurologen bzw. Nervenärzte Mitglied der DGN waren. Mehr als die Hälfte der Antwortenden (53,4%) waren DGN-Mitglieder, ein gutes Drittel (34,4%) Mitglieder der DGfE und jeweils gut 5% (5,7% bzw. 6,6%) Mitglieder der ÖLgE bzw. SLgE.

Der weit überwiegende Anteil der Antworten stammte von in der Klinik tätigen Ärzten (70,9%), neben Praxistätigkeit (26%) waren einige auch anderweitig beschäftigt (3,2%). Zwischen der jeweiligen Fachrichtung und dem Tätigkeitsbereich bestanden insofern erwartungsgemäss Zusammenhänge, als die antwortenden Neurologen eher in der Klinik und die Nervenärzte eher in der Praxis tätig waren (80,1% bzw. 59%). Die Anzahl behandelter Patienten pro Jahr wurde im Mittel mit ca. 1500 angegeben (Median = 1000), wies aber eine erhebliche Variation auf. Der Anteil von Epilepsiepatienten an der Gesamtzahl betreuer Patienten lag bei 31,1 % der Antworten bei bis zu 10%, bei 27,8% zwischen 10 und 20%, bei 17,3% zwischen 20 und 30%, bei 8,9% zwischen 30 und 50% und bei 14,8% über 50%. Die Häufigkeit des Einsatzes von Generika im Allgemeinen und bei Epilepsie ist aus **Abbildung 1** ersichtlich.

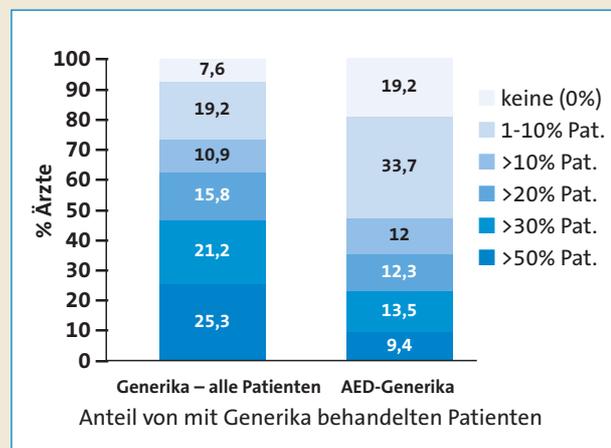


Abbildung 1: Einsatz von Generika im Allgemeinen (links) und bei Epilepsiepatienten (rechts)

Über Probleme beim Umsetzen von einem Originalpräparat auf ein Antiepileptika-Generikum berichtete gut die Hälfte der Ärzte (50,8%). Wiederum etwa die Hälfte von ihnen hatten zwei- bis viermal Probleme erlebt, ein gutes Drittel einmal und nur relativ wenige mehr als fünf- oder sogar mehr als zehnmal. Probleme beim Umsetzen zwischen verschiedenen Generika wurden vergleichsweise seltener berichtet (31,3% bzw. 16,3%; **Abbildung 2**). Bei der Frage zu den beobachteten

Tabelle 1: Fragebogen

1. In welchem Land sind Sie tätig? Deutschland Österreich Schweiz
 anderes Land _____ (optional)
2. Welcher Fachrichtung gehören Sie an? (Neuro)-Pädiater(in)
 Neurologe/in Nervenarzt(in)
 andere Fachrichtung _____ (optional)
3. Wo sind Sie tätig? Klinik Praxis Sonstiges
4. Wie viele Patienten behandeln Sie insgesamt pro Jahr? _____ (geschätzt!)
5. Wie hoch ist der Anteil von Epilepsiepatienten an all Ihren Patienten?
 Keine (0%) 1-10% > 10% > 20% > 30% > 50%
6. Etwa wie viel Prozent Ihrer gesamten Patienten behandeln Sie mit Generika?
 Keine (0%) 1-10% > 10% > 20% > 30% > 50%
7. Etwa wie viel Prozent Ihrer Epilepsiepatienten behandeln Sie mit Antiepileptika-Generika (ausschliesslich oder in Kombination mit Originalpräparaten)?
 Keine (0%) 1-10% > 10% > 20% > 30% > 50%
8. Bei wie vielen Ihrer Patienten haben Sie beim Einsatz von Generika zur Epilepsitherapie im letzten Jahr Anfallsrezidive, vermehrte Nebenwirkungen oder sonstige Probleme gesehen?
a) beim Umsetzen von einem Originalpräparat auf ein Antiepileptika-Generikum
 Nie 1x 2-4x > 5x > 10x
b) beim Umsetzen von einem Antiepileptika-Generikum auf ein anderes Antiepileptika-Generikum
 Nie 1x 2-4x > 5x > 10x
c) beim Umsetzen von einem Antiepileptika-Generikum auf ein Originalpräparat
 Nie 1x 2-4x > 5x > 10x
9. Führten diese Probleme mindestens einmal zu
 zusätzlichen Telefonkontakten
 zusätzlichen Praxisbesuchen
 Notarztkontakten / ambulanter Betreuung in Krankenhaus-Notaufnahmen
 stationären Krankenhausaufnahmen
 Krankschreibungen
 Patientenverletzungen
 einer Störung des Arzt-Patienten-Verhältnisses
 Sonstigem (bitte erläutern): _____
10. Führten diese Probleme zu Änderungen Ihres Verschreibungsverhaltens bzw. Ihrer Kontrollen?
 Nein
 (vermehrter) Ausschluss „aut idem“ bzw. anderen Vermerken auf dem Rezept, um einen Wechsel des Arzneimittels zu verhindern
 (vermehrte) Beratung der Patienten, in der Apotheke auf der Aushändigung des verschriebenen Arzneimittels zu bestehen
 vermehrte Bestimmungen von Blutspiegeln
 Sonstigem (bitte erläutern): _____
11. Halten Sie die Kriterien der Zulassungsbehörden zur Anerkennung einer Bioäquivalenz (80-125% der Bioverfügbarkeit des Referenzpräparates im Gruppenvergleich) für Antiepileptika für angemessen?*
- ja nein, zu weit kann ich nicht beurteilen
12. Finden Sie es richtig, dass Apotheker die Möglichkeit haben, ohne Rücksprache mit Ihnen ein anderes als das von Ihnen verordnete Arzneimittel abzugeben?
 ja nein

13. Klären Sie Ihre Patienten beim Umsetzen über mögliche Risiken (Anfallsrezidiv, vermehrte Nebenwirkungen auf)?

a) beim Umsetzen von einem Originalpräparat auf ein Antiepileptika-Generikum

nie manchmal meistens immer

b) beim Umsetzen von einem Generikum auf ein anderes Antiepileptika-Generikum

nie manchmal meistens immer

c) beim Umsetzen von einem Antiepileptikum-Generikum auf ein Originalpräparat

nie manchmal meistens immer

14. Sind Sie Mitglied der DGN oder deutschen, schweizerischen, österreichischen Liga gegen Epilepsie?

DGN Deutsche Sektion der ILAE

Österreichische Sektion der ILAE Schweizerische Sektion der ILAE

Kommentare und Anmerkungen: _____

Ich möchte an der Verlosung des Fachbuchs "Die Epilepsien" teilnehmen.

Um Sie gegebenenfalls über den Gewinn informieren zu können, benötigen wir Ihre E-Mail-Adresse. Die Verlosung findet unter Ausschluss des Rechtswegs statt.

Ihre E-Mail-Adresse: _____

Wir bitten Sie, den Fragebogen aus wissenschaftlichen Gründen nur einmal abzusenden.

Ihre Angaben und E-Mail-Adressen werden vertraulich behandelt und nicht an Dritte weitergegeben.

* Erläuterungen zum Bioäquivalenzkriterium: Üblicherweise wird die Bioäquivalenz eines Generikums bei gesunden männlichen Freiwilligen nach (1x-)Gabe des Generikums und des Referenzpräparates überprüft. Es wird für jeden Probanden die Fläche unter der Konzentrationskurve (AUC) jeweils nach Gabe des Generikums und nach Gabe des Referenzpräparates berechnet und der Quotient der AUCs Generikum / Referenzpräparat berechnet. Liegt das 90%-Konfidenzintervall für den Mittelwert dieser Quotienten innerhalb des vorgegebenen Akzeptanzbereichs von 80% bis 125%, dann wird Bioäquivalenz angenommen.

