

Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Assoziation von Parametern des intrakraniellen EEG
mit postoperativer Anfallskontrolle, histopathologischem Befund
und Hirnregion der Anfallsentstehung
bei Patienten mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

David Steinbart

aus Berlin

Datum der Promotion: 04.06.2021

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
Abstrakt	9
1. Einleitung	13
1.1 Begriffsdefinition und Epidemiologie der Epilepsie	13
1.2 Historische Entwicklung der Epileptologie und Epilepsiechirurgie: Pionierarbeit in Großbritannien und Deutschland	13
1.3 Das moderne Konzept der Epilepsiechirurgie	16
1.3.1 Definition der pharmakoresistenten Epilepsie	16
1.3.2 Indikation zur Evaluation einer epilepsiechirurgischen Therapie	16
1.3.3 Das Grundkonzept des epilepsiechirurgischen Eingriffs	17
1.3.4 Ablauf der Evaluation einer epilepsiechirurgischen Therapie	19
1.3.5 Postoperativer Verlauf und Erfolgsrate des epilepsiechirurgischen Eingriffs	20
1.4 Intrakranielles EEG	24
1.5 Elektrophysiologische Parameter des intrakraniellen EEGs	24
1.5.1 Anfallsursprungsmuster (Seizure Onset Pattern, SOP)	25
1.5.2 Größe der Anfallsursprungszone	27
1.5.3 Ausbreitung des elektrographischen Anfallsmusters	27
1.6 Ziele der Arbeit	28
2. Methoden	29
2.1 Prozedere der prächirurgischen Diagnostik und Resektion	29
2.2 Basisdaten	30
2.3 Auswertung der intrakraniellen EEGs	31
2.4 Untersuchte EEG-Parameter	32
2.4.1 EEG-Muster bei Anfallsbeginn (Anfallsursprungsmuster, „Seizure onset pattern“ SOP)	32
2.4.2 Größe der Anfallsursprungsregion („Seizure onset zone“, SOZ)	35
2.4.3 Klinische Anfallsmanifestation	36
2.4.4 Propagation der elektrischen Anfallsaktivität	37
2.5 Datenauswertung	37
2.6 Statistische Auswertung	38

2.7 Beachtung von Richtlinien und Bestimmungen	40
3. Ergebnisse	41
3.1 Patientenkollektiv und neuropathologische Befunde	41
3.2 Elektrophysiologische Parameter und Anfallssemiologie	44
3.3 Postoperative Anfallsprognose	47
3.4 Histopathologischer Befund	52
3.5 Lokalisation der Anfallsursprungszone.....	57
3.6 Initialer Propagationsweg	61
4. Diskussion	65
4.1 Einordnung der Hauptergebnisse	65
4.1.1 Größe der Anfallsursprungszone als Prädiktor für postoperative Anfallsfreiheit.....	65
4.1.2 SOPs als Prädiktoren für postoperative Anfallsfreiheit.....	66
4.1.3 Kritische Auseinandersetzung mit dem Konzept des SOP	66
4.1.5 Intrapersonelle Varianz der Anfallsmuster	71
4.1.6 Übertragbarkeit der Ergebnisse auf das Skalp-EEG.....	72
4.2 Methodische Stärken und Schwächen.....	73
4.3 Fazit	77
Literaturverzeichnis	78
Eidesstattliche Versicherung	89
Lebenslauf.....	92
Publikationsliste	93
Danksagung	94

Einleitende Anmerkung

Daten aus der vorliegenden Arbeit wurden zum Teil bereits publiziert in:

David Steinbart*, Mirja Steinbrenner*, Frank Oltmanns, Martin Holtkamp. Prediction of seizure freedom after epilepsy surgery – Critical reappraisal of significance of intracranial EEG parameters. *Clinical Neurophysiology*, 2020;131(11):2682-2690. doi.org/10.1016/j.clinph.2020.08.018.

