

Die Behandlung der Epilepsien und verhaltens-neurologische Aspekte

■ H. G. Wieser

Abteilung für Epileptologie und Elektroenzephalographie, Neurologische Klinik, Universitätsspital Zürich

Summary

Wieser HG. [Treatment of epilepsy and behavioural issues.] *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 2004;155: 386–98.

About 50% of patients with newly diagnosed epilepsy become seizure-free (for at least one year) with the first antiepileptic drug (AED). From those patients who are switched to a second antiepileptic drug because of inadequate seizure control or adverse events, 13% respond satisfactorily, in particular if adverse events were the reason. About 40% have difficulties treating seizures or are pharmacoresistant. The response to the first antiepileptic drug is the most important prognostic factor.

Pharmacoresistance is a prerequisite for epilepsy surgery and is usually clinically defined as non-response to two antiepileptic drugs of first choice in successive monotherapy and in combination. Non-compliance is a frequent reason for non-response to prescribed antiepileptic drug. In true pharmacoresistance several biological factors have to be considered: severity and type of the syndrome and underlying neuropathology, abnormal neuronal circuits (e.g. hippocampal sclerosis, cortical dysplasia), hyperexcitable or disinhibited network reorganisation, alterations of neurotransmitter receptors, pathologies of ion channels, reactive autoimmune processes and altered penetration of antiepileptic drugs into the epileptic focus, e.g. P-glycoprotein (Pgp) expression at the blood-brain barrier. Lipophilic antiepileptic drugs are potential substrates for P-glycoprotein. Overexpression of P-glycoprotein in the endothelia of the blood-brain barrier has been found in pharmacoresistant epilepsy patients who underwent sur-

gery and indicates that this might be the cause for diminished antiepileptic drug uptake into the brain.

If pharmacoresistance is established, the patient should be considered a candidate for epilepsy surgery and undergo presurgical evaluation, which has to answer the following questions: (1) Is the patient suffering from a surgically amenable syndrome? (2) Can the seizure-generating zone be delineated with the precision and certainty necessary for a resective surgical intervention? (3) Can the seizure-generating zone be resected without the risks of intolerable neurological or neuropsychological deficits? And (4) if curative surgery with the aim of postoperative freedom of seizures is not possible, can palliative epilepsy surgery be offered, with the aim of improving the patient's seizure situation and quality of life? From a methodological point of view the presurgical evaluation aims to define several conceptual "zones" of an "epileptic focus": (a) the epileptogenic lesion, (b) the seizure-generating or "primary epileptogenic zone", (c) the irritative zone and (d) the symptomatogenic zone. It is obvious that these various zones are not the same but can overlap. The mode of propagation of seizure discharges (seizure spread) via preferential pathways is of great importance for the definition of the symptomatogenic zone, but is also important for the definition of the resection borders. In certain "palliative" surgeries the inaccessible primary seizure-generating zone is only partly removed or even left behind and the "secondary epileptogenic pacemaker" is removed or preferential pathways for seizure spread are disrupted, such as is the case in corpus callosotomy (CCT). Curative epilepsy surgery is not only able to "control seizures" in a high proportion of patients but has the potential to *cure* in the sense that a considerable proportion of patients can discontinue their antiepileptic drugs. In the Zurich selective amygdalohippocampectomy series 90% of those patients who achieved complete seizure and aura freedom since operation (ILAE outcome class 1a) were without antiepileptic drugs in the 8th postoperative year.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. H. G. Wieser
Abteilung für Epileptologie und Elektroenzephalographie
Neurologische Klinik
Universitätsspital
CH-8091 Zürich
e-mail: hgwepi@neurolog.unizh.ch

Neurobehavioural and psychiatric aspects of the epilepsies in general, and of temporal lobe epilepsy in particular play an important role in the discussion whether some epilepsy syndromes, such as the mesial temporal lobe epilepsy, may show a disease-related progressive course. The prevalence of psychiatric morbidity in the epilepsies is estimated by some psychiatrists as high as one third to one half and includes status epilepticus, peri-ictal psychoses and mood changes. However, it remains controversial whether patients with temporal lobe epilepsy, compared to other types of epilepsy, have an increased risk of psychopathology. Several general factors have to be considered, such as brain damage, difficulties with schooling and employment, interpersonal relationships, medication and stigma of epilepsy. From a pathophysiological point of view the Waxman-Geschwind syndrome is the most interesting, because this "interictal personality and behaviour syndrome" is hypothetically linked to the presence of an "active epileptic focus", in the sense that the interictal discharges alter synaptic reactivity. This kind of "kindling" would then lead to a kind of "sensory-limbic hyperconnection".

Keywords: prognosis of newly diagnosed epilepsies; pharmacoresistance; epilepsy surgery; epilepsy and behavioural issues

Die Behandlung der Epilepsien umfasst *pharmakologische und nicht-pharmakologische* Massnahmen. Zu den letzteren zählen Epilepsiechirurgie (inklusive Vagusnerv-Stimulation), Verhaltenstherapie und ketogene Diät. In letzter Zeit sind verschiedene «experimentelle Methoden» oder «Behandlungen in Evaluation» dazugekommen,

wie Radiochirurgie (Gamma-Knife), tiefe Hirnstimulation (deep brain stimulation = DBS), transkranielle Magnetstimulation und Transplantationschirurgie.

Grundsätzliche Vorbemerkungen

Die *Ursachen* der Epilepsien sind vielfältig, häufig multifaktoriell und zeigen altersspezifische Besonderheiten (Abb. 1). In einer englischen Studie (NGPSE, siehe [1]) waren die Ursachen bei der Diagnose Epilepsie folgendermassen verteilt: zerebrovaskulär 15%, Hirntumor 6%, alkoholbedingt 6%, posttraumatisch 2%, andere Ursachen waren selten.

Die Internationale Liga gegen Epilepsie (ILAE) hat in den letzten Jahren mit ihrer *Task Force on Classification & Terminology* ein *diagnostisches Schema* für Anfälle und Epilepsien vorgeschlagen, das neben der Beschreibung der Anfallstypen und Anfallsyndrome auch ein Glossary und einen «Impairment»-Katalog enthält. Es ist unter <http://www.epilepsy.org> abrufbar (ILAE Task Force; [2, 3]).

Anfallsprovozierende Faktoren werden oft angegeben. Am häufigsten sind: Schlafentzug, Alkoholentzug, Unregelmässigkeiten der Antiepileptika-Einnahme, TV-Flicker/flackerndes Licht, epileptogene Medikamente, systemische Infekte, Kopftrauma und Menstruation. Seltener finden sich: Dehydrierung, Barbiturat- und/oder Benzodiazepin-Entzug, Hyperventilation, bestimmte Diäten und verpasste Mahlzeiten, Stress und intensive körperliche Tätigkeit. Sind spezifische Trigger vorhanden, spricht man auch von Reflex-Epilepsien [4].

Pharmakologische Behandlung der Epilepsien

Die Mehrheit der Patienten mit «neu aufgetretenen Anfällen» wird mit dem ersten Antiepileptikum (AED, antiepileptic drug) anfallsfrei oder ist «gut kontrolliert», benötigt aber oft lebenslang eine Prophylaxe. Diesbezüglich sind vor allem folgende Faktoren zu berücksichtigen: Anfallsart, Art der Epilepsie / des Epilepsie-Syndroms, Alter, Geschlecht, Gewicht, Komorbidität, psychiatrische Vorgeschichte, Begleitmedikation und Lebensstil.

Kwan und Brodie [5] untersuchten das Ansprechen auf ein Antiepileptikum prospektiv bei 525 Patienten mit neu diagnostizierter Epilepsie. Alle Patienten wurden in einem Zentrum zwischen 1984 und 1997 behandelt. Die Epilepsien wurden klassifiziert als idiopathisch (mit vermutetem genetischem Hintergrund), symptomatisch (als Ergeb-

Abbildung 1 Altersbezogene Ätiologien der Epilepsien.