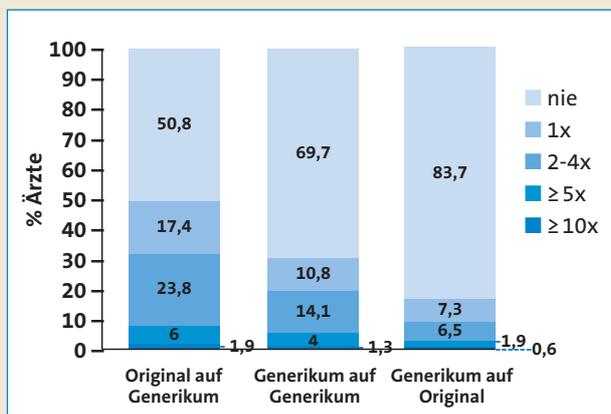


Abbildung 2: Häufigkeit von Problemen beim Umsetzen

Problemen mit Generika wurden nur die 480 antwortenden Ärzte berücksichtigt, die angaben, Antiepileptika-Generika einzusetzen. Die beobachteten Probleme sind mit abnehmender Häufigkeit in **Abbildung 3** dargestellt. „Andere Störungen“ bestanden z.B. im Erlöschen der Fahrerlaubnis mit Verlust des Arbeitsplatzes, in einer Verlängerung eines Krankenhausaufenthaltes, vermehrten Telefonkontakten mit Apotheken oder dem Einholen einer Zweitmeinung.

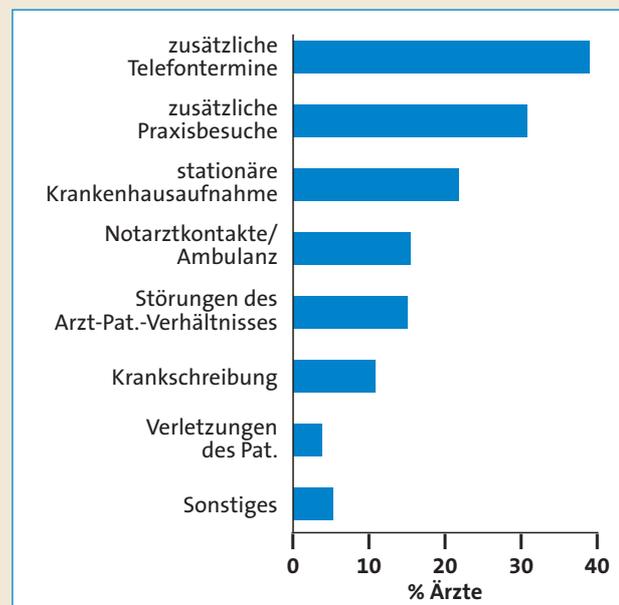


Abbildung 3: Beobachtete Probleme mit AED-Generika

Auch bei der Frage nach Veränderungen des Verschreibungsverhaltens wurden nur die 480 Antworten von Ärzten berücksichtigt, die angegeben hatten, Antie-

pileptika-Generika einzusetzen. Mehr als die Hälfte (51,3%) gaben an, dass sie ihr Verschreibungsverhalten geändert hätten, am häufigsten (23,8%) durch Ausschluss der „aut idem“-Möglichkeit oder andere Vermerke auf Rezept, um einen Wechsel des Arzneimittels zu verhindern. 16% berieten ihre Patienten, in der Apotheke auf Aushändigung des verschriebenen Arzneimittels zu bestehen, und 15,8% führten vermehrte Kontrollen der Serumkonzentration des jeweiligen Antiepileptikums durch. Sonstige Veränderungen (5,2%) bestanden u.a. in einer aktiven Information über die Risiken einer unautorisierten Umstellung auch durch Hausärzte, dem Einsetzen von Präparaten, die genau den Originalpräparaten entsprechen oder auch der Rückkehr zu Originalpräparaten.

Bei der Frage nach der Angemessenheit der Kriterien für Bioäquivalenz von Generika wurden wieder die Angaben aller Ärzte berücksichtigt. Knapp die Hälfte (43,6%) verneinten dies, und knapp ein Drittel (31,7%) gab an, diese Frage nicht beurteilen zu können. Über 90% (92,4%) hielten es nicht für richtig, dass Apotheker ohne Rücksprache mit ihnen ein anderes als das von ihnen verordnete Arzneimittel abgeben. Fast zwei Drittel (61,3%) gaben an, ihre Patienten immer über Risiken beim Umsetzen von einem Originalpräparat auf ein AED-Generikum aufzuklären (19,2% meistens, 12,3% manchmal und nur 7,1% nie). Beim Umsetzen zwischen verschiedenen Generika informierten 57,1% immer, 17,7% meistens, 15,1% manchmal und 10,2% nie. Beim Umsetzen von einem Generikum auf ein Originalpräparat lagen die Zahlen nur geringfügig tiefer (54,4% immer, 17,3% meistens, 15,1% manchmal und 13,2% nie).

Länderspezifische Unterschiede

Eine getrennte Auswertung der Antworten nach den drei Ländern zeigte nur wenige Unterschiede. Der Anteil der Klinikärzte lag in Österreich mit 82,9% über und in der Schweiz mit 64,7% unter dem Durchschnitt; entsprechend war der Anteil niedergelassener Ärzte in der Schweiz mit 35,4% am höchsten und in Österreich mit 17,1% am niedrigsten. Während die Ärzte aus Deutschland zum überwiegenden Teil Mitglied der DGN waren, waren die Ärzte aus der Österreich und Schweiz zum weitaus grössten Teil Mitglieder der entsprechenden Sektion der ILAE. Die Zahl der insgesamt behandelten Patienten war in Deutschland am höchsten (Mittelwert = 1550), lag in Österreich etwa ein Drittel niedriger (1030) und in der Schweiz zwischen diesen Werten (1222). Die Ärzte aus der Schweiz und Österreich hatten einen höheren Anteil von Epilepsiepatienten an ihren Patienten als die Ärzte aus Deutschland ($p = 0,006$), was darauf zurückgeführt werden kann, dass in Deutschland neben den Ligamitgliedern auch Mitglieder der DGN angeschrieben worden waren. Diese Tatsache dürfte neben der Arzneimittelbudgetierung in Deutschland auch erklären, warum die deutschen Ärzte insgesamt überdurchschnittlich Generika einsetzten (27,4

bei über 50% ihrer Patienten, was in Österreich nur bei 14,3% und in der Schweiz nur bei 12,5% der Fall war; $p < 0,001$). Diese Tendenz traf auch für die Behandlung mit AED-Generika zu (10,5% bei über 50% der Patienten in Deutschland gegenüber 6,3% in der Schweiz und 0% in Österreich; $p = 0,01$). Hinsichtlich der Probleme beim Umsetzen von Originalpräparaten auf Generika und umgekehrt unterschieden sich die Erfahrungen der Ärzte aus den drei Ländern nicht wesentlich bzw. nicht signifikant.

Auch bei den durch einen Präparatewechsel bedingten Problemen im Einzelnen gab es teilweise deutliche Unterschiede zwischen den Ländern. In Österreich wurden zum Beispiel zusätzliche Praxisbesuche als häufigste Folge angegeben (51,9% gegenüber nur 31,6% in der Schweiz und 29,5% in Deutschland ($p = 0,05$)). Demgegenüber wurden stationäre Krankenhausaufnahmen in Österreich nie angegeben, während dies in der Schweiz bei 13,2% und in Deutschland sogar bei 23,9% der Fall war ($p = 0,006$). Bei der Frage zu den Veränderungen im Verschreibungsverhalten infolge der beobachteten Probleme wurden in Deutschland am häufigsten der Ausschluss von „aut idem“ bzw. andere Vermerke auf dem Rezept angegeben, um Wechsel des Arzneimittels zu verhindern (35,6%). Dies war in Österreich mit 14,8% und in der Schweiz mit 10,5% deutlich seltener ($p = 0,06$).