* gleichberechtigte Erstautorenschaft

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1:	Übersicht der verschiedenen epilepsiechirurgischen Eingriffe und deren Indikationsstellung.	Seite 18
Abbildung 2.1:	Low voltage fast activity (LVFA).	Seite 32
Abbildung 2.2:	Slow wave followed by LVFA.	Seite 33
Abbildung 2.3:	Sharp activity < 13 Hz.	Seite 33
Abbildung 2.4:	Rhythmic spiking.	Seite 34
Abbildung 2.5:	Delta brush.	Seite 34
Abbildung 2.6:	Electrodecremental pattern.	Seite 35
Abbildung 2.7:	Delta waves.	Seite 35
Abbildung 2.8:	Dreidimensional rekonstruierte MRT-Darstellung der implantierten subduralen Elektroden mit eingezeichneten Beispielen von Anfallsursprungszone und Propagationsweg.	Seite 37
Abbildung 3.1:	Übersicht über das Patientenkollektiv.	Seite 42
Abbildung 3.2:	Klinik-EEG-Latenzen bei patientenbasierter Auswertung unterteilt nach postoperativer Anfallsprognose nach 1 Jahr (Engel-Klassifikation).	Seite 48
Abbildung 3.3:	Propagationslatenzen bei patientenbasierter Auswertung unterteilt nach postoperativer Anfallsprognose nach 1 Jahr (Engel-Klassifikation).	Seite 49
Abbildung 3.4:	Klinik-EEG-Latenzen der patientenbasierten Auswertung unterteilt nach den histopathologischen Befunden.	Seite 54
Abbildung 3.5:	Klinik-EEG-Latenzen der patientenbasierten Auswertung unterteilt nach dem Vorliegen einer Ammonshornsklerose gegenüber allen anderen histopathologischen Befunden.	Seite 54
Abbildung 3.6:	Propagationslatenzen der patientenbasierten Auswertung unterteilt nach den Befunden der histopathologischen Untersuchung.	Seite 55
Abbildung 3.7:	Klinik-EEG-Latenzen der anfallsbasierten Auswertung unterteilt nach der Topographie.	Seite 58
Abbildung 3.8:	Propagationslatenzen der anfallsbasierten Auswertung unterteilt nach der Topographie.	Seite 59

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1: Definition der verschiedenen Zonen und Läsionen des Kortex.	Seite 18
Tabelle 2.1: Klassifikation der postoperativen Anfallskontrolle.	Seite 30
Tabelle 2.2: Klassifikation von epileptischen Anfällen nach ILAE in der deutschen Übersetzung.	Seite 36
Tabelle 3.1: Klinische und neuropathologische Daten des Patientenkollektivs. ...	Seite 43
Tabelle 3.2: Semiologie der ausgewerteten Anfälle erfasst nach ILAE.	Seite 44
Tabelle 3.3: Lokalisation der Anfallsursprungszone (Topographie).	Seite 45
Tabelle 3.4: Anfallsursprungsmuster (Seizure onset pattern, SOP).	Seite 45
Tabelle 3.5: Übersicht über die Klinik-EEG-Latenz, Anfallsdauer und Propagationslatenz.....	Seite 46
Tabelle 3.6: Postoperativer Verlauf und elektrophysiologische Parameter.	Seite 50
Tabelle 3.7: Prädiktoren für postoperative Anfallsfreiheit (Engel Klasse I).	Seite 51
Tabelle 3.8: Histopathologischer Befund und elektrophysiologische Parameter. .	Seite 56
Tabelle 3.9: Lokalisation der Anfallsursprungszone (Topographie) und elektrophysiologische Parameter.	Seite 60
Tabelle 3.10: Lokalisation der Anfallsursprungszone unterteilt nach erster Lokalisation der Propagation.	Seite 62
Tabelle 3.11: Propagationswege unterteilt nach Topographie (Ort der Anfallsentstehung).	Seite 63