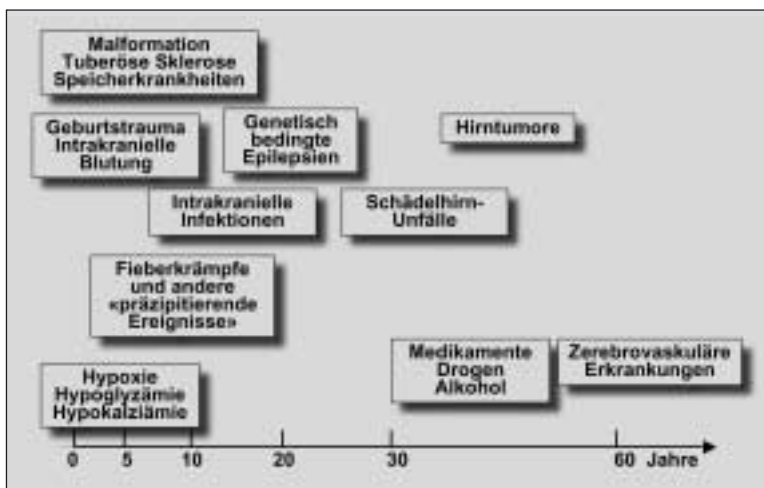


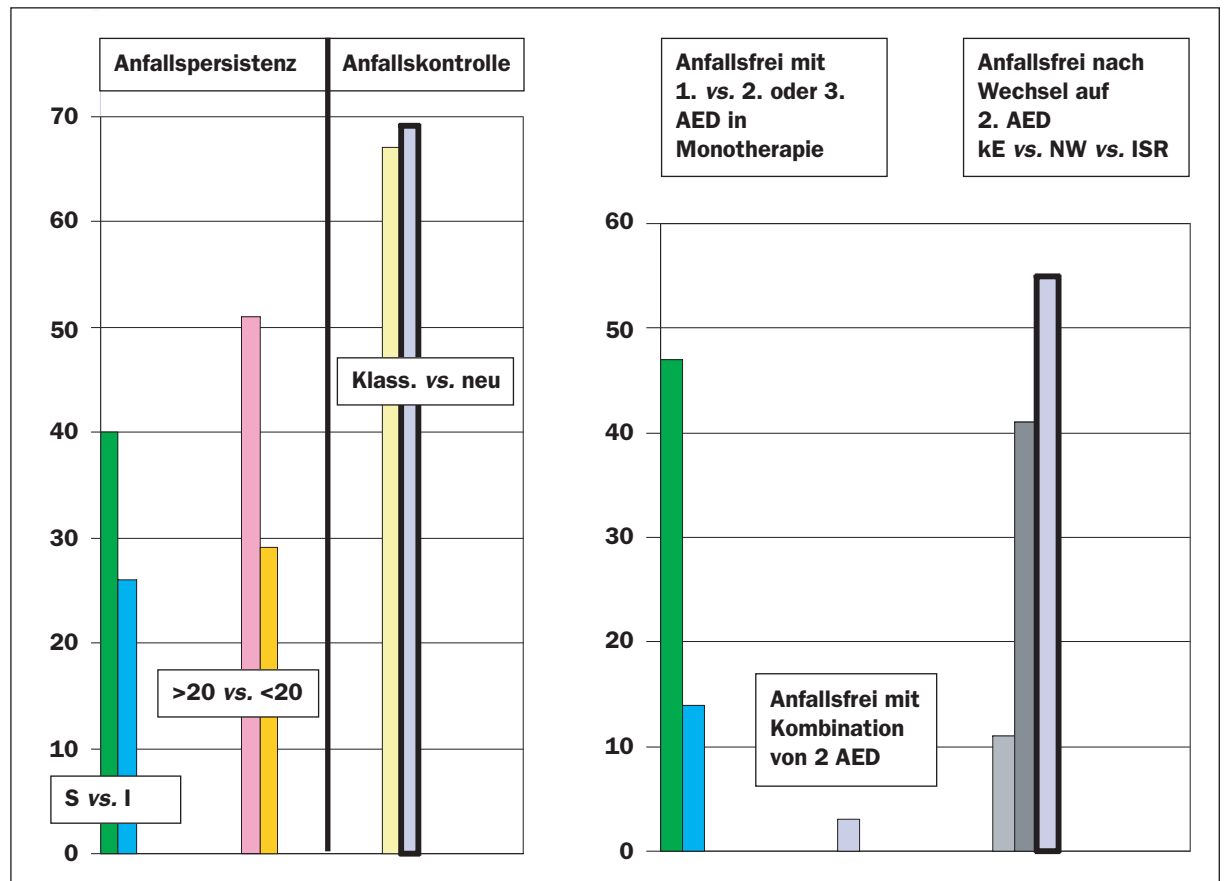
Abbildung 2

Linker Bildausschnitt:

Persistenz der Anfälle (%) bei unterschiedlicher Ätiologie (links symptomatisch [S, grün] vs. idiopathisch [I, blau]) und unterschiedlicher Zahl der Anfälle vor Therapiebeginn (Mitte >20 [rosa] vs. <20 Anfälle [gelb] vor Therapiebeginn) sowie Anfallskontrolle (rechts) mit «klassischen» (gelb) vs. «neuen» Antiepileptika (AED) (lila) in Monotherapie.

Rechter Bildausschnitt:

Links: Von 470 beim Einschluss unbehandelten Patienten wurden 222 (47%) anfallsfrei mit dem 1. Antiepileptikum (grün) und 67 (13%) während Behandlung mit dem 2. oder 3. Antiepileptikum in Monotherapie (blau). *Mitte:* 12 Patienten (3%) wurden anfallsfrei mit einer Kombinationstherapie von 2 Antiepileptika. *Rechts:* Von den Patienten, die auf das 1. Antiepileptikum nicht ansprachen und bei denen gewechselt wurde, wurden anfallsfrei: 11% wenn die Ursache des Wechsels «keine Effizienz» (kE, hellgrau) war, 41% wenn wegen schwerer Nebenwirkungen (NW, dunkelgrau) gewechselt wurde, 55% wenn eine idiosynkratische Reaktion (ISR, lila) der Grund des Wechsels war. In Anlehnung an Kwan und Brodie [5].

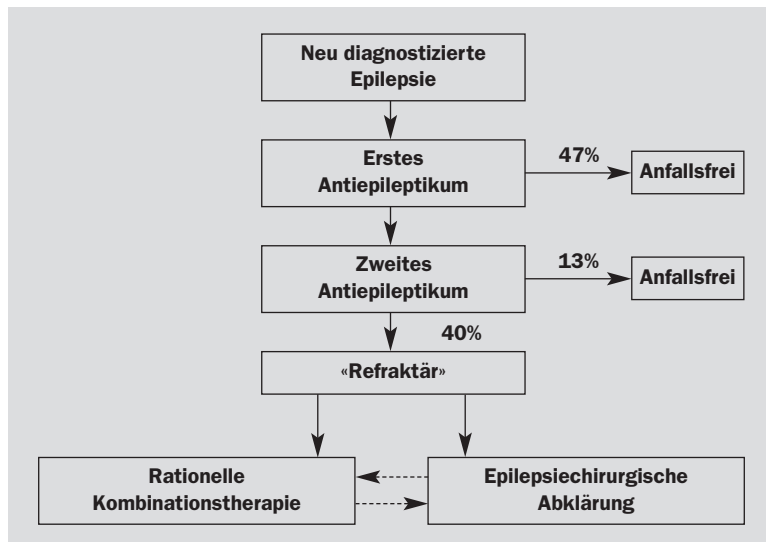


nis einer strukturellen Abnormität) oder kryptogen (als Ergebnis einer nicht bekannten Ursache). «Anfallsfrei» wurde definiert als mindestens das letzte Jahr ohne Anfall. 63% der Patienten wurden anfallsfrei unter einem Antiepileptikum oder waren auch nach Absetzen des Antiepileptikums anfallsfrei (Abb. 2), 47% mit dem ersten verordneten Antiepileptikum. Anfälle persistierten in einem höheren Prozentsatz in symptomatischen oder kryptogenen Epilepsien als in idiopathischen (40 vs. 26%) und wenn die Patienten mehr als 20 Anfälle vor Therapiebeginn hatten (51 vs. 29%). In dieser Studie mit allen Formen von Epilepsien und allen Altersgruppen waren Carbamazepin (CBZ), Valproat (VPA) und Lamotrigin (LTG) gleich wirksam (Abb. 2). 60% der Patienten hatten relativ niedrige Antiepileptika-Dosen (Valproat 1000 mg [60%]; Lamotrigin 150 mg [62%]). 40% der Nicht-Responder sind relativ schlecht kontrol-

lierbar, das heisst, Wechsel auf ein anderes Antiepileptikum oder die Kombination von Antiepileptika brachte wenig, nur in etwa 6% wurde noch Anfallskontrolle erzielt. Das Nicht-Ansprechen auf das erste Antiepileptikum ist der wichtigste prädiktive Faktor (Abb. 3).

Gemäss einer kürzlich in England durchgeführten Studie hatten rund die Hälfte der Patienten, die Antiepileptika einnehmen, im Jahr zuvor noch Anfälle: 8% hatten einen Anfall, 17% zwischen 2 und 9 Anfälle, und 23% hatten 10 oder mehr Anfälle. Die am häufigsten eingenommenen Antiepileptika waren Carbamazepin (37%), Valproat (36%), Phenytoin (29%), Phenobarbital oder Primidon (14%) und Lamotrigin (10%). Monotherapie hatten 68% der Patienten. Patienten mit mehreren Antiepileptika hatten signifikant mehr unerwünschte Nebenwirkungen und auch schlechtere Anfallskontrolle.

Abbildung 3 Management von neu diagnostizierten Epilepsien: Strategien und Erfolgsaussichten. In Anlehnung an Kwan und Brodie [5].



Kombinationstherapie von Antiepileptika

In der alltäglichen klinischen Praxis ist die Kombination von Antiepileptika eher die Regel als die Ausnahme. Die Kombination von Antiepileptika kann durchaus sehr sinnvoll sein («rationelle Kombinationstherapie»), verlangt aber einiges Wissen über die Wechselwirkungen (Pharmakokinetik, Pharmakodynamik; [6]).

Als *nachteilige* Kombinationen, was das Nebenwirkungsprofil angeht, werden zum Beispiel angesehen: Oxcarbazepin und Carbamazepin; Lamotrigin und Carbamazepin; Lamotrigin und Phenytoin/Carbamazepin; Topiramat (TPX) und Carbamazepin; und wahrscheinlich Topiramat und Valproat. Toxische Nebenwirkungen vonseiten Carbamazepins wurden auch in der Kombination Carbamazepin und Levetiracetam (LEV) berichtet. Da die Carbamazepin- und Carbamazepin-Epoxid-Blutspiegel nicht erhöht waren, wurde eine pharmakodynamische Interaktion vermutet.

Als *günstige* Kombinationen werden angesehen Valproat und Lamotrigin [7]; Valproat und Ethosuximide; Valproat und Levetiracetam; Carbamazepin und Valproat, wobei Bourgeois [8] darauf hinweist, dass die Valproat-Dosis in Kombination mit Enzym-induzierenden Antiepileptika (Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital oder Primidon), besonders bei Kindern, oft verdoppelt werden muss, um therapeutische Valproat-Spiegel zu erhalten. In der Kombination Valproat und Lamotrigin darf das Lamotrigin etwa nur halb so hoch wie in Lamotrigin-Monotherapie dosiert werden.