Bei der Aufklärung der Patienten über mögliche Risiken beim Umsetzen von einem Originalpräparat auf ein AED-Generikum gaben in Österreich mit 71,9% und in der Schweiz mit 85,4% deutlich mehr Ärzte an, dies immer zu tun, als in Deutschland (58,2%; $p = 0,001$). Ähnlich deutliche Unterschiede zeigten sich bei der Aufklärung beim Umsetzen von einem AED-Generikum auf ein anderes („immer“ 73,3% in Österreich und 73% in der Schweiz gegenüber nur 54,3% in Deutschland; $p = 0,007$) und bei der Aufklärung beim Umsetzen von einem AED-Generikum auf ein Originalpräparat („immer“ 71% in Österreich und 78,9% in der Schweiz gegenüber 51% in Deutschland; $p < 0,001$).

Ergebnisse differenziert nach Mitgliedschaften in Fachgesellschaften

Bei dem Vergleich der Befragungsergebnisse differenziert nach Mitgliedschaften in den verschiedenen Fachgesellschaften zeigte sich, dass in Deutschland von DGfE-Mitgliedern überwiegend (Neuro-)Pädiater geantwortet hatten (53,3% im Vergleich zu 32,7% Neurologen und 13,1% Nervenärzten), während es in Österreich und der Schweiz überwiegend Neurologen waren (63,6 bzw. 63,3%; $p < 0,001$). In allen Ländern war die Mehrheit in Kliniken tätig (zwischen 57,9% in der Schweiz und 81,8% in Österreich). Während sich bei der Anzahl insgesamt behandelter Patienten pro Jahr keine Unterschiede fanden, war dies beim Anteil der Epilepsiepatienten der Fall: er lag bei den Mitgliedern der ÖLgE mit 30,3% am höchsten, gefolgt von den Mitglie-

dern der SLgE (18,4%) und denjenigen der DGfE (12,1%); erwartungsgemäss lag er bei den DGN-Mitgliedern mit 3,9% am niedrigsten ($p < 0,001$). DGN-Mitglieder behandeln einen höheren Anteil ihrer Patienten mit Generika als „Liga-Ärzte“ ($p = 0,01$), was auch bei der Behandlung mit Antiepileptika-Generika der Fall war ($p < 0,001$). Dabei deutete sich an, dass Liga-Ärzte aus Deutschland insgesamt häufiger Generika einsetzen als Liga-Ärzte aus der Schweiz und Österreich. Während sich bei der Häufigkeit von Problemen beim Umsetzen keine signifikanten Unterschiede zeigten, waren bei der Art der beobachteten Probleme in Deutschland bei den DGfE-Mitgliedern zusätzliche Telefonkontakte am häufigsten, in Österreich zusätzliche Praxisbesuche, in der Schweiz war beides gleich häufig der Fall. Bei den Veränderungen des Verschreibungsverhaltens ergaben sich insgesamt keine signifikanten Unterschiede, im Detail betraf dies bei den DGfE-Mitgliedern am häufigsten den Ausschluss von „aut idem“ bzw. anderen Vermerken auf dem Rezept, um einen Wechsel zu verhindern und in einer vermehrten Beratung der Patienten, in der Apotheke auf der Aushändigung des verschriebenen Arzneimittels zu bestehen. Die Kriterien für Bioäquivalenz bei Generika wurden von den SLgE-Mitgliedern am häufigsten als unangemessen beurteilt (63,2%), gefolgt von den DGfE-, ÖLgE-Mitgliedern sowie DGN-Mitgliedern (35,7%; $p = 0,001$). Bei der Aufklärung der Patienten über mögliche Risiken beim Umsetzen war die Rangfolge identisch ($p = 0,001$; **Abbildung 4**).

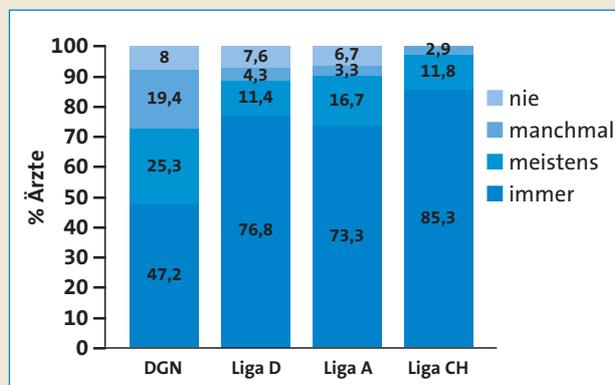


Abbildung 4: Aufklärung über mögliche Risiken mit AED-Generika (beim Umsetzen von Originalpräparat auf Generikum) in Abhängigkeit von der Fachgesellschaft

Ergebnisse differenziert nach Fachrichtung

Die Auswertung nach Facharztqualifikation zeigte, dass Nervenärzte im Durchschnitt mehr Patienten als die (Neuro-)Pädiater und Neurologen behandelten ($p = 0,002$) und die (Neuro-)Pädiater den höchsten Anteil an Epilepsiepatienten hatten. Nervenärzte behandelten einen signifikant höheren Anteil ihrer Patienten mit Generika als (Neuro-)Pädiater oder Neurologen ($p < 0,001$). Dies galt insbesondere auch für Antiepileptika-Generika. (Neuro-)Pädiater behandelten nur einen geringen

Anteil ihrer Patienten mit Generika (**Abbildung 5**). Zusätzliche Praxisbesuche als umstellungsbedingte Probleme wurden von Nervenärzten deutlich häufiger als von Neurologen oder (Neuro-)Pädiatern angegeben (45,7% versus 29,0% und 26,6%; $p < 0,001$). Hingegen wurden Notarztkontakte, Notfallambulanzbesuche oder stationäre Krankenhauseinweisungen am häufigsten von Neurologen angegeben, gefolgt von Nervenärzten und (Neuro-)Pädiatern ($p < 0,001$). (Neuro-)Pädiater gaben an, ihre Patienten beziehungsweise deren Eltern oder Angehörige am intensivsten über die möglichen Risiken beim Umsetzen zu informieren, gefolgt von Nervenärzten und Neurologen ($p < 0,001$).

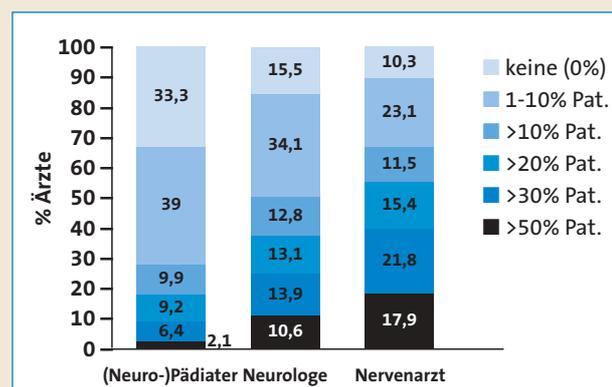


Abbildung 5: Einsatz von AED-Generika in Abhängigkeit von der Fachrichtung

Ergebnisse differenziert nach Tätigkeitsbereich

Die Auswertung nach dem Tätigkeitsbereich der Ärzte (Klinik oder Praxis; 19 Ärzte mit „sonstigen“ Tätigkeitsbereichen wurden nicht berücksichtigt) zeigte erwartungsgemäss, dass die meisten Neurologen in der Klinik tätig waren. Praxisärzte behandelten im Durchschnitt deutlich mehr Patienten pro Jahr als die Klinikärzte, die jedoch einen höheren Anteil an Epilepsiepatienten sahen ($> 50\%$ bei 18,1% in der Klinik versus 4,5% in der Praxis; $p < 0,001$). Ärzte mit einem hohen Anteil von Epilepsiepatienten arbeiteten zumeist in einer Klinik und waren Mitglied der Epilepsieligen. Je höher der Anteil an Epilepsiepatienten, desto geringer die Gesamtzahl der Patienten pro Jahr.

Generika im Allgemeinen werden von niedergelassenen Ärzten sehr viel häufiger eingesetzt als von Klinikärzten (bei $> 50\%$ der Pat. von 48,4 versus 16,6%; $p < 0,001$). Dies gilt auch für Antiepileptika-Generika (**Abbildung 6**; $p < 0,001$). Je niedriger der Anteil an Epilepsiepatienten war, desto höher lag der Anteil der Patienten, der insgesamt mit Generika oder auch mit Antiepileptika-Generika behandelt wurde ($p < 0,001$). Probleme beim Umsetzen werden von Klinik- und niedergelassenen Ärzten gleich häufig beobachtet. Tendenziell zeigte sich, dass Ärzte mit einem höheren Anteil an Epilepsiepatienten häufiger Probleme bei Umstellungen mit Generika beobachtet hatten.