Abkürzungsverzeichnis

95% KI	95%-Konfidenzintervall
Abb.	Abbildung
AED	Antiepileptikum
cm	Zentimeter
cMRT	Kraniales Magnetresonanztomogramm
ED	<i>Electrodecremental pattern</i> , englisch für Elektrisches Dekrement
EEG	Elektroenzephalographie
FCD	Fokale kortikale Dysplasie
Hz	Hertz
iEEG	Intrakranielles EEG
ILAE	<i>International League Against Epilepsy</i> , englisch für Internationale Liga gegen Epilepsie
SOP	<i>Ictal onset pattern</i> , englisch für Anfallsursprungsmuster
IQR	Interquartilenabstand
LFRS	<i>Low frequency high amplitude repetitive spiking</i> , englisch für Niederfrequente, hochamplitudige, periodische Spitzen
LVFA	<i>Low voltage fast activity</i> , englisch für Hochfrequente, hochamplitudige Aktivität
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomogramm
OR	<i>Odds Ratio</i> , englisch für Quotenverhältnis
PET	Positronen Emission Tomographie
s	Sekunde
SA < 13 Hz	<i>Sharp activity < 13 Hz</i> , englisch für Scharf geformte Aktivität mit Frequenz < 13 Hz
SEEG	Stereotaktisch implantierte Tiefenelektroden
SOP	<i>Seizure onset pattern</i> , englisch für Anfallsursprungsmuster
SOZ	<i>Seizure onset zone</i> , englisch für Anfallsursprungszone

Abstrakt

Einleitung: Bei pharmakoresistenter fokaler Epilepsie stellt ein epilepsiechirurgischer Eingriff die effektivste Therapie bei geeigneten Patienten dar, um Anfallsfreiheit zu erreichen. Falls in der prächirurgischen Diagnostik nicht-invasive Untersuchungsverfahren zu inkongruenten Ergebnissen führen, wird eine intrakranielle Elektroenzephalographie-Ableitung (iEEG) mit subduralen oder anderen Elektroden zur Abgrenzung der Anfallsursprungszone und eloquenter Kortexareale durchgeführt.

Im iEEG können die Morphologie des Anfallsmusterbeginns als *Seizure onset pattern* (SOP, Anfallsursprungsmuster) und die Größe der Anfallsursprungszone (SOZ) bestimmt werden. Außerdem kann die weitere Ausbreitung des Anfallsmusters (Propagation) zeitlich und räumlich beschrieben werden. Vorstudien ergaben Hinweise, dass diese elektrophysiologischen Parameter als Prädiktoren für die Abschätzung der postoperativen Anfallsprognose dienen sowie Zusammenhänge mit der Histopathologie und Hirnregion der zugrundeliegenden epileptogene Läsion bestehen können.

Methodik: In dieser retrospektiven Studie wurden alle Patienten mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie eingeschlossen, die zwischen Januar 2006 und Dezember 2015 im Epilepsie-Zentrum Berlin ein intrakranielles EEG-Monitoring mit subduralen Elektroden durchliefen. Für jedes Anfallsmuster wurden SOP, Größe der SOZ (fokal ≤ 2 cm vs. regional > 2 cm) sowie Latenz zwischen Beginn des klinischen Anfalls und Beginn des Anfallsmusters im EEG und Propagationslatenz (Zeit in Sekunden bis zum Auftreten ictaler Aktivität > 2 cm jenseits der SOZ) bestimmt. Diese Parameter wurden auf Assoziationen mit der postoperativen Anfallsfreiheit, dem histopathologischen Befund und der Hirnregion der Anfallsentstehung analysiert.

Ergebnisse: Es wurden 324 mit iEEG aufgezeichnete Anfallsmuster von 81 konsekutiven Patienten (34 Frauen) ausgewertet. Das Vorliegen einer fokalen SOZ war ein unabhängiger Prädiktor für postoperative Anfallsfreiheit (OR=4,091, 95% KI 1,433 – 11,679). Hingegen bestand keine Assoziation zwischen spezifischen SOP und postoperativer Anfallsfrequenz.

