

# I Typische Konstellationen



# 1 Die klassische Indikation: Temporallappenepilepsie

*Christian G. Bien*

## Fallbeispiel 1.1

Die 50-jährige rechtshändige Beamtin stellte sich zur prächirurgischen Epilepsiediagnostik vor. Sie litt seit dem Alter von 22 Jahren an einer pharmakaresistenten fokalen Epilepsie. Sie hatte Carbamazepin, Oxcarbazepin, Levetiracetam und Lacosamid in ausreichenden Dosen ohne Kontrolle der Anfälle eingenommen. Außer einer Thyreoidektomie keine Auffälligkeiten in der Vorgeschichte. Bei Aufnahme nahm sie 400 mg Lacosamid (5,7 µg/ml) und 4.000 mg Levetiracetam (38,9 µg/ml) pro Tag ein. Die Patientin war ein Jahr zuvor bereits in einem anderen Epilepsiezentrum untersucht worden, wo man ihr einen rechtstemporalen Eingriff angeboten hatte. Sie hatte sich aber aufgrund diffuser Ängste vor einer Operation nicht für den Eingriff entscheiden können.

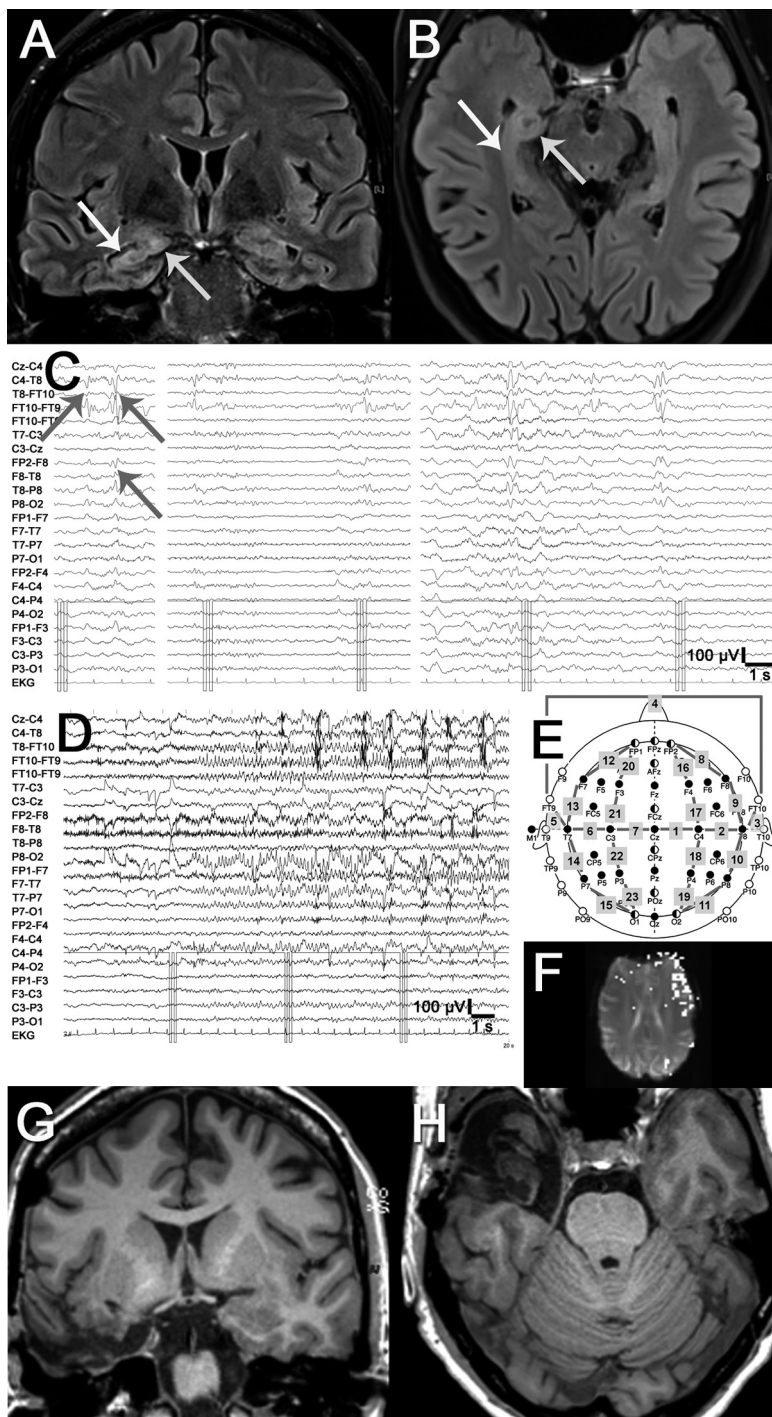
Sie und ihr Partner beschrieben die Anfälle wie folgt:

Typ 1: Aufsteigende Übelkeit aus dem Magen. Seit Monaten nicht mehr aufgetreten.

Typ 2: Fehlende Reagibilität, ungeformte Vokalisation (Wimmern oder Summen), Fortführung der vorherigen Tätigkeit, orale und manuelle Automatismen, Dauer: 30 Sekunden bis zwei Minuten (früher 15–30 Sekunden). Reorientierung ca. eine Minute und anterograde Amnesie für die Zeit von 2–3 Minuten vor dem Anfall. Es wurde deutlich, dass die Patientin, v. a. in letzter Zeit durch Fehlen der Aura, durch eine länger werdende Anfallsdauer und Reorientierungsphase sowie durch Fortführung der Tätigkeiten bzw. unkontrollierte Handlungen sich selbst gefährdete. Anfallsfrequenz: in Clustern, 3–4 pro Tag mit Pausen bis 14 Tage. Laut schriftlicher Dokumentation traten in den letzten drei Monaten 12–17 dieser psychomotorischen Anfälle pro Monat auf. Keine nächtlichen Anfälle. Kein Übergang in bilateral tonisch-klonischen Anfall. Die Hirn-MRT zeigte eine rechtsseitige mediotemporale Läsion, mutmaßlich eine Kombination aus einer Hippokampusklerose und einem gutartigen Tumor (► Abb. 1.1A, B). Das interiktale EEG zeigte häufige rechts temporomediale/-anteriore Spikes (► Abb. 1.1C). Es wurden fünf habituelle Anfälle des Typen 2 (psychomotorische Anfälle) mittels Video-EEG registriert: Hier zeigte sich zeitweise eine erhaltene Reagibilität während der Automatismen. Das EEG-Anfallsmuster begann rechts temporomedial/-anterior (► Abb. 1.1D). Die Patientin war nach Kriterien der funktionellen Magnetresonanztomografie für Sprache linksdominant (► Abb. 1.1E). Es

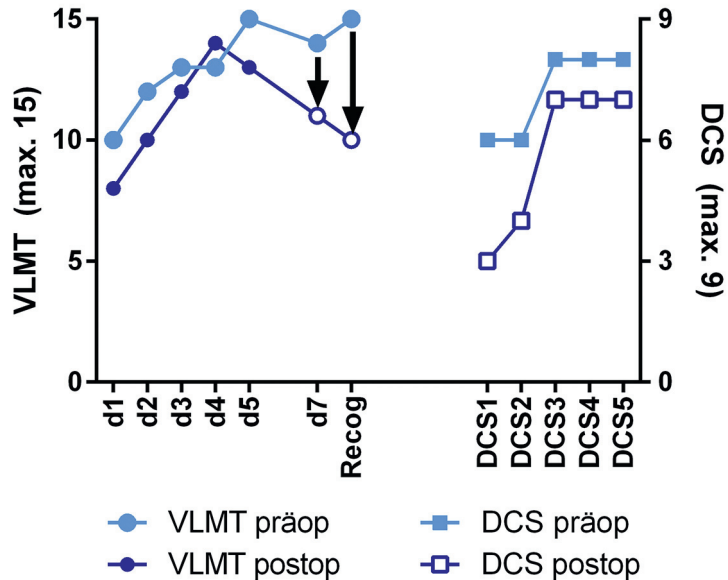
erfolgte eine anteromediale Temporallappenteilresektion rechts (► Abb. 1.1F, G). Histologie: Hippokampusklerose Typ I nach der Internationalen Liga gegen Epilepsie und nicht näher klassifizierbarer niedriggradiger neuroepithelialer Tumor (Neuropathologische Diagnostik: Prof. Dr. Ingmar Blümcke, Erlangen). Nach Entlassung aus dem stationären Aufenthalt zehn Tage nach dem Eingriff nahm die Patientin eine vierwöchige Anschlussheilbehandlung in der hiesigen Epilepsie-Rehabilitationsklinik wahr. Hier wurde u. a. eine postoperative Anpassungsstörung bearbeitet. Beim 6-Monats-Follow-up war die Patientin durchgehend anfallsfrei (hier schon auf einer Monotherapie, Levetiracetam 4.000 mg/d; 33,1 µg/ml), ebenso beim letzten verfügbaren Follow-up zwei Jahre nach der Operation (unter Levetiracetam 1.000 mg/d; 8,0 µg/ml). Damit klassifizierten wir das Operationsergebnis mit IA nach Engel. Es bestand kein neues neurologisches Defizit, auch keine Quadrantenanopsie, über die präoperativ ausdrücklich als OP-Risiko aufgeklärt worden war. Psychiatrischerseits wurde eine leichte depressive Episode diagnostiziert. Wir empfahlen angesichts der zweijährigen Anfallsfreiheit und der wunschgemäßen Resektion die schrittweise vollständige Abdosierung des Levetiracetam. Wegen der Depression wurde eine Psychotherapie empfohlen.