Valproat wird als «Breitband-AED» sehr häufig verordnet. Daher ist es bei Kombinationsthera-

pien mit Valproat wichtig, sich zu erinnern, dass Valproat in Kombination nicht so sehr den enzymatischen Antiepileptika-Metabolismus induziert, sondern eher als Inhibitor wirkt. Daher muss die Phenobarbital-Dosis nach Zugabe von Valproat oft reduziert werden. Valproat kann auch die Epoxid-Metaboliten des Carbamazepins erhöhen. Die Interaktion zwischen Phenytoin und Valproat basiert im wesentlichen auf der Verdrängung des Phenytoins vom Plasmaprotein. Der daraus entstehende Anstieg der freien Fraktion des Phenytoins verändert die Beziehung zwischen der Gesamtkonzentration des Phenytoins und seinem pharmakologischen Effekt. Das heisst, dass toxische Nebenwirkungen auftreten können bei Konzentrationen im sogenannten «therapeutischen Bereich».

Pharmakotherapieresistenz

Pharmakotherapieresistenz wird üblicherweise klinisch definiert als fehlendes therapeutisches Ansprechen auf zwei Antiepileptika der ersten Wahl in Monotherapie und in einer Kombination von zwei Antiepileptika. Pharmakotherapieresistenz kann zahlreiche Ursachen haben. Scheinbare Pharmakotherapieresistenz wird oft durch mangelnde Compliance vorgetäuscht. Bei echter Pharmakotherapieresistenz werden heute folgende biologische Faktoren diskutiert [9]: Schwere und Art des Syndroms beziehungsweise der zugrundeliegenden Neuropathologie (z.B. epileptische Enzephalopathien des Kindesalters), abnorme Reorganisation neuronaler Schleifen (z.B. Hippokampus-sklerose, kortikale Dysplasien), übererregbare oder disinhibierte Netzwerk-Reorganisation (z.B. Moosfaser-Sprossung), Rezeptor-Veränderungen von Neurotransmitoren (Komposition/Funktion von GABA-/Glutamat-Rezeptoren), Pathologien der Ionenkanäle Natrium, Kalzium, Kalium («ion channelopathies»), liganden- und spannungsabhängig; z.B. bei der autosomal dominanten nächtlichen Frontallappenepilepsie mit dem mutierten nikotinischen Rezeptor, der stärker auf Carbamazepin anspricht als dies beim Wildtyp der Fall ist), reaktive Autoimmun-Prozesse (z.B. Autoantikörper gegen Glutamat-Decarboxylase oder – wie bei der Rasmussen-Enzephalitis vermutet – gegen GluR3) und gestörte Antiepileptikum-Penetration in den epileptischen Herd (z.B. P-Glykoprotein-Expression an der Blut-Hirn-Schranke).

Ein derzeit intensiv beforschter zellulärer Faktor der Therapieresistenz ist die vermehrte Aktivität von Efflux-Pumpen, wie sie zum Beispiel ATP-abhängige Transporter darstellen. Der Efflux-Transporter P-Glykoprotein (Pgp), enko-

diert durch das «multidrug resistance (MDR)»-Gen, ist im Gehirn vorwiegend in der dem Lumen zugewandten Endothel-Membran von Gefässen lokalisiert, die die Blut-Hirn-Schranke formen. Lipophile Antiepileptika sind potentielle Substrate für P-Glykoproteine. Überexpression von P-Glykoproteinen im Endothel der Blut-Hirn-Schranke wurde bei Epilepsiepatienten mit Pharmakotherapieresistenz festgestellt und lässt vermuten, dass dies zu einer verminderten Aufnahme von Antiepileptika ins Gehirn führt.

Beim Menschen fanden Sisodiya et al. [10], dass MDR1 und MRP1 im Hirngewebe von chirurgisch behandelten pharmakotherapieresistenten Patienten mit dysembryoneuroepithelialen Tumoren (DNET; n = 8), fokaler kortikaler Dysplasie (FCD; n = 14) und Hippokampussklerose (HS; n = 8) überexprimiert sind, und zwar in Glia und Nervenzellen, die normalerweise diese Eiweisse nicht exprimieren: Bei allen 8 DNET-Fällen und bei 5/8 HS-Patienten fanden sich reaktive Astrozyten, die MDR1 and MRP1 exprimierten. MDR1- und MRP1-Expression wurde aber auch nachgewiesen in dysplastischen Neuronen bei fokaler kortikaler Dysplasie und dysembryoneuroepithelialen Tumoren, akzentuiert um Gefässe.

Sisodiya et al. [11] wiesen in Epilepsiekranken mit Rindenentwicklungsstörungen eine Überexpression von P-Glykoproteinen vor dem Auftreten von Anfällen und vor Aufnahme einer Antiepileptika-Behandlung nach, während Volk et al. [12] P-Glykoprotein-Expression in Ratten-Neuronen des Hippokampus (CA3- und CA4-Regionen) nach experimentell erzeugtem limbischem Status epilepticus nachgewiesen haben. Volk et al. vermuten daher, dass dies ein Ausdruck der Verhütung von Apoptose sein könnte, die beim Nervenzelluntergang nach Pilocarpin-induziertem Status epilepticus auftritt.

Da neue P-Glykoprotein-Inhibitoren in Entwicklung sind (z.B. GF-120918, ein Acridincarboxamid [13]), hegt man Hoffnung, dass sich aus ihrem Einsatz therapeutischer Nutzen bei pharmakotherapieresistenten Epilepsien ziehen lässt.

Dass Therapieresistenz bei Epilepsien mit einem Polymorphismus im Drug-Transporter-Gen ABCB1[3435] assoziiert ist, wurde kürzlich in der Studie von Siddiqui et al. [14] gezeigt. Es ist anzunehmen, dass sich die wichtige Rolle von genetischen Polymorphismen zukünftig bei der Entwicklung von Antiepileptika – besonders hinsichtlich Vermeidung von unerwünschten Nebenwirkungen – positiv auswirken wird («individuell ausgewählte Medizin, massgeschneidert nach Genotyp»).

Experimentell bieten sich heute im wesentlichen drei Strategien an, um die Frage «Welche Antiepileptika sind Substrat für P-Glykoprotein und MRP?» zu untersuchen: (1.) Untersuchungen, ob Inhibitoren von P-Glykoproteinen oder Multidrug Resistance-associated Protein (MRP) die Penetration der Antiepileptika ins Hirn verändern, (2.) Experimente mit Zell-Linien mit gesteigerter Expression von P-Glykoproteinen oder MRPs, und (3.) Knockout-Mäuse mit fehlendem P-Glykoprotein in der Blut-Hirn-Schranke.

Mit Strategie (1) und (2) wurde gezeigt, dass mehrere Antiepileptika, wie Valproat, Carbamazepin und Phenytoin, Substrate für entweder P-Glykoprotein oder MRP, oder beide, sind [15].

Chirurgische Epilepsiebehandlung

Vorbedingung für resektive chirurgische Therapie ist, dass die klassischen Kriterien von Walker erfüllt sind, das heisst, (1.) «Herdepilepsien», welche mit – für einen chirurgischen Eingriff geforderten – *Präzision und Sicherheit* nachgewiesen sind; (2.) schwere Beeinträchtigung des Patienten durch das Anfallsleiden; (3.) nachgewiesene Pharmakotherapieresistenz; und (4.) der epileptogene Fokus kann ohne das Risiko intolerabler postoperativer Ausfälle entfernt werden.

In der Schweiz wird unterschieden zwischen kurativer resektiver Behandlung der Epilepsie und palliativen Methoden. Kurative Epilepsiechirurgie ist anerkannte «Pflichtleistung», sofern sie durchgeführt wird (1.) mit dem Ziel der postoperativen Anfallsfreiheit und der verbesserten Lebensqualität, und (2.) in einem Zentrum mit epileptologischer Abteilung mit prächirurgischem Abklärungsprogramm, das heisst der Möglichkeit des Einsatzes von (a) semi-invasiver und invasiver elektrophysiologischer Lokalisationsdiagnostik, (b) intrakraniellen Langzeitableitungen, (c) moderner bildgebender struktureller (MRI) und funktioneller (PET, SPECT) Funktionsdiagnostik, inklusive prädiktiver diagnostischer Verfahren (Neuropsychologie, Amobarbital-Test). Ferner wird gefordert (d) Vertrautheit mit allen etablierten epilepsiechirurgischen Operationsmethoden, und damit verbunden (e) die Möglichkeit einer zweckmässigen Selektion, einer zweckmässigen integrierten Nachbehandlung und des Führens eines Evaluationsregisters.

Palliative epilepsiechirurgische Behandlung mit dem Ziel einer verbesserten Anfallskontrolle und einer verbesserten Lebensqualität ist in der Schweiz anerkannte «Pflichtleistung», unterliegt aber den formulierten Indikationen, der Auflage

Tabelle 1 Methoden der prächirurgischen Diagnostik und Kategorien und Methoden der «klassischen» Epilepsiechirurgie.