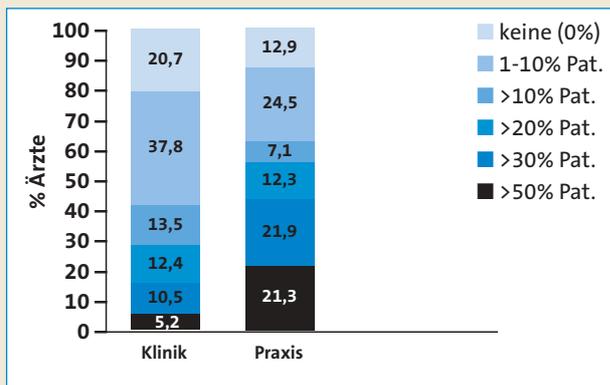


Abbildung 6: Einsatz von AED-Generika in Abhängigkeit vom Tätigkeitsbereich

Diskussion

Die Zulassung eines Generikums erfordert, dass das betreffende Arzneimittel die gleiche Zusammensetzung der Wirkstoffe nach Art und Menge und die gleiche Darreichungsform wie das Referenzarzneimittel aufweist und die Bioäquivalenz durch Bioverfügbarkeitsstudien nachgewiesen wurde. Dabei muss der Gruppenmittelwert innerhalb von 80 - 125 Prozent der pharmakokinetischen Parameter für die Bioverfügbarkeit des Originalpräparates liegen. Bei Antiepileptika-Generika ist zusätzlich zu beachten, dass von manchen „alten“ Wirkstoffen die Originalpräparate inzwischen nicht mehr im Handel sind (z.B. Phenytoin oder Ethosuximid), und bei anderen Wirkstoffen manche Generika eine im Vergleich zum Originalpräparat optimierte Galenik haben. Ausserdem sind manche schon lange auf dem Markt befindliche alternative Handelsformen nicht nur im Verständnis vieler verschreibender Ärzte, sondern z.B. auch der Zulassungsbehörden in der Schweiz keine Generika-Zubereitungen (z.B. die Carbamazepin- und Valproatpräparate der Firma Desitin).

Zu den Auswirkungen der Verwendung von Generika in der Epilepsitherapie gibt es praktisch keine evidenzbasierten Daten, sondern ganz überwiegend nur Fallberichte. Evidenzbasierte Daten sind nur im Rahmen randomisierter Vergleichsstudien zu erheben, die es in aussagekräftiger Form (mit ausreichend vielen Patienten über einen ausreichend langen Beobachtungszeitraum) nicht gibt. Es liegt lediglich eine kleinere randomisierte Doppelblindstudie im Cross-over-Design von Anfang der 90er-Jahre vor, bei der nicht nur die pharmakokinetische, sondern auch therapeutische Bioäquivalenz des nicht retardierten Carbamazepin-Originalpräparates mit einem Generikum verglichen wurde [13]. Die beiden Präparate wurden jeweils über 90 Tage an 40 Epilepsiepatienten verabreicht, von denen die Hälfte anfallsfrei und die andere pharmakotherapierefraktär war. Bei den anfallsfreien Patienten gab es keinen Unterschied, und auch eine Tendenz zu mehr Anfällen in der therapierefraktären Gruppe unter Einnahme des Generikums war statistisch nicht signifikant. Dennoch wurde in der Folge über Probleme mit dem unter-

suchten Generikum berichtet [14]. Die ältere Literatur zu Problemen mit AED-Generika für Carbamazepin und Valproat wurde in dieser Zeitschrift bereits in der Publikation von 2002 zusammengefasst [1]. In neuerer Zeit wurden u.a. aus den USA wieder vermehrt Umstellungsprobleme bei Phenytoin beschrieben [8], aus Afrika auch bei Phenobarbital [15].

Bei der hier vorgelegten Befragung wurden unsere Erwartungen für den Rücklauf deutlich übertroffen. Unsere Antwortrate von über 20% lag weit über den 4,7% der vergleichbaren Studie in den USA [12]. Dabei kann zusätzlich vermutet werden, dass es sich bei den „Non-Respondern“ unserer Befragung möglicherweise mehrheitlich um Ärzte bzw. Mitglieder handelte, die nicht mit der Verschreibung von Generika konfrontiert sind. Auf der anderen Seite ist zu bedenken, dass die Antworten nicht unbedingt als repräsentativ angesehen werden können, weil wahrscheinlich eher geantwortet wurde, wenn man Probleme erlebt hatte als wenn dies nicht der Fall war. Dass so viele Ärzte geantwortet hatten, lag sicherlich auch an der Fachbuchverlosung.

Die Tatsache, dass etwa jeder Zweite angab, mindestens einmal Probleme beim Umsetzen eines AED-Originalpräparates auf ein AED-Generikum beobachtet zu haben, während dies beim Umsetzen von einem AED-Generikum auf ein anderes nur von knapp jedem Dritten und bezüglich des Umsetzens von einem AED-Generikum auf ein Originalpräparat nur von jedem Sechsten angegeben wurde, erklärt sich am ehesten dadurch, dass ein grosser Anteil der Ärzte bisher noch keine nennenswerten Erfahrungen mit dem Umsetzen von einem AED-Generikum auf ein anderes oder ein AED-Originalpräparat hat. Ob die erfreulich hohen Aufklärungsquoten der Realität entsprechen, entzieht sich unserer Kenntnis. Zumindest fällt auch bei diesen Angaben auf, dass das Risiko von Problemen beim Umsetzen von einem Originalpräparat auf ein Generikum höher eingeschätzt wird als umgekehrt oder bei einem Wechsel des Generikums.

Dass in Deutschland ein grosserer Patientenanteil mit Generika und auch mit AED-Generika behandelt wird als in Österreich und der Schweiz, liegt teilweise daran, dass die entsprechenden Ärztegruppen nicht vergleichbar waren. So war der grösste Teil der befragten deutschen Ärzte im Gegensatz zu denjenigen aus Österreich und der Schweiz nicht Mitglied der jeweiligen Sektion der ILAE, sondern der DGN. Darüber hinaus ist zu bedenken, dass Generika in Deutschland im Vergleich zu den beiden Nachbarländern seit Jahren eine weitaus grössere Rolle spielen. Der prozentuale Umsatzanteil von Generika am Pharmamarkt zulasten der gesetzlichen Krankenkassen (= „generikafähiger Markt“) beträgt beispielsweise in Deutschland über zwei Drittel, während Generika in der Schweiz erst in den letzten Jahren und in Österreich rezent eine nennenswerte Rolle spielen.

Die Besorgnis von Fachgesellschaften und Fachleuten gründet sich weniger auf die Tatsache der Gabe von Generika an und für sich als auf die Gefahr eines unkon-

trollierten Wechsels verschiedener Zubereitungen ohne Kenntnis des Facharztes oder ohne ärztliche Kontrolle überhaupt. Dieses Problem wird dadurch verschärft, dass viele Krankenhausapotheken von den Herstellern der Originalpräparate mit Sonderkonditionen versorgt werden, und in den Arzneimittellisten meist nur ein Präparat pro Wirkstoff aufgenommen wird. Gleichzeitig stehen die niedergelassenen Ärzte unter einem erheblichen Druck, möglichst kostengünstig zu verordnen, und Apotheker können nicht alle Generika vorrätig halten. Die unterschiedliche Ordnungspraxis von AED-Generika führt jedenfalls häufiger dazu, dass Patienten, die in der Klinik optimal auf ein AED-Originalpräparat eingestellt wurden, vom niedergelassenen Arzt auf ein AED-Generikum umgestellt werden [16], das dann in der Apotheke je nach Vorrätigkeit gegen ein anderes ausgetauscht wird. Manchmal entsteht diese Situation auch dadurch, dass Patienten das neue Rezept erst „auf den letzten Drücker“ abholen und bei einer Nichtverfügbarkeit des verordneten Präparats in der Apotheke über ein oder zwei Tage komplett ohne Medikation dastünden.