Eine *Low voltage fast activity* war das prädominante SOP (37% der Anfallsmuster) und war mit einer temporal neokortikal lokalisierten SOZ assoziiert ($p = 0,001$). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem SOP bzw. der Größe der SOZ und dem histopathologischen Befund zeigte sich nicht.

Anfälle mit temporo-mesialem Ursprung zeigten eine signifikant längere Klinik-EEG-Latenz (Median -20,0 s) im Vergleich zu Anfällen mit temporal neokortikalem (Median -12,0 s; $p < 0,01$) und frontalem Beginn (Median -6,0 s; $p < 0,01$). Auch die Propagationslatenz war bei temporo-mesialem Anfallsbeginn (Median 16,0 s) signifikant länger als bei temporal neokortikalem (Median 8,0 s; $p < 0,01$) und frontalem Ursprung (Median 5,5 s; $p < 0,01$).

Schlussfolgerung: Eine fokal umschriebene SOZ war ein Prädiktor für postoperative Anfallsfreiheit. Hingegen standen spezifische SOPs weder mit postoperativer Anfallsfreiheit noch mit dem histopathologischen Befund in Verbindung. Die elektrische Anfallsaktivität aus dem mesialen Temporallappen breitete sich im Vergleich zu Anfallsmustern aus neokortikalen Hirnarealen signifikant später aus.

Abstract

Introduction: In focal drug-resistant epilepsy (DRE), the most successful treatment approach to achieve seizure freedom in eligible patients is resective epilepsy surgery. If non-invasive presurgical diagnostics do not yield conclusive results, intracranial electroencephalography (iEEG) is used to delineate the seizure onset zone (SOZ) and adjacent eloquent cortical structures.

Additional iEEG parameters have been described, including morphology of *seizure onset patterns* (SOP) and extent of SOZ. Furthermore, propagation of seizure activity in time and space can be analyzed. Previous studies have suggested, that iEEG parameters may have predictive value regarding postsurgical seizure freedom and may be associated with histopathology and brain regions of SOZ.

Methods: All patients with DRE who underwent iEEG with subdural electrodes between January 2006 and December 2015 in the Epilepsy-Center Berlin were included into this retrospective study. For each seizure, the following iEEG parameters were examined: SOP, extent of SOZ (focal ≤ 2 cm vs. regional > 2 cm), latency between EEG seizure onset and start of seizure propagation (time till seizure spread > 2 cm from SOZ) and latency between onset of ictal semiology and EEG seizure onset. The iEEG parameters were analyzed regarding associations with post-operative seizure freedom, histopathology and brain region of SOZ.

Results: Eighty-one patients (34 female) with 324 seizures were assessed. Focal SOZ was independently associated with 1-year post-operative seizure freedom (OR=4.091, 95% CI 1.433 – 11.679). No significant associations between specific SOPs and post-operative seizure freedom were found.

Low voltage fast activity (LVFA) was the most frequent SOP (37%). While no SOP was linked to specific histopathologies, an association between LVFA and temporal neocortical seizure onset was observed.

Seizures originating in temporo-mesial structures showed a significantly longer latency between onset of seizure semiology and EEG seizure onset (median -20.0 s) in comparison to onset in temporal neocortical (median -12.0 s; $p < 0,01$) and in frontal structures (median -6.0 s; $p < 0,01$). Also, latency from EEG seizure onset to start of propagation was significantly longer in seizures originating in temporo-mesial cortex

(median 16.0 s) in comparison to temporal neocortical SOZ (median 8.0 s; $p < 0,01$) and to frontal seizure focus (median 5.5 s; $p < 0,01$).