Abklärungs-Methoden	
zum Aufspüren von <i>strukturellen Läsionen</i> , z.B. Tumoren, Dysplasien	MRI, (CT)
zur Bestimmung von <i>funktionellen Defiziten</i>	neurologische und neuropsychologische Untersuchung, SPECT, PET, fMRI, Hemisphären- und selektive Amobarbital-Untersuchungen, MR-Spektroskopie
zur Bestimmung der <i>Epileptogenizität</i>	EEG interiktal und iktal (Anfallsregistrierung, Bestimmung des Ursprungs der Anfälle); nicht-invasiv, semi-invasiv (z.B. Foramen-ovale-Elektroden), invasiv (z.B. Stereo-EEG, subdurale Streifen- und Gitterelektroden)
Kategorien der Epilepsiechirurgie	
<i>Läsionektomie</i> = Entfernung einer epileptogenen Läsion	
<i>Läsions-orientierte Epilepsiechirurgie</i> = Entfernung einer Läsion und der (meist umliegenden) epileptogenen Zone	
<i>Epilepsiechirurgie senso strictu</i> = Entfernung der primär epileptogenen Zone, welche neurophysiologisch bestimmt wurde (über Anfallsbeginn)	
<i>kurative</i> (= <i>kausale</i>) <i>Epilepsie-chirurgische Eingriffe</i> sind resektive Eingriffe, sie tragen die primär epileptogene Zone ab	<i>palliative epilepsiechirurgische Eingriffe</i> sind z.B. Unterbrechungsoperationen, wie die vordere Balkendurchtrennung und die multiple subpiale Kortex-Transsektion (MST, Morrel-Whisler); Vagusnerv-Stimulation (VNS)
klassische Operationsmethoden	
<i>massgeschneiderte Resektion</i>	<i>standardisierte epilepsiechirurgische Eingriffe</i> vordere Temporallappenresektion nach Falconer (en bloc) transsylvische selektive Amygdala-Hippokampektomie für mesiale Temporallappenepilepsie nach Yasargil-Wieser suprazerebellär-transtentoriale selektive Amygdala-Hippokampektomie für posteriore mesial-temporale Resektion nach Yonekawa funktionelle Hemisphärektomie Corpus-Callosotomie (Balkendurchtrennung)

des Führens eines Evaluationsregisters und der Auflage «Zentrum». Palliative epilepsiechirurgische Eingriffe umfassen Kallosotomie, palliative selektive Amygdala-Hippokampektomie, multiple subpiale Rindendurchschneidung und die Vagusnerv-Stimulation.

In Tabelle 1 sind die prächirurgischen Abklärungsmethoden, die Kategorien und Methoden der Epilepsiechirurgie summarisch zusammengefasst. Abbildung 4 zeigt konzeptuell den Aufbau eines «epileptischen Herdes» mit den unterschiedlichen «Zonen».

Klassische vordere Temporallappenresektion

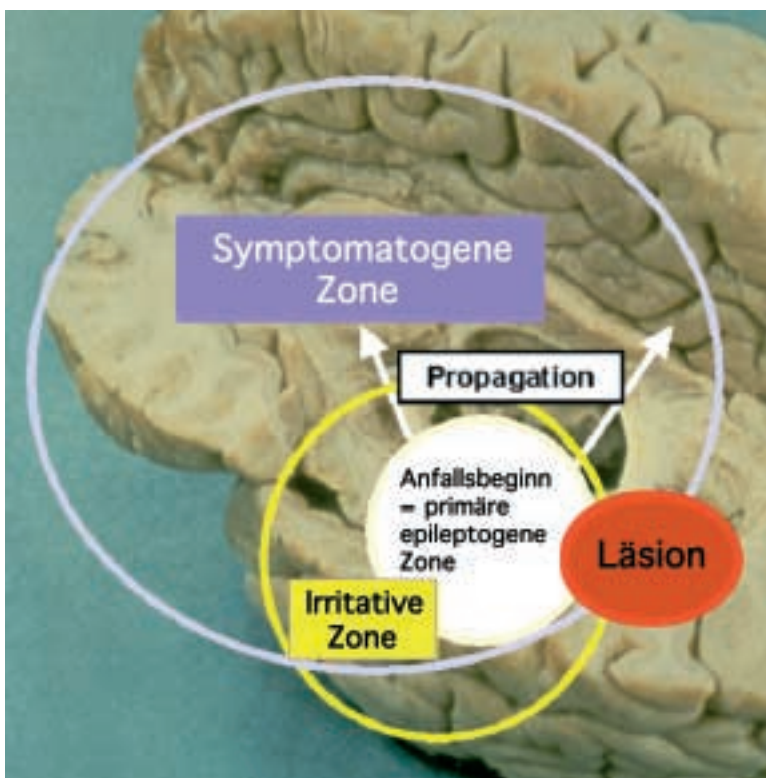
Etwa zwei Drittel aller Epilepsie-chirurgischer Eingriffe sind vordere Temporallappenresektionen. Während ursprünglich vorwiegend der laterale vordere Temporallappen unter Einschluss der Amygdala abgetragen wurde, wird heute die von Falconer popularisierte *en bloc* Resektion ausgeführt. Dabei werden 5–7 cm des vorderen Tempo-

rallappens (in der dominanten Hemisphäre weniger als in der nicht-dominanten) mitsamt der vorderen Anteile der Hippokampusformation entfernt. In 50–60% der Operierten wird Anfallsfreiheit erreicht und nur 5–10% profitieren nicht von dieser Operation. Die Prozentzahlen variieren allerdings erheblich: so gibt Engel [16] in seiner 1986-Übersicht von 40 Zentren zwischen 26 und 80% Anfallsfreiheit an. In der zweiten Palm-Desert-Konferenz-Umfrage [17] wurden für die Jahre 1986–1990 weltweit 3579 vordere Temporallappenresektionen berichtet mit 68% Anfallsfreiheit.

Schwerwiegende Komplikationen sind selten. In älteren Serien wurde die Mortalität mit 0,39% angegeben. Bei den zwischen 1950 und 1973 in Montreal durchgeführten 700 Temporallappenresektionen war kein Todesfall zu beklagen. Permanente oder transiente Hemiparesen kommen vor, sind jedoch insgesamt selten. Mittels funktionellem Mapping können operationsbedingte Sprachausfälle vermieden werden. Nahezu unausweichlich ist bei dieser Operation aber eine obere homonyme Quadrantenanopsie. Glücklicherweise

fühlen sich die Patienten durch diesen Ausfall aber kaum gestört. Wesentlich bedeutungsvoller sind eventuelle Verschlechterungen der Gedächtnis- und Lernleistungen. Schwere amnestische Syndrome wurden bei Insuffizienz der zur Operation kontralateral gelegenen Gedächtnis-Strukturen beobachtet. Durch sorgfältige präoperative Abklärungen, inklusive Amobarbital-Test (Abb. 5), kann das Risiko aber auch diesbezüglich vertretbar klein gehalten werden. Weitere, insgesamt eher seltene Komplikationen sind Okulomotoriusparesen und Wundinfektionen. Transiente postoperative Psychosen werden von einzelnen Autoren relativ häufig beschrieben.

Abbildung 4 Konzept einer «Herdepilepsie» mit den unterschiedlichen Zonen (a) epileptogene Läsion, (b) Anfallsursprungszone/ primär epileptogene Zone, (c) irritative Zone und (d) symptomatogene Zone. Die Propagation von Anfallsentladungen spielt eine besondere Rolle für die beobachtbaren klinischen Symptome, wenn der Anfallsursprung in einer sogenannten «stummen» Hirnregion gelegen ist. Die Propagation von interiktualen epileptiformen Potentialen via präformierte Bahnverbindungen des Gehirns definiert die irritative Zone als dasjenige Areal in dem EEG-Spikes nachweisbar sind. Man beachte, dass (a) und (b) nicht deckungsgleich sind, ja sogar à distance liegen können. Das Ziel der epilepsiechirurgischen Behandlung ist in der Regel die Entfernung von (a) und (b). Ausnahmen betreffen verschiedene Läsionen mit intrinsischer Epileptogenizität, zum Beispiel vermutlich dysembryoplastische neuroepitheliale Tumore (DNET) und kavernöse Hämangiome unter bestimmten Voraussetzungen. Bei gewissen «palliativen» Eingriffen wird die nicht zugängliche primär epileptogene Läsion belassen und nur der «sekundäre epileptogene Schrittmacher» entfernt (z.B. palliative Amygdala-Hippokampektomien).



Selektive Amygdala-Hippokampektomie

Die mikrochirurgische selektive Amygdala-Hippokampektomie (AHE) mit transsylvischem Zugang wurde in Zürich 1975 als Operationsmethode der Wahl für mesiale Temporallappenepilepsie mit Hippokampus-Sklerose entwickelt [18]. Ihr liegen die Erfahrungen mit Stereo-EEG-Abklärungen bei Patienten mit psychomotorischen Anfällen zugrunde, wonach die Mehrzahl dieser Patienten den Anfallsgenerator in der Hippokampusformation aufwiesen ([19], Abb. 6). Bei dieser Operation werden nach Entfernung der Amygdala, die vordere Hippokampusformation und ein Teil des Gyrus parahippocampalis en bloc entfernt. Dadurch – und durch den spezifischen transsylvischen Zugang via vorderes und unteres Limen insulae – werden zusätzlich zur Resektion des Anfallsgenerators auch die wesentlichen Eingänge (Area entorhinalis) beziehungsweise Bahnverbindungen (Fasciculus uncinatus, Commissura anterior) zu den mesiobasalen Temporallappenstrukturen unterbrochen.

Die Amygdala-Hippokampektomie wurde und wird in etwas anderer Art auch von anderen Zentren ausgeführt. Niemeyer [20a] beschrieb bereits 1958 einen transkortikalen Zugang. Olivier [20b] favorisiert einen Zugang von T1 her. Auch die Spencersche Operation stellt eine Modifikation der Amygdala-Hippokampektomie dar, bei ihr wird allerdings noch der Temporalpol-Bereich mitreseziert. Germano [21] hat einen «transsulcalen Approach» beschrieben, und Yonekawa et al. [22] den «supracerebellären transtentoriellen Approach» für posteriore mesiotemporale Resektionen.