Bei der US-amerikanischen Befragung lagen die Prozentzahlen der berichteten Probleme deutlich höher. Beim Umsetzen von einem Originalpräparat auf ein Generikum wurden von 68% (gegenüber 50,8%) Anfallsrezidive beschrieben und bei 56% vermehrte Nebenwirkungen. Auch in den USA wurden wie in unserer Befragung weniger Probleme beim Umstellen von einem Generikum auf ein anderes berichtet. Bei den Problemen im Einzelnen führten in beiden Befragungen vermehrte Telefonkontakte (71,8% versus 39%), gefolgt von zusätzlichen Praxisbesuchen (63,4% versus 30,8%), Notarzt- oder Notaufnahmekontakten (48,9% versus 21,7%) und Krankenhausaufnahmen (17,6% versus 10,8%). Im Gegensatz dazu wurde ein gestörtes Arzt-Patienten-Verhältnis in den USA nur von 9,5% berichtet, in unserer Befragung jedoch von 15%. Weil man bei Befragungen prinzipiell davon ausgehen kann, dass Antworten weitaus wahrscheinlicher erfolgen, wenn Probleme beobachtet wurden als wenn dies nicht der Fall war, sind diese Unterschiede unseres Erachtens am ehesten darauf zurückzuführen, dass die Antwortrate der US-amerikanischen Befragung sehr viel niedriger war als bei der vorliegenden Untersuchung.

Insgesamt spiegeln unsere Befragungsergebnisse das Ordnungsverhalten von AED-Generika unterschiedlicher Ärzteguppen wider und geben einen Einblick in deren Erfahrungen und die Probleme, die mit Umstellungen auf AED-Generika verbunden sind. Die länderspezifischen Unterschiede sind nur bedingt interpretierbar, weil die entsprechenden Ärzteguppen nicht vergleichbar sind. In Ergänzung zu den Stellungnahmen der Fachgesellschaften könnte in Anbetracht des zunehmenden Kostendruckes in der Praxis eine ergänzende Stellungnahme des Bundesausschusses für Ärzte und Krankenkassen zum Einsatz von Antiepileptika-Generika bei erfolgreich behandelten und insbesondere anfallsfreien Patienten hilfreich sein.

Referenzen

1. Krämer G, Schneble H, Wolf P („Ad hoc“-Kommission der Deutschen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie). Risiken der neuen „aut idem“-Regelung für die Behandlung mit Antiepileptika. *Akt Neurol* 2002; 29: 115-122
2. Blume H, Brauer KG, Dingermann T et al. Gute Substitutionspraxis – GSP. *Dtsch Apoth Ztg* 2002; 142: 1205-1214
3. Richens A. Impact of generic substitution of anticonvulsants on the treatment of epilepsy. *CNS Drugs* 1997; 8: 124-133
4. Mayer T, May TW, Altenmüller DM et al. Clinical problems with generic antiepileptic drugs – Comparison of sustained-release formulations of carbamazepine. *Clin Drug Invest* 1999; 18: 17-26
5. Besag FMC. Is generic prescribing acceptable in epilepsy? *Drug Safety* 2000; 2: 173-182
6. Guberman A, Corman C. Generic substitution for brand name antiepileptic drugs: A survey. *Can J Neurol Sci* 2000; 27: 37-43
7. Wilner AN. Physicians underestimate the frequency of generic carbamazepine substitution: results of a survey and review of the problem. *Epilepsy Behav* 2002; 3: 522-525
8. Burkhardt RT, Leppik IE, Blesi K et al. Lower phenytoin serum levels in persons switched from brand to generic phenytoin. *Neurology* 2004; 63: 1494-1496
9. Haskins LS, Tomaszewski KJ, Crawford P. Patient and physician reactions to generic antiepileptic substitution in the treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005; 7: 98-105
10. Crawford P, Feely M, Guberman A, Krämer G. Are there potential problems with generic substitution of antiepileptic drugs? A review of issues. *Seizure* 2006; 15: 165-176
11. Krämer G, Dennig D, Schmidt D et al. („Ad hoc“-Kommission der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie). Generika in der Epilepsitherapie: Was ist zu beachten? *Akt Neurol* 2005; 32: 275-278
12. Wilner AN. Therapeutic equivalency of generic antiepileptic drugs: results of a survey. *Epilepsy Behav* 2004; 5: 995-998
13. Oles KS, Penry JK, Smith LD et al. Therapeutic bioequivalency study of brand name versus generic carbamazepine. *Neurology* 1992; 42: 1147-1153
14. Gilman JT, Alvarez LA, Duchowny M. Carbamazepine toxicity resulting from generic substitution. *Neurology* 1993; 43: 2696-2697
15. Laroche ML, Traore H, Merle L et al. Quality of phenobarbital solid-dosage forms in the urban community of Nouakchott (Mauritania). *Epilepsia* 2005; 46: 1293-1296
16. Roth-Isigkeit A, Harder S. Die Entlassungsmedikation im Arztbrief – Eine explorative Befragung von Hausärzten/-innen. *Med Klin (München)* 2005; 100: 87-93

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Günter Krämer
Medizinischer Direktor
Schweizerisches Epilepsie-Zentrum
Bleulerstr. 60
CH 8008 Zürich
Tel. 0041 44 387 6302
Fax 0041 44 387 6396
g.kraemer@swissepil.ch

Sibylle - Ried - Preis Ausschreibung 2005 | 2006

Der Sibylle-Ried-Preis wird seit 2001 im deutschsprachigen Raum zum Gedenken an Frau Dr. med. Sibylle Ried (29.8.1956 – 14.6.2000) verliehen.

Frau Ried war eine Pionierin in der Entwicklung von Methoden zur Verbesserung der Behandlung und Beratung und der Zusammenarbeit mit Menschen mit Epilepsie. Der Preis richtet sich an alle in diesem Bereich tätigen Menschen und Gruppen, ausdrücklich auch aus den Bereichen Neuropsychologie, Psychologie, Rehabilitation, Sozialarbeit, Selbsthilfearbeit etc.

Der Preis ist mit € 2'500.-- dotiert und wird alle 2 Jahre vergeben, in der Regel anlässlich der gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizer Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie. Die Preisträger waren 2001 Frau Margarete Pfäfflin und Herr Dr. Theodor W. May (Bethel-Bielefeld), 2003 Herr Klaus Göcke (Berlin), stellvertretend für das Redaktionsteam der Zeitschrift „einfälle“, und 2005 die Herren Dr. med. Hansjörg Schneble und sein Sohn Dr. med. Hans-Martin Schneble für das von ihnen gegen manche Widerstände ins Leben gerufene und mit Geduld und Beharrlichkeit stetig ausgebaute Deutsche Epilepsiemuseum Kork. Das Preisgeld stammt aus den Erträgen einer Zustiftung an die Stiftung Michael, zu der die Firmen Aventis Pharma, Bayer AG, Boehringer-Ingelheim Intern, B.V. Prohema, Desitin Arzneimittel, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Sanofi-Aventis und der Blackwell Wissenschafts-Verlag, die Familie Ried, Frau Anna Ruths, Frau Frauke von Thümen, die Adolf Messer-Stiftung und andere beigetragen haben.

Zur Bewerbung um den Preis können sämtliche Formen von Publikationen, dokumentierte Aktivitäten und Methoden eingereicht werden, deren Ziel eine Verbesserung der Betreuung von Menschen mit Epilepsie und ihrer Lebensbedingungen ist. Eine Beschränkung auf bestimmte Berufsgruppen erfolgt nicht, und es gibt auch keine Altersbeschränkung.

Die Mitglieder des Preisrichter-Kollegiums sind Dr. med. Günter Krämer, Med. Direktor des Schweizerischen Epilepsie-Zentrums in Zürich (Vorsitz), Gisela Schüler, Sozialarbeiterin in Berlin, Rupprecht Thorbecke, Diplom-Soziologe, Epilepsie-Zentrum Bethel in Bielefeld, und (in beratender Funktion) ein Mitglied der Familie von Sibylle Ried (Frankfurt am Main).

Bewerbungen sind bis zum 31.12.2006 in 4-facher Ausfertigung zu richten an:

STIFTUNG MICHAEL
Münzkamp 5
D-22339 Hamburg

Michael-Preis Letzter Aufruf 2005 | 2006

1963 zur Anregung der deutschen Epilepsieforschung erstmals ausgeschrieben, ist der Michael-Preis inzwischen weit über die Grenzen Deutschlands hinaus bekannt geworden.

Der Michael-Preis ist eine der höchst angesehenen internationalen Auszeichnungen für die beste, zum wissenschaftlichen Fortschritt beitragende Arbeit auf dem Gebiet der Epileptologie (Klinik und experimentelle Forschung).