Präoperativ waren ihre verbalen und figuralen Gedächtnisleistungen vor dem Hintergrund regelrechter exekutiver und attentionaler Leistungen normal (► Abb. 1.2). Im Verbalen Lern- und Aufmerksamkeitstest (VLMT) lernte sie in den fünf ersten Lerndurchgängen zuletzt 15/15 Wörtern. Nach Interferenz konnte sie 14 Wörter korrekt reproduzieren; sie erkannte 15/15 korrekt aus einer Auswahlliste wieder, ohne neue Wörter fälschlicherweise als schon bekannt zu bezeichnen. Im Diagnostikum für Cerebralschädigung (DCS), bei dem man neun abstrakte Muster mit Stäbchen aus dem Gedächtnis nachlegen muss, erbrachte sie über die geforderten fünf Durchgänge ebenfalls eine durchschnittliche Leistung. Zwei Jahre postoperativ waren ihre Leistungen in beiden Tests schlechter als präoperativ. Im VLMT war die Lernleistung (Durchgänge 1–5) noch normgerecht, und die Verschlechterung lag unterhalb der Grenze einer signifikanten Änderung, bestimmt nach dem Reliable Change Index gemäß den Testnormen des VLMT (Helmstaedter et al. 2001). Allerdings waren der freie Abruf (Durchgang 7) und die Rekognitionsleistung signifikant verschlechtert, lagen aber im noch durchschnittlichen Bereich. Die Leistung im DCS war postoperativ noch durchschnittlich, die Verschlechterung war aber nicht signifikant (Weidlich und Lamberti 2001). In der Selbstwahrnehmung der Patientin war ihre Gedächtnisleistung unverändert.



**Abb. 1.1:** Prächirurgische Diagnostik bei der Patientin des Fallbeispiels 1.1. (A) koronare Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery-Magnetresonanztomografie (FLAIR-MRT); weißer/ linker Pfeil: verkleinerter und signalangehober Hippokampus, also Hippokampussklerose; rechter/grauer Pfeil: mutmaßlich niedriggradiger Tumor. (B) axiale FLAIR-MRT, Pfeilbedeutung wie in A. (C) Ausschnitte aus dem interiktalen EEG, sphenoidaler Ring mit doppelten Längsreihen (siehe E). Die Pfeile weisen auf die Phasenumkehr der Spikes rechts temporomedial/anterior. (D) Intraoperatives EEG, Verschaltung wie in C. Der Anfall beginnt dort, wo auch die Spikes generiert wurden. (E) Verschaltung der EEG in C und D. Die Elektrodenpositionen sind nach den Vorgaben der American Electroencephalographic Society benannt, was eine Folge der früheren engen Bindung der prächirurgischen Station im Epilepsie-Zentrum Mara an die Cleveland Clinic, USA, ist. (F) Funktionelle Sprach-MRT, die eine Linksdominanz der Patientin ausweist (Mehrdurchblutung im Broca-Areal bei stiller Bildung von Wörtern im Vergleich zu einer Ruhebedingung, ▶ Kap. 6.3). (G, H) Koronare und axiale T1-MRT nach anteromedialer Temporallappenresektion.