Eine Amygdala-Hippokampektomie in *kurativer Absicht* wird dann erwogen, wenn die allgemeinen Voraussetzungen für einen epilepsiechirurgischen Eingriff erfüllt sind und wenn eine mesiale Temporallappenepilepsie mit Hippokampus-Sklerose vorliegt. Das Syndrom der mesialen Temporallappenepilepsie mit Hippokampus-Sklerose ist durch folgende Charakteristika gekennzeichnet: Gehäuftes Vorkommen von Fieberkrämpfen oder anderen «traumatisierenden» Ereignissen («initial precipitating injuries») in der frühen Kindheit; wenn Anfälle früh auftreten, sind sie initial oft gut behandelbar, bis sie – nach einem «freien Intervall» («stumme Periode») – in der Pubertät in Form von einfach- und komplex-partiellen Anfällen wiederauftreten und sich dann zunehmend als pharmakoresistent erweisen. Das MRI zeigt typischerweise eine Hippokampus-Atrophie und/oder -Sklerose, die Histopathologie den charakteristischen Befund einer Hippokam-

pus-Sklerose (HS) mit Neuronenverlust in den Segmenten CA1 und CA3/4 bei relativer Ausparung des Segmentes CA2. Im Gegensatz zur insgesamt schlechten Prognose der mesialen Temporalappenepilepsie mit Hippokampus-Sklerose bei einer konservativen medikamentösen Behandlung sind die Operationsresultate gut [23].

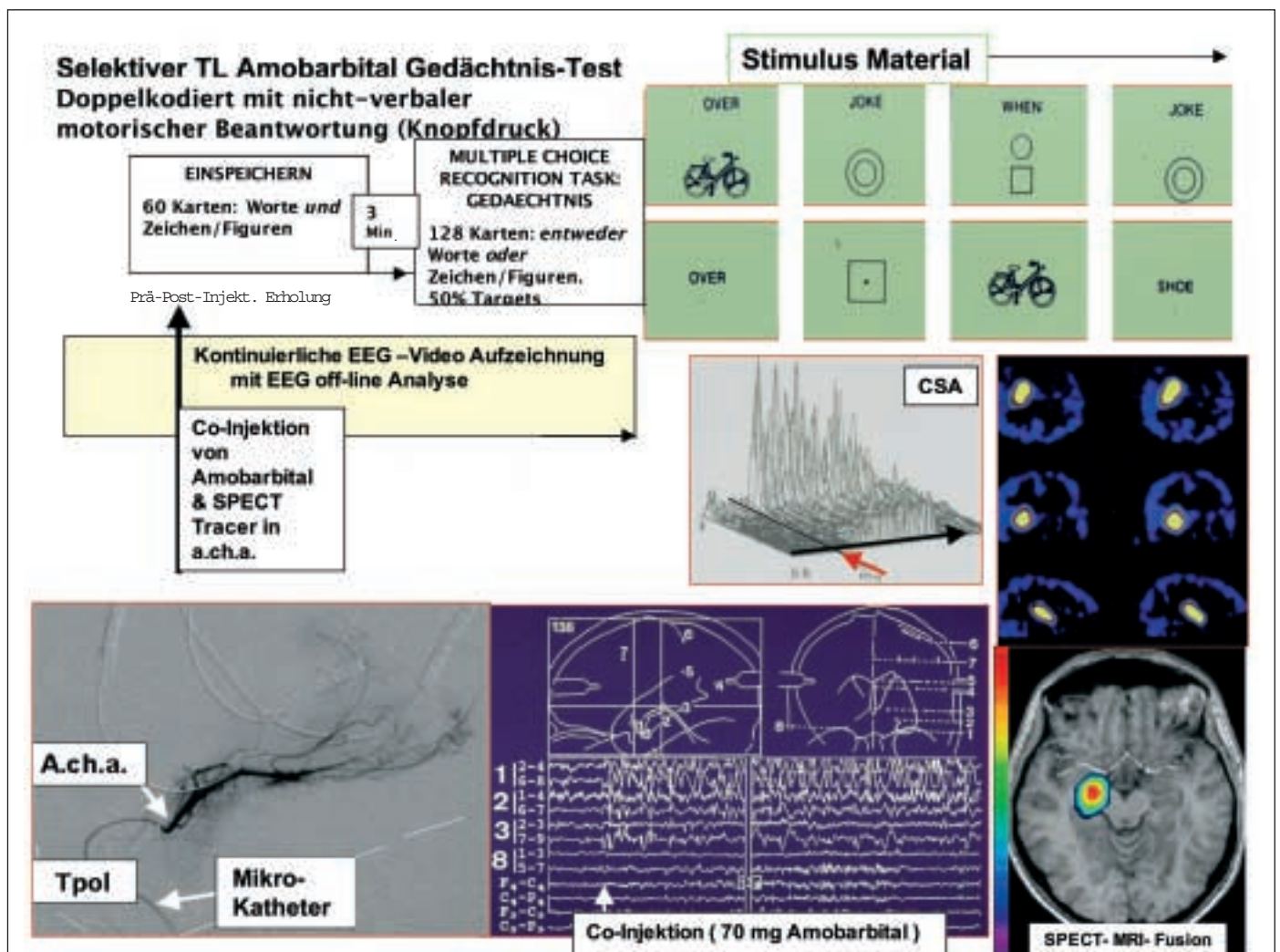
In Zürich wurden bisher 498 Patienten mittels Amygdala-Hippokampektomie operiert. Das epileptologische Langzeitergebnis nach Amygdala-Hippokampektomie [24] ist im Vergleich mit einer eigenen Serie von klassischen vorderen Temporalappenresektionen hinsichtlich Anfallskontrolle deutlich besser, im Vergleich mit der UCLA-Temporalappen-Serie zumindest gleich gut. Der Prozentsatz der Patienten, die ihre Antiepileptika

postoperativ vollständig absetzen konnten, liegt im 7. bis zum 11. postoperativen Jahr zwischen 40 und 43% [25]. Bei jenen Patienten, die *seit der Operation* vollständig Anfalls- und Auren-frei blieben, waren im 8. postoperativen Jahr über 90% ohne Antiepileptika. AHE-Patienten mit einer im MRI nachgewiesenen strukturellen Läsion und ausgeprägter Hippokampus-Sklerose schnitten im allgemeinen hinsichtlich der postoperativen Antiepileptika-Behandlung besser ab als Patienten ohne Läsion oder mit nur geringgradiger Hippokampus-Sklerose.

Der wesentliche Vorteil der Amygdala-Hippokampektomie gegenüber der klassischen vorderen Temporalappenresektion ist, dass das postoperative neuropsychologische Resultat der mittels

Abbildung 5

Selektiver Amobarbital-Temporalappen-Gedächtnis-Test: Das Zielvolumen für Amygdala-Hippokampektomie wird vorübergehend durch Amobarbital ausgeschaltet und die Funktionsausfälle werden neuropsychologisch festgestellt. *Links oben:* Schema des Untersuchungsablaufs. *Rechts oben:* Stimulusmaterial des DOKO-Tests mit nichtverbaler Stimulusbeantwortung (Knopfdruck) (*obere Reihe:* Enkodieren – Lernphase; *untere Reihe:* Abruf – Recognition Task mit entweder verbalem oder figuralem Material). *Links unten:* Angiographie mit Darstellung der A. choroidea anterior, welche den Mandelkern und die vorderen Hippokampusanteile versorgt und in die Amobarbital und ein SPECT-Tracer co-injiziert werden. Das EEG (*unten Mitte*) erlaubt die Beurteilung der Inaktivierung im zeitlichen Ablauf, zum Beispiel durch die Compressed-Spectral-Array-Analyse (CSA), eine Abschätzung des Inaktivitätsmusters (z.B. Delta-Aktivierung) und das Monitoring der spontanen und induzierten Epileptogenese. Die SPECT zeigt das Volumen des inaktivierten Areals (*rechts unten*), wobei eine Bildfusion mit MRI (*zuunterst*) oder mit einem intravenösen SPECT (*oben*) möglich ist. Nach Wieser et al., Brain Cogn 1997;33:71–97.



Amygdala-Hippokampektomie Operierten deutlich besser ist [26]. Mit Einbussen – besonders was das verbale Gedächtnis betrifft – muss aber bei Amygdala-Hippokampektomie in der sprachdominanten Hemisphäre gerechnet werden. Bei Risiko-Patienten sind deshalb weitere Abklärungen notwendig (siehe Abb. 5).

Was die Komplikationen betrifft, so sind in der Zürcher AHE-Serie keine Operations-bedingten Todesfälle zu beklagen. Insgesamt traten 26 Komplikationen bei 21 Patienten auf (4,64%). 17 Patienten (3,75%) hatten transiente («minor») und 4 Patienten (0,88%) persistierende («major») Komplikationen.