Der mit € 15'000.-- dotierte Michael-Preis wird zweijährlich an jüngere Wissenschaftler (bis 40 Jahre), jeweils auf dem Internationalen Epilepsie-Kongress verliehen. Der Gewinner erhält die Möglichkeit, seine Preisarbeit im Rahmen der so genannten „Michael-Lecture“ einer internationalen Hörerschaft vorzustellen.

Berücksichtigt werden Publikationen oder Manuskripte aus den Jahren 2005/2006 in deutscher oder englischer Sprache. Es können bis zu vier Arbeiten eingereicht werden.

Die Bewerber werden gebeten, diejenige Arbeit zu kennzeichnen, die sie als Preisarbeit ansehen.

Seit 2006 werden der Michael-Preis und das Michael-Forum, ein alle zwei Jahre stattfindendes Treffen, auf dem die Michael-Preisträger über neueste Forschungsergebnisse berichten, von der Firma UCB International gesponsert.

Mitglieder des Preisrichter-Kollegiums:

Collin Binnie, London, Grossbritannien
Uwe Heinemann, Berlin, Deutschland
Solomon Moshe, New York, USA

Die Arbeiten und ein Lebenslauf sind bis zum 30. November 2006 in 3-facher Ausfertigung zu richten an:

STIFTUNG MICHAEL
Münzkamp 5
D-22339 Hamburg

Lebensfreude schenken

Der Legatratgeber der Epilepsie-Liga «Geschenktes Leben» enthält nützliche Informationen über die korrekte Abfassung eines Testaments, über die Tätigkeit der Epilepsie-Liga und über die Situation von Betroffenen in der Gesellschaft. Sie ist sehr ansprechend gestaltet und eignet sich zur Auflage oder zum Weitergeben an Personen, die sich damit befassen, ihre persönlichen Errungenschaften zu ordnen und in sinnvoller Weise weiterzugeben. Als nicht subventionierte Organisation ist die Epilepsie-Liga auf die Unterstützung von Gönnern angewiesen. Wir sind Ihnen sehr dankbar, wenn Sie als Mitglied die Broschüre «Geschenktes Leben» weiterreichen an Menschen, welche sich mit der Thematik befassen möchten und von den nützlichen Tipps profitieren könnten.

Bestellgutschein

- Ich melde mich als **Einzelmitglied** an und bezahle jährlich mindestens 50 Franken. Schicken Sie mir bitte die Mitgliedschaftsunterlagen.
- Wir werden **Kollektivmitglied** und bezahlen mindestens 100 Franken pro Jahr. Bitte senden Sie uns die Mitgliedschaftsunterlagen.
- Ihre Arbeit überzeugt mich. Ich möchte der Liga etwas spenden und bitte um **Einzahlungsschein(e)**.
- Ich wünsche die Zustellung einer Liste Ihres **Informationsmaterials**.
- Bitte schicken Sie mir Ihren Ratgeber für **Legate und Testamente**.
- Ich habe **Fragen** zum Thema Epilepsie. Bitte nehmen Sie Kontakt auf mit mir.
- Ihre **Fachzeitschrift „Epileptologie“** interessiert mich. Bitte senden Sie mir ein Probeexemplar.
- Ich möchte den Newsletter **„Epilepsie“** für Freunde und GönnernInnen erhalten.
- Bitte schicken Sie mir Flyer **„Epilepsie und Autofahren“**.
■ deutsch ■ französisch ■ italienisch





Die aktualisierten Richtlinien zur Fahrtauglichkeit sind als separater Flyer erhältlich. Bitte bestellen Sie mit untenstehender Karte die gewünschte Anzahl und kreuzen Sie die gewünschte Sprache an.

Name	
Beruf Funktion	
Strasse Nr.	
PLZ Ort	
Telefon	
Fax	
eMail	

Absender/in



Bitte diese Seite abtrennen, in einen Umschlag stecken und frankiert senden an:

Schweizerische Liga gegen Epilepsie

Geschäftsstelle
 Seefeldstrasse 84
 Postfach 1084
 CH 8034 Zürich

Ausschreibung – Forschungsförderung

Förderung der wissenschaftlichen Forschung im Bereich der Epilepsie (vorwiegend Starthilfen) durch die Schweizerische Liga gegen Epilepsie (Epilepsie-Liga)

Die Epilepsie-Liga unterstützt wissenschaftliche Projekte im Bereich der Epileptologie im Gesamtbetrag von maximal CHF 20'000.-- pro Jahr. Insbesondere soll die Erforschung von Ursachen und Behandlungen der Epilepsie gefördert werden.

Stipendien für Aus- oder Weiterbildung oder Auslandsaufenthalte werden nicht ausgerichtet. Hingegen können Reise- und Aufenthaltskosten (ohne Salär) für Kurzaufenthalte (maximal einige Wochen) finanziert werden, sofern sie dem Erlernen von Methoden dienen, welche im Rahmen eines unterstützten Projektes in der Schweiz eingesetzt werden.

**Termin für die Einreichung von Gesuchen:
31. März 2007**

Formulare und Wegleitung für Gesuchstellende können angefordert werden bei:

Schweizerische Liga gegen Epilepsie
Seefeldstr. 84 | Postfach 1084
8034 Zürich
Tel. 043 488 67 77
Fax 043 488 67 78
info@epi.ch

Neue online-Diskussionsgruppe

Alle Mitglieder der International League Against Epilepsy haben nun Zugang zu einer online-Diskussionsgruppe über die ILAE-Website. Dieses Angebot soll den Mitgliedern der 96 Chapters weltweit ermöglichen, den Austausch zu pflegen über Themen wie klinische Betreuung, Behandlung und Forschung im Bereich der Epileptologie. Der Zugang zu dieser Diskussionsgruppe lautet:

<http://www.ilae-epilepsy.org/Visitors/Centre/discussion.cfm>

Vorschau Epileptologie 4 | 2006

Importance des canaux ioniques dans les épilepsies et leur transmission génétique
Prof. Daniel Bertrand / Genève

Bedeutung von "Multidrug"-Transportern der Blut-Hirn-Schranke bei therapierefraktärer Temporallappen-Epilepsie

Prof. Karl Frei¹, Dr. Hisashi Kubota², PD Dr. Thomas Langmann³, Prof. Gerd Schmitz², Prof. Heinz-Gregor Wieser¹ und Prof. Yasuhiro Yonekawa¹ / ¹Zürich, ²Japan, ³Regensburg

Spielt die Neurogenese eine Rolle bei der Pathophysiologie der Temporallappen-Epilepsie?
Debora Ledergerber und Prof. Jean-Marc Fritschy / Zürich

GABA_A Receptors in Human Temporal Lobe Epilepsy
Dr. Fabienne Loup / Zürich

Functional Imaging in Different Epileptic Syndromes
Prof. Christoph M. Michel, Dr. Mary Kurian, Dr. Laurent Spinelli and Prof. Margitta Seeck / Geneva

Ausschreibung – Promotionspreis

Die Schweizerische Liga gegen Epilepsie (Epilepsie-Liga) vergibt jährlich einen Preis in Höhe von CHF 2'500

für die beste Dissertation auf dem Gebiet der Epileptologie. Bewerbungen sind aus allen Fachbereichen und Berufsgruppen möglich und erwünscht, sowohl aus Grundlagen- als auch klinischen Fächern. Eine Altersbeschränkung erfolgt nicht.

Das Preisrichterkollegium setzt sich aus drei Vorstandsmitgliedern der Epilepsie-Liga zusammen, das bei Bedarf zusätzlich externe Gutachter hinzuziehen kann. Es trifft seine Entscheidung in geheimer Wahl.

Bewerbungen sind **bis zum 31.12.2006** an die Geschäftsstelle der Epilepsie-Liga (Seefeldstr. 84, Postfach 1084, 8034 Zürich) einzureichen und müssen beinhalten:

- drei Exemplare der abgeschlossenen und beim Dekanat eingereichten Dissertation,
- drei Exemplare einer Stellungnahme des Doktorvaters (dabei kann es sich auch um das entsprechende Gutachten für die Dissertation handeln).

Die Preisverleihung erfolgt 2007 anlässlich der Jahrestagung oder Mitgliederversammlung der Epilepsie-Liga.