**Abb. 1.2:** Gedächtnisleistung der Patientin des Fallbeispiel 1.1 prä- und postoperativ. Links: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest: »d1–d7« bezeichnen die Lerndurchgänge (d1–d5) und den verzögerten freien Abruf (d7); Recog bezeichnet die Wiedererkennungslleistung. Postoperativ sind die Leistungen bei d7 und Recog »noch durchschnittlich« (offene Symbole) und signifikant schlechter als präoperativ. Rechts: Figuralgedächtnistest Diagnostikum für Cerebralschädigung. Die postoperative Performanz war »noch durchschnittlich« (offene Symbole), aber nicht signifikant verschlechtert.



### Das Wichtigste im Überblick

- Die Standardelemente jeder prächirurgischen Diagnostik sind:
  - Anamnese der Vorgeschichte und der Anfallssemiologie
  - Hirn-MRT
  - Langzeit-Video-EEG zur Aufzeichnung des interiktualen EEG und von Anfällen mit Video und EEG
  - Neuropsychologische Testung
- Wenn die Befunde dieser Untersuchungen kongruent sind und kein erhöhtes Risiko durch eine Resektion der mutmaßlichen epileptogenen Zone besteht, kann ohne weitere Diagnostik eine Operation durchgeführt werden.
- Eine postoperative Anschlussheilbehandlung trägt zu einem guten Outcome bei.
- Bei Anfallsfreiheit, wunschgemäßer Resektion und guter Prognose kann nach 1–2 Jahren die antikonvulsive Medikation beendet werden, wenn der Patient dies möchte.

## 1.1 Wege bis zur prächirurgischen Diagnostik

Immer wieder kommen Patienten erst Jahre nachdem klar wurde, dass sie pharmakoresistent sind, in ein Zentrum, das auch prächirurgische Diagnostik anbietet. Die Gründe sind vielfältig (► Tab. 2.1); dazu gehören falsche Beratung ebenso wie diffuse Ängste bezüglich eines epilepsiechirurgischen Eingriffs. Manchmal bringt erst eine subjektiv empfundene Verschlimmerung die Patienten dazu, diesen Schritt zu gehen (► Fallbeispiel 1.1).

## 1.2 Prinzipien der prächirurgischen Diagnostik und der resektiven Epilepsiechirurgie

Resektive Epilepsiechirurgie hat das Ziel, Anfallskontrolle zu erreichen. Mit anderen Worten: Wir streben dauerhafte und vollständige Anfallsfreiheit an (nicht notwendigerweise ohne Antiepileptika). Eine Voraussetzung dafür ist, in der prächirurgischen Diagnostik möglichst überlappende, d. h. kongruente Befunde hinsichtlich der Anfallssemiologie, der interiktalen und iktalen EEG-Befunde und einer potenziell epileptogenen, in der zerebralen Bildgebung nachgewiesenen Hirnläsion – mit Einschränkungen auch: bezüglich der neuropsychologisch dokumentierten Teilleistungsstörungen. Ein formeller Konsens, wie konkurrierende Befunde zu wichten sind, existiert nicht. Studien, die die Präzision der traditionellen Methodenkombination untersuchen würden, sind aus vielen Gründen praktisch nicht vorstellbar.

Ein Versuch, unzureichende oder widersprüchliche Befunde der herkömmlichen Methoden aufzulösen, besteht darin, weitere Untersuchungsmodalitäten hinzuzunehmen, wie

- Positronenemissionstomografie (PET)
- Single-Photon-Emission-Computed Tomography (SPECT), iktal und interiktal
- Quellenlokalsation mittels EEG oder Magnetenzehalografie.