Radiochirurgie

Radiochirurgische Behandlungsoptionen bei Epilepsien werden von einigen Autoren bei Tumor-assoziierten fokalen Epilepsien in «heikler» Lokalisation als vorteilhaft angesehen, zum Beispiel die interstitielle 125-Iod-Radiochirurgie (Seed-

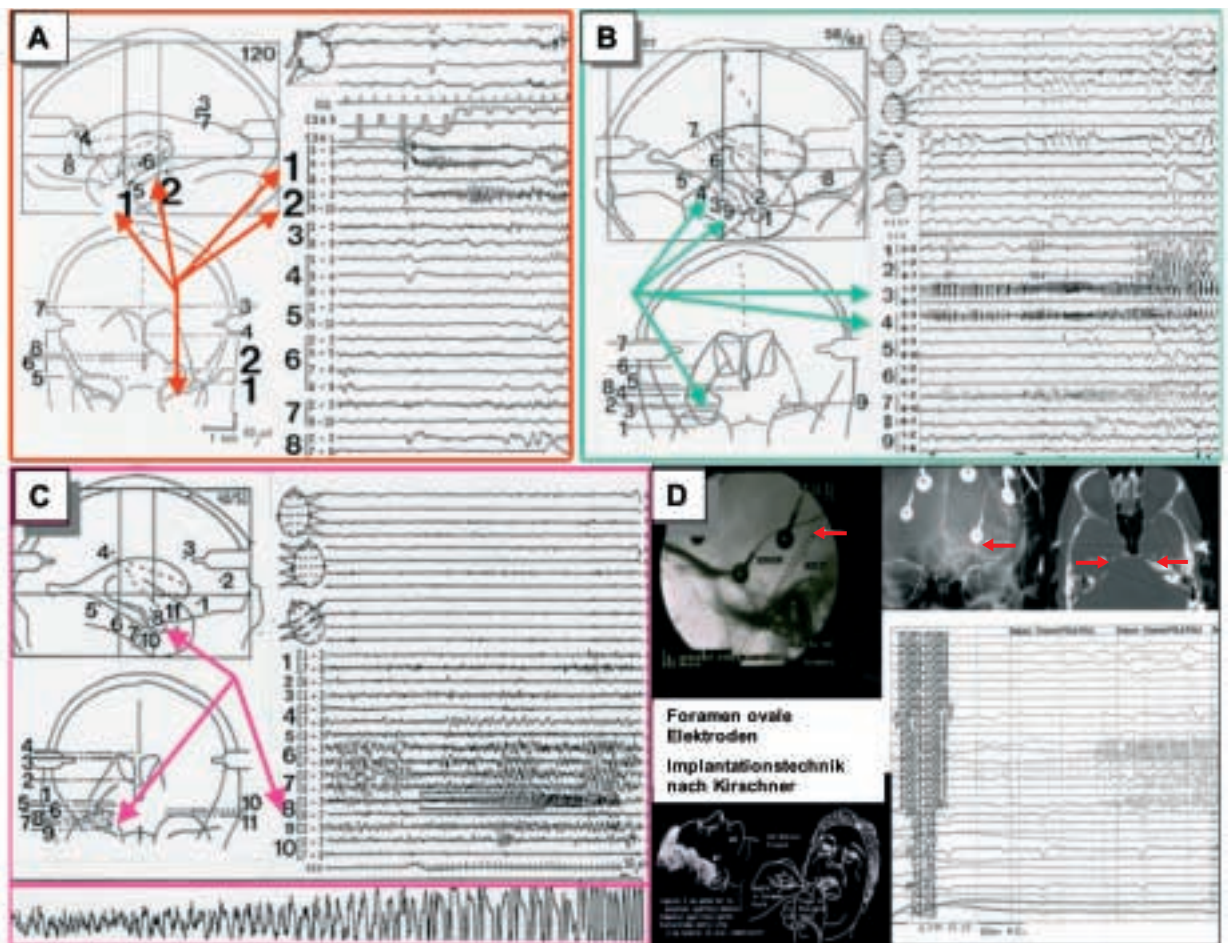
Implantation) von niedriggradigen Gliomen. Argumente für Radiochirurgie sind niedrigere Mortalität und Morbidität bei vergleichbarer Effizienz bezüglich Anfallskontrolle und Lebensqualität. Gamma Knife (GK), Linear-Beschleuniger und Cyclotron-Techniken sind vorhanden und konkurrenzieren. Auf dem Gebiet der sogenannten «nicht-läsionellen Epilepsiechirurgie» liegen bisher aber nur mit der Gamma-Knife-Technik einigermaßen beurteilbare Erfahrungen vor (siehe [27]).

Gamma-Knife-Behandlung mesialer Temporal-lappenepilepsie mit Hippokampus-Sklerose

Zum jetzigen Zeitpunkt ist die Gamma-Knife-Behandlung der mesialen Temporal-lappenepilepsie mit Hippokampus-Sklerose noch eine experimentelle Methode. Die Gamma-Knife-Behandlung bei Epilepsien assoziiert mit kortiko-subkortikalen kavernen Hämangiomen und bei hypothalamischen Hamartomen ist «in Evaluation».

Abbildung 6

Invasive (s. A–C) und semi-invasive (D) Abklärungen mit Anfallsbeginn mesiobasal. (A) Stereoelektroenzephalographie (SEEG) mit gleichzeitigem Anfallsursprung in Hippokampus und Amygdala links, (B) SEEG mit primär hippocampalem Anfallsursprung rechts, (C) SEEG mit amygdalärem Anfallsursprung rechts – siehe auch Detail. (D) Foramen-ovale-Elektroden-Abklärung mit Anfallsursprung in der linken mittleren Hippokampusformation (Phasenumkehr der primären Anfallsentladung in Kontakt FOL6).



Régis in Marseilles behandelte 1993 erstmals einen nicht-tumoralen Fall von mesialer Temporallappenepilepsie mit Hippokampus-Sklerose mit Gamma-Knife-Radiochirurgie. Gegenwärtig verwendet er ein Protokoll, bei dem das mesiale temporale Zielvolumen 6500 bis 7000 mm³ beträgt (gleich wie bei Amygdala-Hippokampektomie nach Yasargil und Wieser) und mit zwei 18 mm Kollimatoren abgedeckt wird. Die Strahlendosis in der 50%-Rand-Isodosis-Linie beträgt 20–25 Gy. Die ersten derart von Régis behandelten 25 Patienten zeigen ermutigende Resultate. Bei einer Nachbeobachtung von 6 bis 72 Monaten (16 Patienten >2 Jahre) sind 13/16 Patienten (81%) anfallsfrei, wobei aber die Anfälle im Durchschnitt erst nach 10,5 (6–21) Monaten sistierten, ausser bei 2 Patienten, die sofort nach Gamma-Knife-Behandlung anfallsfrei wurden. Der verzögerte Eintritt der Wirkung von Gamma-Knife-Behandlung auf die Anfälle war aber für einige Patienten Ursache von Angstreaktionen. Gesichtsfeld-Defizite traten in 3/25 Patienten auf (2 homonyme obere Quadrantanopsien, eine Hemianopsie). Mit Auftreten der Radio-induzierten MRI-Veränderungen (durchschnittlich 10,5 [7–22] Monate nach Gamma-Knife-Therapie) hatten 3 Patienten Kopfschmerzen, Nausea und Erbrechen. Diese Symptome besserten auf Gabe von Kortikosteroiden (Methylprednisolon, 0,5 mg/kg/Tag wird nunmehr routinemässig eingesetzt) [28].

Mit Ausnahme der Balkendurchtrennung und der Vagusnerv-Stimulation werden andere Verfahren wie die stereotaktischen Ausschaltungs-Verfahren, die multiple subpiale Transsektion, tiefe Hirnstimulation, transkranielle Magnetstimulation und Transplantationschirurgie hier nicht behandelt (s. [29]).

Kallosotomie (Corpus Callosotomie, CCT)

Die Kallosotomie hat das Ziel durch die Durchtrennung der wichtigsten Kommissuren die «sekundäre bilaterale Synchronisation», das heisst die interhemisphärische Ausbreitung der paroxysmalen Entladungen und damit auch klinisch eine sekundäre Generalisierung, zu verhindern. Patienten mit atonischen oder tonischen Sturzanfällen profitieren von der Kallosotomie am meisten. Die Kallosotomie wird von einigen Zentren auch als Alternative zur Hemisphärektomie bei Kindern mit Epilepsie und infantiler Hemiplegie, bei Rasmussen-Enzephalitis, Lennox-Gastaut-Syndrom und multifokaler Epilepsie, durchgeführt. In Abhängigkeit von der Lokalisation des elektroenzephalographischen Hauptbefundes

wird zuerst meist eine partielle (anteriore oder posteriore) Kallosotomie durchgeführt, an welche bei ungenügendem Effekt nach etwa zwei Monaten die Durchtrennung des restlichen Balkens und der hippokampalen Kommissur angeschlossen wird.

Für die Jahre 1986–1990 wurden weltweit 563 Balkendurchtrennungen berichtet [17]. Schlüsselt man das Operationsergebnis nach den präoperativ vorhandenen Anfallsformen auf, so sind die Ergebnisse uneinheitlich. Während die Sturzanfälle günstig beeinflusst werden können, zeigen einfache und komplexe Partialanfälle – wenn überhaupt – nur eine geringfügige Besserung. In einzelnen Fällen kam es sogar zu einer vorübergehenden Frequenzzunahme von Partialanfällen [30]. In einer multizentrischen Übersicht [16] waren von 197 Patienten 5% postoperativ anfallsfrei, 71% wiesen eine Reduktion der Anfallshäufigkeit auf und 24% verbesserten sich nicht. Williamson [31] berichtet, dass 70% der Patienten nach Kallosotomie eine mindestens 50prozentige Reduktion der Anfälle aufweisen. Die partielle Kallosotomie ist nur etwa halb so erfolgreich wie die totale Kallosotomie. Obwohl bei vollständiger Kallosotomie neurologische (alien hand syndrome) und neuropsychologische Ausfälle (Split-brain-Symptomatik) auftreten, werden diese allgemein als vertretbar beurteilt.

Eine Kallosotomie kann mittels stereotaktischer Methoden [32] oder mittels Radiochirurgie (*Gamma-Knife*) durchgeführt werden [33]. Bei der Gamma-Knife-Kallosotomie werden mit hoher Dosis (von 120 Gy) Radionekrosen perlschnurartig und kleinvolumig zunächst im vorderen Balken erzeugt. Die Gamma-Knife-Kallosotomie ist insofern von grosser Bedeutung, weil sie die Frage, ob bei bestimmten Epilepsie-Konstellationen zuerst die Vagusnerv-Stimulation oder die Kallosotomie angeboten werden sollte, wieder in das Zentrum der Diskussion gerückt hat.