Herzliche Gratulation

Anlässlich der Mitgliederversammlung der Epilepsie-Liga vom 11. Mai 2006 in Tschugg wurden fünf Spezialisten zu korrespondierenden Mitgliedern ernannt. Sie alle haben herausragende Errungenschaften auf dem Gebiet der Epileptologie vorzuweisen.

Professor Frederick Andermann war der erste Vizepräsident der International League Against Epilepsy. Er ist zurzeit Professor am Department of Neurology and Neurosurgery sowie am Department of Pediatrics der McGill University. Nach der Ausbildungszeit in Montreal war er unter anderem Direktor der Epilepsieklinik, Montreal Neurological Institute and Royal Victoria Hospital, Ehrenkonsiliarius am The Children's Hospital of Eastern Ontario und am Bellechasse Hospital und Chairman des Immigration Medical Review Board, Immigration Medical Services Branch, Department of National Health and Welfare. Der Präsident der Canadian Neurological Society und der Canadian League Against Epilepsy war in der Redaktionskommission diverser Zeitschriften.

Professor Pierre Genton war von 2004 bis 2005 Präsident der Französischen Sektion der International League Against Epilepsy und ist bis heute Mitglied der ILAE-Kommission für Definitionen. In Berlin geboren, führte sein beruflicher Weg über Nancy und Marseille nach Bielefeld, dann zu Professor Weitzmann ins Montefiore Hospital in New York. Als Mitglied zahlreicher Fachgremien verfasste Pierre Genton mehr als 900 Publikationen, darunter einige Bücher. 1989 bis 2001 wirkte er als neurophysiologischer Konsiliarius im La Timone Universitätsspital von Marseille, stellte seine wissenschaftliche Erfahrung der Fondazione Stella Maris in Pisa zur Verfügung und übernahm 1993-1999 das Amt des Präsidenten der Medizinischen Kommission im Centre Saint Paul in Marseille.

Professor Shunsuke Ohtahara studierte in Okayama, Japan, Medizin, wo er sein ganzes Berufsleben als Neuropädiater verbrachte. 1979 bis 1995 war er Direktor der Klinik für Kinderneurologie am Universitätsspital Okayama, von 1995 bis 2003 amtierte er als Professor für Pädiatrie und Kinderneurologie, Kibi International University Health Sciences School. Shunsuke Ohtahara ist Ambassador für Epilepsie von ILAE und IBE, er wurde verschiedentlich für seine Arbeit ausgezeichnet, zum Beispiel durch den Taro Kumar Award der Japan Epilepsy Association, durch den Hans Berger Award und den Fritz Dreifuss Award der Epilepsy Foundation of America, auch erhielt er den Life-long Achievement on Epilepsy Research Award der Japan Epilepsy Research Foundation.

Professor Josemir W. Sander schloss sein Medizinstudium in Brasilien ab und wechselte für seinen PhD an die Universität in London. Der Mitbegründer des Scientific Advisory Committee, British Neurological Surveillance Unit (BNSU), Association of British Neurologist, London, setzt sich auch als Direktor des World Health Organisation Collaborative Centre for Research and Training in Neurosciences, als Professor für Neurologie und klinische Epilepsie am University College in London und dem Chalfont Centre for Epilepsy unermüdlich auf dem Gebiet der Epileptologie ein. So ist er massgeblich beteiligt an der WHO-Kampagne „Global Campaign Against Epilepsy“, wo er als wissenschaftlicher Leiter von Demonstrationsprojekten wirkt.

Professor Simon David Shorvon arbeitet heute als klinischer Neurologe im Institute of Neurology, University College London (UCL), ausserdem als Konsiliarius am National Hospital for Neurology and Neurosurgery (Queen Square London) und ist klinischer Vizedekan am Institute of Neurology, UCL. Seine Ausbildung durchlief das ILAE-Vorstandmitglied, früher auch ILAE-Vizepräsident, am Trinity College Cambridge und an der St Thomas Hospital Medical School. Simon David Shorvon ist Herausgeber des „Epigraphs“ und Chefredaktor der Zeitschrift „Epilepsia“. 1983 bis 1998 war er medizinischer Direktor der National Society for Epilepsy of UK. Simon David Shorvon ist Verfasser zahlreicher Publikationen, darunter das Handbook of Treatment of Epilepsy, Blackwell Publishing 2005.

Dear Madam/Sir,

With interest I read the information of Isolde Werner et al. [1] about their findings as regards the relationship between antiepileptic therapy and a dropped head syndrome in long-term care patients with chronic epilepsy and mental retardation. Three of their patients also used phenytoin. I was surprised that in their epilepsy centre in Tschugg Bethesda the authors did not find data from the pre-valproate era showing the same phenomenon in particular in patients with long term phenytoin treatment.

In the late nineteen-sixties Kruse [2] drew attention to the fact that one of the side-effects of chronic antiepileptic therapy was decalcification.

In talks about side-effects of those pre-valproate findings of dropped head syndrome I used a slide from a paper of Kruse showing decalcification (**figure 1**) and a slide that I obtained from John Laidlaw, former medical director of the Chalfont Centre for Epilepsy in the UK (**figure 2**).

Sincerely yours,
Harry Meinardi



Figure 1: Decalcification
Phenytoin toxicity



Figure 2: Gibbus Phenytoin
toxicity

1. Isolde Werner et al. dropped head syndrome in long-term care patients with chronic epilepsy and mental retardation – Relationship to antiepileptic treatment. *Epileptologie* 2006; 23: 102-103
2. Kruse, R. Osteopathien bei antiepileptischer Langzeittherapie. *Monatsschrift Kinderheilk* 1968; 116: 378

Reply

I. Werner, K. Meyer, S. Brüchert and S. Bohlhalter

We thank Prof. Meinardi for the interest in our article on dropped head syndrome in long-term care patients with chronic epilepsy and mental retardation. His comment raises the important issue of phenytoin-induced osteopenia as a cause of gibbus formation. However, none of our cases had fixed osseous deformity of the cervical spine. We actually excluded two patients for further evaluation since they had radiological documented osteopenia with fixed deformity of thoraco-cervical spine which was likely related to phenytoin toxicity (**see figure below**). The cases presented in our report had an abnormal anterior flexion of the neck that emerged and augmented while standing or walking, but abated in the supine position, pointing to a mild neck extensor weakness. Their CTs of the spine showed no evidence of decalcification, except in case 2. Head drop in chronic epilepsy and mental retardation may not represent a homogenous entity and we can not rule out that phenytoin plays a role in some of our patients, but osteopathy was unlikely the mechanism. In our case series dropped head syndrome was most prominent in patients taking valproate. Further evaluation is necessary to clarify a causal relationship of valproate with this potentially reversible disorder.



2006

5.10.2006 | Zürich, Museum für Gestaltung
Veranstaltung zum Tag der Epilepsie
Information: Geschäftsstelle der Epilepsie-Liga,
Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich,
Tel. 0041 / 43 / 4886777, Fax 0041 / 43 / 4886778,
e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

26.10.2006 | Neuchâtel
Soirée de formation continue de la Ligue Suisse contre l'Epilepsie en collaboration avec l'Hôpital Pourtalès
Information: Secrétariat général, Ligue contre l'Epilepsie, Seefeldstrasse 84, Case postale 1084, 8034 Zurich,
Tél. 0041 / 43 / 4886777, Fax 0041 / 43 / 4886778,
e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

4.11.2006 | Zürich
Patiententag
Information: Geschäftsstelle der Epilepsie-Liga,
Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich,
Tel. 0041 / 43 / 4886777, Fax 0041 / 43 / 4886778,
e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

8.-11.10.2006 | Chicago, Illinois, USA
131st Annual Meeting of the American Neurological Association
Information: American Neurological Association,
58421 Cedar Lake Road, Suite 204, Minneapolis,
MN 55416, USA,
Tel. 001 / 952 / 5456284, Fax 001 / 952 / 5456073,
e-mail: lorijanderson@msn.com, www.aneuroa.org

19.-21.10.2006 | Interlaken
177. Jahrestagung der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft (SNG)
Information: IMK Institut für Medizin und Kommunikation, Münsterberg 1, 4001 Basel,
Tel. 0041 / 61 / 2713551, Fax 0041 / 61 / 2713338,
e-mail: mail@imk.ch, www.imk.ch