Der Zusatznutzen dieser Verfahren ist durch Studien, die »im laufenden Betrieb« entstehen und oft Surrogatmarker verwenden, schwer abzuschätzen, u. a. deshalb, weil weder die Güte der Auswertung der traditionellen diagnostischen Methoden noch der Grund für spätere OP-Entscheidungen verlässlich zu kontrollieren sind (Burch et al. 2012; Jones und Cascino 2016). Prospektive randomisierte Studien dürften nur ausnahmsweise durchführbar sein. Diese Verfahren werden in Bethel nur selten eingesetzt und im vorliegenden Buch daher nicht weiter abgehandelt. Wir setzen als weiterführende Maßnahmen bei schwierigeren Fragestellungen den Wada-Test ein und implantieren intrakranielle Elektroden (► Kap. 3).

Kongruente Befunde von Semiologie, MRT, EEG (und Neuropsychologie).

Als typische, »klassische« und oft »einfache« (»straightforward«) Fälle gelten die Temporallappenepilepsien mit MRT-Läsionen wie der Hippokampusklerose, gutartigen Tumoren (► Fallbeispiel 1.1) oder umschriebenen Hirnmissbildungen. Inzwischen werden zunehmend auch gut zugängliche extratemporale epileptogene Läsionen hinzugerechnet.

### 1.3 Führende Rolle der MRT

Die MRT liefert die Hypothesen, das EEG bestätigt (oder verwirft) diese.

Während in den ersten Jahrzehnten der prächirurgischen Diagnostik und Epilepsiechirurgie das EEG die führende Methode war (ergänzt durch die Pneumenzephalografie, die raumfordernde Läsionen, aber auch typische subtilere Läsionen wie die mediotemporale Atrophie darstellen konnte), hat sich die Wichtung durch den Siegeszug der MRT umgekehrt. Ausgangspunkt der Hypothesenbildung ist – neben der Schilderung der Anfallssemiologie – heute typischerweise eine MRT-Läsion, deren Epileptogenität durch die EEG-Diagnostik anschließend bestätigt wird.

### 1.4 Gedächtnis

Risiko Gedächtnisverschlechterung durch Temporallappen-chirurgie.

Die Resektion eines Temporallappens kann zu einer Verschlechterung des episodischen Gedächtnisses führen. Es ist daher bis heute eine zentrale Aufgabe prächirurgisch tätiger Zentren, durch neuropsychologische Diagnostik Risikopatienten zu identifizieren und durch Testungen sechs bis 24 Monate nach einer Operation das mnestic Outcome zu objektivieren, nicht zuletzt im Sinne der Qualitätssicherung. Besonders gefährdet sind Patienten mit guter Gedächtnisleistung und Operation auf der sprachdominanten linken Seite. Aber auch scheinbar unproblematische Resektionen, z.B. solche auf der nichtdominanten Seite, können zu gewissen – wenngleich oft nicht alltagsrelevanten – Verbalgedächtnisverschlechterungen führen (► Fallbeispiel 1.1). Weiterführende Informationen geben Kapitel 7 und Kapitel 12.

### 1.5 Gesichtsfeldeinschränkung

Durch eine Temporallappenteilresektion kann es aufgrund einer teilweisen Durchtrennung der Meyerschen Schleife zu einer homonymen Quadrantenanopsie zur Gegenseite kommen.



## 1.6 Früh postoperative Anfälle

In den ersten Tagen bis Wochen können Anfälle auftreten, die man auf eine vorübergehende Schwellung zurückführt und die keinen negativen prognostischen Effekt haben.

## 1.7 Neuropathologie

Eine standardisierte neuropathologische Aufarbeitung des resezierten Gewebes dient der Qualitätssicherung und liefert wertvolle prognostische Hinweise. Es sollten international anerkannte und vergleichbare Diagnosen verwendet werden (► Kap. 15).