Vagusnerv-Stimulation

Bei der Vagusnerv-Stimulation (VNS) werden die C-Fasern des linken Vagusnerven am Hals mittels implantierter Elektrode und einem implantierbaren, programmierbaren Pulsgenerator, welcher Stromimpulse der gewünschten Frequenz und Dauer abgibt, intermittierend – oder vom Patienten zu Beginn einer Aura – gereizt. Vagusnerv-Stimulation soll einen inhibitorischen Effekt ausüben und dadurch die Anfälle verhindern. 1997 wurde diese Behandlung in den USA – und mit einiger Verzögerung dann auch in Europa – aner-

kannt als Zusatztherapie bei Patienten >12 Jahren mit fokalen, Therapie-refraktären Anfällen.

Schmidt et al. [34] fordern vor Vagusnerv-Stimulation, dass (1.) Pharmakoresistenz für 2 Antiepileptika der ersten Wahl in Monotherapie und für eine Kombinationstherapie vorliegt und dass ein «adäquates» Antiepileptikum der «neuen Generation» eingesetzt wurde, (2.) fokale epileptische Anfälle oder eine symptomatische Epilepsie vorhanden ist und nicht-epileptische Anfälle (mit Bestätigung im Videomonitoring) ausgeschlossen wurden, und dass (3.) der Patient kein geeigneter Kandidat für resektive Epilepsiechirurgie ist oder eine solche nicht will, trotz adäquater Information.

Ergebnisse

Zum Zeitpunkt der Schliessung der Cyberonics Patient Registry waren 7205 Patienten aufgenommen, die mit einem Durchschnittsalter von 27,3 Jahren eine Vagusnerv-Stimulation erhielten. Vor der Implantation hatten diese VNS-Patienten im Durchschnitt einen Anfall/Tag und eine Epilepsiedauer von durchschnittlich 19 Jahren. 87% nahmen 2 oder mehr Antiepileptika und 46% nahmen 3 und mehr Antiepileptika ein. Ungefähr 63% hatten fokale Anfälle, 21% generalisierte; 13% hatten ein Lennox-Gastaut-Syndrom, 0,3% eine juvenile Myoklonusepilepsie und 3% eine andere Epilepsieform. Während die Firma Cyberonics zum Zeitpunkt 3 Monate nach VNS-Implantation (n = 2229) erstaunlich gute Resultate angibt, sind die Ergebnisse der aktiv kontrollierten Studien weniger günstig und zeigen eine Anfalls-Reduktion von 28% («high stimulation» versus 15% Reduktion unter «low stimulation» gegenüber Baseline) in den ersten 3 Monaten [35]. In einigen Patienten zeigte sich ein günstiger Effekt erst nach 6 Monaten. In der im Juli 1999 publizierten Überprüfung der Evidenzlage (vorwiegend basierend auf den Studien EO3 und EO5) kam die American Academy of Neurology zum Schluss, dass die Wirksamkeit von Vagusnerv-Stimulation vergleichbar ist mit derjenigen von «neuen Antiepileptika» [36].

Die Nachteile von Vagusnerv-Stimulation sind, dass nur wenige Patienten anfallsfrei wurden; dass es keine Vorhersage gibt, welche Patienten von Vagusnerv-Stimulation profitieren; dass die Batterie nach 3–5 Jahren ausgewechselt werden muss; und dass es während der Stimulation zu Heiserkeit und Atemnot kommen kann. Wegen der Stimmband-Adduktion [37] ist eine Vagusnerv-Stimulation nur bei intakter Funktion der Gegenseite möglich. Das postoperative Infektionsrisiko liegt bei ungefähr 2%.

Epilepsie und verhaltensneurologische Aspekte

Epileptische Anfälle interferieren in vielfältiger Weise mit einem normalen Leben. Faktoren die mit psychiatrischen und verhaltensneurologischen Auffälligkeiten bei Epilepsien assoziiert sind, sind primärer Hirnschaden, insbesondere Rindenaufbaustörungen, Art und Frequenz der Anfälle und damit verbunden Schul- und Ausbildungsprobleme, zwischenmenschliche Beziehungsprobleme, Medikamente und vor allem unerwünschte Nebenwirkungen derselben, und das Stigma an Epilepsie zu leiden, mit entsprechenden Einschränkungen, z.B. auch was die Fahrerlaubnis betrifft. Störungen im sexuellen Bereich und daraus resultierende Minderwertigkeitsgefühle oder depressive Entwicklungen werden häufig beklagt. Temporalappenepilepsien gehen mit Material-spezifischen Lern- und Gedächtnisstörungen einher und können mit spezifischen verhaltensneurologischen Syndromen assoziiert sein. Die Prävalenz von psychiatrischen Auffälligkeiten wird von einigen Psychiatern auf über 30% geschätzt [38]. «Epileptische Wesensänderungen» wurden in der älteren Literatur ausführlich diskutiert, kontrollierte Studien in der Zeit seit Einführung der modernen Antiepileptika konnten aber dafür keine beweisenden Daten vorlegen. Neben dem psychomotorischen Status epilepticus, den peri-iktalen Psychosen und Veränderungen der Stimmungslage (siehe [39]) ist das Waxman-Geschwind-Syndrom [40], eine Kombination von Persönlichkeits- und Verhaltensvariablen bei Patienten mit Temporalappenepilepsie, von besonderer Bedeutung. Dieses Syndrom wird als «interiktuales Persönlichkeits- und Verhaltens-Syndrom bei Temporallappenepilepsie» bezeichnet und ist nach Geschwind charakterisiert durch (a) vermehrte Beschäftigung mit Philosophie, Moral und Religion; (b) Hypergraphie; (c) Hyposexualität und (d) Reizbarkeit. Später wurde dieses Syndrom in folgenden drei Punkten zusammengefasst [41–43]: (a) Umständlichkeit, das heisst eine Tendenz zur Übergenauigkeit/Pedanterie, mit exzessiver im Detail verhafteter Sprache, exzessivem Schreiben (Hypergraphie), und einer «klebrigen» Umgangsart (Viskosität); (b) veränderte Sexualität, meist in Richtung Hyposexualität, oder Veränderungen des sexuellen Geschmacks (Transvestismus, Fetischismus usw.) und (c) intensivierte kognitiv/emotionale Sphäre, das heisst erhöhtes Interesse an Philosophie, Moral und Religion und intensivierte Gefühlsleben. Geschwind und andere Autoren betonen, dass dieses Syndrom spezifisch für Temporallappenepilepsie ist, das heisst, es kommt nicht bei extratemporalen Epilepsien vor und auch nicht bei anderen Läsio-

nen des Temporallappens ohne Epilepsie. Dem entsprechend postulierten sie, dass das Vorliegen eines «aktiven epileptischen Herdes» der ursächliche Faktor für die Ausbildung dieses Syndroms sei, derart dass das interiktale Bombardement die synaptische Reagibilität nachgeschalteter Neuronenverbände im Sinne des «Kindling» verändert und zu einer Art von «sensorisch-limbischer Hyperkonnektion» (sensory-limbic hyperconnection) führe.

Pontius [44, 45] beschrieb anhand von 21 Fällen die «limbic psychotic trigger reaction» als de novo Kurzpsychose mit bizarren Handlungen (Mord, Feuer setzen, Bankraub) ohne Motiv, Plan und Emotionen (öfters an Fremden und ohne Zeugen), an welche sich die «erschütterten», vorher nicht gewalttätigen Patienten, erinnerten. Pontius postuliert bei der «limbic psychotic trigger reaction» eine Dysbalance zwischen gewissen präfrontalen und limbischen (besonders Amygdala-)Funktionen.

Psychosen und Veränderungen der Stimmungslage bei Epilepsien wurden als *das* Modell für das Verständnis psychiatrischer Krankheitsbilder angesehen [46]. Eine kausale Beziehung ist bei iktalen und postiktalen Psychosen gegeben, ist aber weniger klar bei der sogenannten «alternierenden Psychose» [47]. Die Beobachtung der sogenannten «forcierten Normalisierung» liess Landolt [48] vermuten, dass die Psychose eine Art physiologische Reaktion auf die epileptische Störung/Dysfunktion im Sinne eines antithetischen Konzeptes sei.

Was die Schizophrenie-ähnliche Psychose [49] betrifft, so grenzten sie Perez und Trimble [50] von der Schizophrenie durch das Erhaltenbleiben einer affektiven Wärme und fehlenden Persönlichkeitszerfall ab. Zahlreiche Untersuchungen widmeten sich der Frage der Lateralität [51, 52]. Es wurde behauptet, dass schizophreniforme Veränderungen eher mit linksseitiger und manisch-depressive Syndrome eher mit rechtsseitiger Temporallappenepilepsie assoziiert sind, aber die Datenlage ist diesbezüglich nicht schlüssig. Hingegen geht aus der pädiatrischen Literatur eindeutig hervor, dass das Auftreten von Anfällen in der frühen Kindheit oft mit Entwicklungsstillstand oder Entwicklungsrückschritten assoziiert ist und dass verhaltensneurologische Auffälligkeiten im Sinne von Aufmerksamkeitsstörungen, Hyperaktivität, Zornausbrüchen und gesteigerter Aggression bei schwer behandelbaren Kindern mit Epilepsie häufig sind. Eine frühzeitige operative Behandlung, sofern erfolgreich, kann diese Kinder nicht nur vom Anfallsleiden heilen, sondern auch die negativen Langzeitfolgen von Anfällen im Kindes- und Jugendalter verhindern.