30.11.-5.12.2006 | San Diego, Kalifornien, USA
60th Annual Meeting of the American Epilepsy Society (AES) and Canadian League Against Epilepsy
Information: Karan Murray, American Epilepsy Society,
638 Prospect Avenue, Hartford, CT 061195-4240, USA,
Tel. 001 / 860 / 5867505, Fax 001 / 860 / 5867550,
e-mail: info@aesnet.org, www.aesnet.org

2007

11.1.2007 | Lugano, Ospedale Civico
Manifestazione specialistica della Lega contro l'Epilessia
Informazione: Lega contro l'Epilessia, Seefeldstrasse 84,
Casella postale 1084, 8034 Zurigo,
Tel. 0041 / 43 / 4886777, Fax 0041 / 43 / 4886778,
e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

13.-20.1.2007 | Kitzbühel/Tirol, Österreich
46. Fachtagung für Neurophysiologie und angrenzende Gebiete
Information: Prof. Dr. Klaus Lowitzsch, Bergstrasse 16,
69120 Heidelberg, Deutschland,
e-mail: sek-lowitzsch@vype.de

29.-31.3.2007 | Prag, Tschechische Republik
First International Congress on Epilepsy, Mind & Brain
Information: Global Congress Organizers & Management Services, 17 Rue de Cendrier, PO Box 1726,
1211 Geneva,
Tel. 0041 / 22 / 9080488, Fax 0041 / 22 / 7322850,
e-mail: epilepsy@kenes.com, www.kenes.com/epilepsy

28.4.-5.5.2007 | Boston, Massachusetts, USA
59th American Academy of Neurology (AAN) Annual Meeting
Information: AAN Member Services, 1080 Montreal Avenue, St. Paul, MN 55116-2325, USA,
Tel. 001 / 651 / 6951940, Fax 001 / 651 / 6952791,
e-mail: memberservice@aan.com, www.aan.com oder
<http://am.aan.com/>

16.-19.5.2007 | Basel
Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Sektionen der Internationalen Liga gegen Epilepsie
Information: AKM Congress Service GmbH,
Hauptstrasse 18, 79576 Weil am Rhein, Deutschland,
Tel. 0049 / 7621 / 9833-0, Fax 0049 / 7621 / 78714,
e-mail: info@akmcongress.com,
www.akmcongress.com/epilepsie2007

31.5.-2.6.2007 | Lugano
Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie (SGKN/SSNC)
Information: IMK Institut für Medizin und Kommunikation AG, Münsterberg 1, 4001 Basel,
Tel. 0041 / 61 / 2713551, Fax 0041 / 61 / 2713338,
e-mail: mail@imk.ch, www.imk.ch

24.-26.6.2007 | Toledo, Ohio, USA

Epileptology: Comprehensive Review and Practical Exercises

Information: Pierrette Sahlani,
Tel. 001 / 216 / 4445178, Fax 001 / 216 / 4440230,
e-mail: sahlalp@ccf.org,
www.clevelandclinic.org/neuroscience/professionals/cme

27.-30.6.2007 | Cleveland, Ohio, USA

The 17th International Epilepsy Symposium: Epilepsy Surgery Techniques and Dissection Exercises

Information: Pierrette Sahlani,
Tel. 001 / 216 / 4445178, Fax 001 / 216 / 4440230,
e-mail: sahlalp@ccf.org,
www.clevelandclinic.org/neuroscience/professionals/cme

25.-28.8.2007 | Brüssel, Belgien

11th Congress of the European Federation of Neurological Societies (EFNS)

Information: Kenes International, 17 Rue du Cendrier,
PO Box 1726, 1211 Geneva 1, Switzerland,
Tel. 0041 / 22 / 9080488, Fax 0041 / 22 / 7322850,
e-mail: efns2007@kenes.com,
www.kenes.com/efns2007

12.-15.9.2007 | Berlin, Deutschland

80. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) mit Fortbildungsakademie

Information: AKM Congress Service GmbH, Obere Schanzstr. 18, 79576 Weil am Rhein,
Tel. 0049 / 7621 / 98333-0, Fax 0049 / 7621 / 78714,
e-mail: akmweil@akmcongress.com,
www.cme-akm.de

27.9.2007 | Montreux

Manifestation de formation de la Ligue Suisse contre l'Epilepsie

Information: Secrétariat général, Ligue contre l'Epilepsie, Seefeldstrasse 84, Case postale 1084, 8034 Zurich,
Tél. 0041 / 43 / 4886777, Fax 0041 / 43 / 4886778,
e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

15.11.2007 | Basel

Fachveranstaltung der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie

Information: Geschäftsstelle, Epilepsie-Liga, Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich,
Tel. 0041 / 43 / 4886777, Fax 0041 / 43 / 4886778,
e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

30.11.-4.12.2007 | Philadelphia, Pennsylvania, USA

61th Annual Meeting of the American Epilepsy Society (AES)

Information: Karan Murray, American Epilepsy Society,
638 Prospect Avenue, Hartford, CT 06195-4240, USA,
Tel. 001 / 860 / 5867505, Fax 001 / 860 / 5867550,
e-mail: info@aesnet.org, www.aesnet.org

2008

5.-12.4.2008 | Chicago, Illinois, USA

60th Annual Meeting of the American Academy of Neurology

Information: American Academy of Neurology, 1080 Montreal Avenue, St. Paul, MN 55116, USA,
Tel. 001 / 651 / 6952717, Fax 001 / 651 / 6952791,
e-mail: memberservice@aan.com, www.aan.com

23.-26.8.2008 | Madrid, Spanien

12th Congress of the European Federation of Neurological Societies (EFNS)

Information: Kenes International, 17 Rue du Cendrier,
PO Box 1726, 1211 Geneva
Tel. 0041 / 22 / 9080488, Fax 0041 / 22 / 7322850,
e-mail: efns2008@kenes.com,
www.kenes.com/efns2008

15.-20.9.2008 | Hamburg, Deutschland

81. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) mit Fortbildungsakademie

Information: AKM Congress Service GmbH, Obere Schanzstr. 18, 79576 Weil am Rhein,
Tel. 0049 / 7621 / 98333-0, Fax 0049 / 7621 / 78714,
e-mail: akmweil@akmcongress.com,
www.cme-akm.de

5.-9.12.2008 | Seattle, Washington, USA

62th Annual Meeting of the American Epilepsy Society (AES)

Information: Karan Murray, American Epilepsy Society,
638 Prospect Avenue, Hartford, CT 06195-4240, USA,
Tel. 001 / 860 / 5867505, Fax 001 / 860 / 5867550,
e-mail: info@aesnet.org, www.aesnet.org

2009

Fall 2009 | Florenz, Italien

13th Congress of the European Federation of Neurological Societies (EFNS)

Information: headoffice@efns.org,
www.efns.org/efns2009

21.-26.9.2009 | Düsseldorf, Deutschland

82. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) mit Fortbildungsakademie

Information: AKM Congress Service GmbH, Obere Schanzstr. 18, 79576 Weil am Rhein,
Tel. 0049 / 7621 / 98333-0, Fax 0049 / 7621 / 78714,
e-mail: akmweil@akmcongress.com,
www.cme-akm.de

4.-8.12.2009 | Boston, Massachusetts, USA

63th Annual Meeting of the American Epilepsy Society (AES)

Information: Karan Murray, American Epilepsy Society,
638 Prospect Avenue, Hartford, CT 06195-4240, USA,
Tel. 001 / 860 / 5867505, Fax 001 / 860 / 5867550,
e-mail: info@aesnet.org, www.aesnet.org

Meldungen von Veranstaltungen:

Bitte spätestens vier Monate im Voraus
an die Redaktion.



Impressum

Herausgeber | Administration | Schlussredaktion

Schweizerische Liga gegen Epilepsie
Margret Becker, lic. phil. I
Seefeldstrasse 84, Postfach 1084,
8034 CH-Zürich
Tel. 0041 43 488 67 79
Fax 0041 43 488 67 78
becker@epi.ch

Konzeption | Gestaltung | Reinzeichnung

Birgit Depping, Mediendesign
Schäferkampsallee 39, 20357 Hamburg
bd@screenblue.de, www.screenblue.de

Belichtung | Druck

J.C.C. Bruns Betriebs GmbH
D-32423 Minden, www.jccbruns.de

Auflage

2.000 Exemplare

Versand

Eingliederungs- und Dauerwerkstätte
des Schweiz. Epilepsie-Zentrums
Bleulerstrasse 72, 8008 Zürich