## 1.8 Outcome-Klassifikation

Es ist empfehlenswert, das Ergebnis einer Operation bezüglich der Anfalls-situation nicht nur deskriptiv, sondern nach einem international akzeptierten Schema zu kategorisieren, damit zahlenmäßige Auswertungen und Vergleiche über die Zeit oder zwischen Zentren möglich werden. Eine solche Klassifikation des epilepsiechirurgischen Outcomes erfolgt üblicherweise nach Engel in vier durch römische Ziffern bezeichneten Klassen, weiter differenziert durch nachgestellte Großbuchstaben (Engel 1993). Diese Klassifikation wird im Epilepsie-Zentrum Bethel verwendet:

Die weltweit am weitesten verbreitete Klassifikation des operativen Outcomes ist die nach Engel.

- Klasse I: frei von behindernden Anfällen
  - IA: komplett anfallsfrei seit der Operation
  - IB: ausschließlich nichtbehindernde, einfach-fokale Anfälle (bewusst erlebte fokale Anfälle)
  - IC: einige behindernde postoperative Anfälle, jedoch in den letzten 2 Jahren keine behindernden Anfälle
  - ID: ausschließlich generalisierte Anfälle (bilateral tonisch-klonischen Anfälle) bei Absetzen der antiepileptischen Therapie
- Klasse II: seltene behindernde Anfälle (»nahezu anfallsfrei«)
  - IIA: anfänglich anfallsfrei, aber nunmehr seltene Anfälle
  - IIB: seltene behindernde Anfälle seit der Operation
  - IIC: mehr als seltene behindernde Anfälle postoperativ, jedoch in den letzten 2 Jahren seltene Anfälle
  - IID: ausschließlich nächtliche Anfälle

- Klasse III: lohnende Verbesserung  
    IIIA: lohnende Anfallsreduktion  
    IIIB: längere anfallsfreie Intervalle für mehr als die Hälfte der mindestens 2-jährigen Follow-up-Periode
- Klasse IV: keine lohnende Verbesserung  
    IVA: signifikante Anfallsreduktion  
    IVB: keine wesentliche Änderung  
    IVC: Verschlechterung der Anfälle

Die Internationale Liga gegen Epilepsie hat ein verfeinertes Schema veröffentlicht (Wieser et al 2001), das aber die Engel-Klassifikation nicht verdrängen konnte. Die Outcome-Klassen sollen jährlich bestimmt werden und bezeichnen damit die Anfallssituation nur im vorangegangenen Jahr im Vergleich zur Phase vor der Operation. Man hat also im Langzeitverlauf mehr Klasse-1/2 als Engel-IA/IB-Outcomes, da immer ein Teil der Patienten im Verlauf anfallsfrei wird:

- Klasse 1: völlig anfallsfrei, keine Auren (1a: ohne Antikonvulsivum)  
Klasse 2: nur Auren, keine anderen Anfälle  
Klasse 3: ein bis drei Anfallstage pro Jahr, ± Auren  
Klasse 4: 4 Anfallstage pro Jahr bis zu mehr als 50%iger Reduktion der Baseline-Anfallstage, ± Auren  
Klasse 5: unter 50%ige Anfallsreduktion bis zu 100%iger Zunahme der Anfallstage im Vergleich zur Baseline, ± Auren  
Klasse 6: Mehr als 100%ige Zunahme der Anfallstage im Vergleich zur Baseline, ± Auren

### Hintergrundinformationen 1

#### Latenz bis zur prächirurgischen Epilepsiediagnostik

Zwei große deutsche Studien zeigten durchschnittliche Latenzen von 16 bzw. 18 Jahren von Epilepsiebeginn bis zur Prächirurgie (Bien et al. 2013; Cloppenborg et al. 2016), eine europäische von 20 Jahren (Blümcke et al. 2017) und eine englische von sogar 21 Jahren (de Tisi et al. 2011). Zu bedenken ist dabei, dass es im Mittel neun Jahre dauert, bevor eine pharmakoresistente fokale Epilepsie sich als solche erweist (Berg et al. 2003).

#### Prinzipien der prächirurgischen Diagnostik und der Epilepsiechirurgie

Nach ersten Ansätzen einer Epilepsiechirurgie in Großbritannien (Hughlings Jackson 1869) und Deutschland (Foerster und Penfield 1930; Hübner und Bien 2018) begründeten der Neurochirurg Wilder Penfield und der

Im Mittel neun Jahre von Epilepsiebeginn bis zur Pharmakoresistenz.