Literatur

- 1 Wieser HG, Jallon P. Epilepsie. In: Hess K, Steck A, Herausgeber. Neurologie-Kompandium. Bern: Hans Huber; 2002. S. 183–224.
- 2 Engel J Jr, International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001;42:796–803.
- 3 Blume WT, Luders HO, Mizrahi E, Tassinari C, van Emde Boas W, Engel J Jr. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001;42:1212–8.
- 4 Wieser HG. Epilepsien mit spezieller Anfallsauslösung (Reflexepilepsien). In: Fröscher W, Vassella F, Hufnagel A, Herausgeber. Die Epilepsien. Stuttgart: Schattauer; 2004. S. 223–9.
- 5 Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342:314–9.
- 6 Perucca E. Clinical pharmacology and therapeutic use of the new antiepileptic drugs. *Fundam Clin Pharmacol* 2001;15:405–17.
- 7 Wong IC, Mawer GE, Sander JW, Lhatoo SD. A pharmaco-epidemiologic study of factors influencing the outcome of treatment with lamotrigine in chronic epilepsy. *Epilepsia* 2001;42:1354–8.
- 8 Bourgeois BF. Pharmacologic interactions between valproate and other drugs. *Am J Med* 1988;84:29–33.
- 9 Kwan P, Brodie MJ. Refractory epilepsy: a progressive, intractable but preventable condition? *Seizure* 2002;11:77–84.
- 10 Sisodiya SM, Lin WR, Harding BN, Squier MV, Thom M. Drug resistance in epilepsy: expression of drug resistance proteins in common causes of refractory epilepsy. *Brain* 2002;125:22–31.
- 11 Sisodiya SM, Heffernan J, Squier MV. Over-expression of P-glycoprotein in malformations of cortical development. *Neuroreport* 1999;10:3437–41.
- 12 Volk HA, Burkhardt K, Potschka H, Chen J, Becker A, Loscher W. Neuronal expression of the drug efflux transporter P-glycoprotein in the rat hippocampus after limbic seizures. *Neuroscience* 2004;123:751–9.
- 13 Gottesman MM, Fojo T, Bates SE. Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters. *Nat Rev Cancer* 2002;2:48–58.
- 14 Siddiqui A, Kerb R, Weale ME, Brinkmann U, Smith A, Goldstein DB, et al. Association of multidrug resistance in epilepsy with a polymorphism in the drug-transporter gene ABCB1. *N Engl J Med* 2003;348:1442–8.
- 15 Sills GJ, Kwan P, Butler E, de Lange EC, van den Berg DJ, Brodie MJ. P-glycoprotein-mediated efflux of antiepileptic drugs: preliminary studies in mdr1a knockout mice. *Epilepsy Behav* 2002;3:427–32.
- 16 Engel J Jr. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel J Jr, editor. *Surgical Treatment of the Epilepsies*. New York: Raven Press; 1997. p. 553–72.
- 17 Engel J Jr, Van Ness PC, Rasmussen TB, Ojemann LM. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel J Jr, editor. *Surgical Treatment of the Epilepsies*. 2nd edition. New York: Raven Press; 1993. p. 609–22.

- 18 Wieser HG, Yasargil MG. Selective amygdalohippocamp-ectomy as a surgical treatment of mesiobasal limbic epilepsy. *Surg Neurol* 1982;17:445–57.
- 19 Wieser HG. Electroclinical features of the psychomotor seizure. Stuttgart, London: G. Fischer-Butterworths; 1983.
- 20a Niemeyer P. The transventricular amygdala-hippocamp-ectomy in temporal lobe epilepsy. In: Baldwin M, Bailey P, editors. *Temporal Lobe Epilepsy*. Springfield-Illinois: Charles C. Thomas; 1958. p. 461–82.
- 20b Olivier A. Commentary: cortical resections. In: Engel J Jr, editor. *Surgical Treatment of the Epilepsies*. New York: Raven Press; 1987. p. 405–16.
- 21 Germano IM. Transsulcal approach to mesiotemporal lesions. Anatomy, technique, and report of three cases. *Neurosurg Focus* 1996;1:e4.
- 22 Yonekawa Y, Imhof H-G, Taub E, Curcic M, Kaku Y, Roth P, et al. Supracerebellar transtentorial approach to posterior temporomedial structures. *J Neurosurg* 2001;94:339–45.
- 23 Wieser HG for the ILAE Commission Neurosurgery. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 2004;45:695–714.
- 24 Wieser HG, Ortega M, Friedman A, Yonekawa Y. Long-term seizure outcome following amygdalohippocamp-ectomy. *J Neurosurg* 2003;98:751–63.
- 25 Wieser HG, Häne P. Antiepileptic drug treatment before and after selective amygdalohippocamp-ectomy. *Epilepsy Res* 2003;55:211–23.
- 26 Birri R, Perret E, Wieser HG. Der Einfluss verschiedener Temporallappenoperationen auf das Gedächtnis bei Epileptikern. *Nervenarzt* 1982;53:144–9.
- 27 Wieser HG, Herausgeber. Neue Epilepsiechirurgische Behandlungsverfahren: Gamma-Knife-Behandlung; interstitielle Bestrahlung, LINAC, Protonenbestrahlung. *Zeitschrift für Epileptologie* 2002;15:75–101.
- 28 Régis J, Bartolomei F, Rey M, Genton P, Dravet C, Semah F, et al. Gamma knife surgery for mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1999;40:1551–6.
- 29 Wieser HG. Operative Behandlung der Epilepsien. In: Fröscher W, Vassella F, Hufnagel A, Herausgeber. *Die Epilepsien*. 2. Auflage. Stuttgart: Schattauer; 2004. S. 679–97.
- 30 Spencer SS, Spencer DD, Glaser GH, Williamson PD, Mattson RH. More intense focal seizure types after callosal section: the role of inhibition. *Ann Neurol* 1984;16:686–93.
- 31 Williamson PD. Corpus callosum section for intractable epilepsy: criteria for patient selection. In: Reeves AG, editor. *Epilepsy and the Corpus Callosum*. New York: Plenum Press; 1985. p. 243–57.
- 32 Marino R Jr, Gronich G. Corpus callosum stimulation and stereotactic callosotomy in the management of refractory generalized epilepsy. Preliminary communication. *Arq Neuropsiquiatr* 1989;47:320–5.
- 33 Pendl G, Eder HG, Schroettner O, Leber KA. Corpus callosotomy with radiosurgery. *Neurosurgery* 1999;45:303–7; discussion 307–8.
- 34 Schmidt D, Elger CE, Stefan H, Bergmann A, Bauer G, Brandt U, et al. Der Stellenwert der Vagus-Nerv-Stimulation in der Epilepsiebehandlung. *Nervenheilkunde* 1999;18:558–61.
- 35 Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, Uthman BM, Naritoku DK, Tecoma ES, et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology* 1998;51:48–55.
- 36 Fisher RS, Handforth A. Reassessment: vagus nerve stimulation for epilepsy. *Neurology* 1999;53:666–9.
- 37 Zumsteg D, Jenny D, Wieser HG. Vocal cord adduction during vagus nerve stimulation for treatment of epilepsy. *Neurology* 2000;54:1388–9.
- 38 Fenwick PBC, Blumer D, Caplan R, Ferguson SM, Sarard G, Victoroff JL. Presurgical psychiatric assessment. In: Engel J Jr, editor. *Surgical Treatment of the Epilepsies*. 2nd edition. New York: Raven Press; 1993. p. 273–90.
- 39 Wieser HG. Temporal lobe epilepsies. In: *The Epilepsies, Part II. Volume 73 (Revised Series 29)*. Volume editor H. Meinardi. In: Vinken PJ, Bruyn GW, editors. *Handbook of Clinical Neurology*. Amsterdam: Elsevier; 2000. p. 53–96.
- 40 Waxman SG, Geschwind N. The interictal behavioral syndrome of temporal lobe epilepsy. *Ann Gen Psychiatry* 1975;32:1580–6.
- 41 Geschwind N. Behavioural changes in temporal lobe epilepsy. *Psychol Med* 1979;9:217–9.
- 42 Benson DF. The Geschwind syndrome. In: Blumer D, Benson DF, editors. *Psychiatric Manifestations of Epilepsy*. Vol. 2. New York: Grune Stratton; 1982. p. 25–48.
- 43 Blumer D. *Psychiatric Aspects of Epilepsy*. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1984.
- 44 Bruens JH. Psychosis in epilepsy: historic concepts and new developments. In: Canger R, Angeleri F, Penry JK, editors. *Advances in Epileptology, XIth Epilepsy International Symposium*. New York: Raven Press; 1980. p. 161–6.
- 45 Pontius AA. Stimuli triggering violence in psychoses. *J Forensic Sci* 1981;26:123–8.
- 46 Pontius AA. Forensic significance of the limbic psychotic trigger reaction. *Bull Am Acad Psychiatry Law* 1996;24:125–34.
- 47 Tellenbach H. Epilepsie als Anfallsleiden und als Psychose. Über alternative Psychosen paranoider Prägung bei 'forzierter Normalisierung' (Landolt) des Elektroencephalogramms. *Epileptischer Nervenarzt* 1965;36:190–202.
- 48 Landolt H. Serial electroencephalographic investigations during psychotic episodes in epileptic patients and during schizophrenia attacks. In: Lorentz de Haas A, editor. *Lectures on Epilepsy*. Amsterdam: Elsevier; 1958. p. 91–133.
- 49 Slater E, Beard AW. The schizophrenia-like psychoses of epilepsy. *Br J Psychiatry* 1963;109:95–150.
- 50 Perez M, Trimble MR. Epileptic psychosis – a diagnostic comparison with process schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1985;146:155–63.
- 51 Flor-Henry P. Psychosis and temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1969;10:363–95.
- 52 Sherwin I. Psychosis associated with epilepsy: significance of laterality of the epileptogenic lesion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981;44:83–5.