Conclusion: A focal SOZ but no specific SOP predicted seizure freedom after epilepsy surgery. Also, no significant link between SOP and histopathology was found. Seizures originating in temporo-mesial cortex showed significantly longer latencies till seizure spread in comparison to seizures generated in neocortical brain regions.

1. Einleitung

1.1 Begriffsdefinition und Epidemiologie der Epilepsie

Die Internationale Liga gegen Epilepsie (ILAE) definiert einen epileptischen Anfall als ein vorübergehendes Auftreten von klinischen Zeichen und Symptomen aufgrund abnormer exzessiver oder synchronisierter neuronaler Aktivität im Gehirn.¹

Von einem epileptischen Anfall als Symptom ist konzeptionell die Epilepsie als Erkrankung abzugrenzen. Eine Epilepsie wird durch die ILAE als Erkrankung des Gehirns definiert, die durch ein relevant erhöhtes Risiko spontan auftretender, wiederkehrender epileptischer Anfälle (im Vergleich zur Normalbevölkerung) charakterisiert ist.^{1,2}

Zur Diagnose einer Epilepsie bedarf es entweder mindestens zwei in einem Zeitintervall von > 24 h unprovokiert aufgetretener epileptischer Anfälle oder eines unprovokiert aufgetretenen Anfalls in Verbindung mit einer Wahrscheinlichkeit von über 60% für das Wiederauftreten eines epileptischen Anfalls in den folgenden 10 Jahren. Ein solches erhöhtes Risiko kann durch Nachweis epilepsietypischer Potenziale in der Elektroenzephalografie (EEG) oder durch Nachweis einer potenziell epileptogenen Läsion im Magnetresonanztomogramm (MRT) angezeigt werden. Drittens kann eine Epilepsie bei Vorliegen eines Epilepsiesyndroms, z.B. einer juvenilen myoklonischen Epilepsie, diagnostiziert werden.²

Die Epilepsie hat in Industrienationen eine Prävalenz von 7,1/1.000, was in Deutschland etwa 600.000 Betroffenen entspricht. Nach dem Schlaganfall ist sie damit die zweithäufigste schwere neurologische Erkrankung.³

Weltweit sind geschätzt 68 Millionen Menschen betroffen, davon ein relevanter Teil in Entwicklungsländern.⁴

Die Epilepsie ist mit erhöhter Mortalität⁵, deutlich reduzierter Lebensqualität⁶ und erhöhten Kosten für die Gesellschaft⁷ assoziiert.

1.2 Historische Entwicklung der Epileptologie und Epilepsiechirurgie: Pionierarbeit in Großbritannien und Deutschland

Als Beginn der Ära der modernen Epileptologie wird das Jahr 1861 gesehen, in dem John Hughlings Jackson (1835-1911) im Vereinigten Königreich erstmals klinische Zeichen epileptischer Anfälle mit einer Dysfunktion des Gehirns korrelierte.⁸ Er postulierte einen Zusammenhang zwischen epileptischen Anfällen und abnormalen kortikalen elektrischen

Entladungen, noch bevor diese These von den deutschen Forschern Eduard Hitzig und Gustav Fritsch tierexperimentell bewiesen wurde.⁹

Die moderne Epilepsiechirurgie nahm 1886 ihren Anfang, als der Neurochirurg Sir Victor Horsley (1857-1916) in enger Zusammenarbeit mit Jackson bei einem Patienten mit Schädelimplicationsfraktur und dadurch verursachter fokaler Epilepsie die kortikale Läsion am National Hospital am Queen Square in London erfolgreich resezierte.¹⁰

Neben britischen Ärzten nahmen zu dieser Zeit deutsche Ärzte eine Vorreiterrolle ein.

Für die Entwicklung der Epileptologie in Deutschland spielte der Neurologe Wilhelm Griesinger (1817-1868), Gründer der ersten von der Psychiatrie autonomen Klinik für Neurologie an der Charité in Berlin, eine Vorreiterrolle. Er korrelierte die ictale Semiologie mit der post mortem identifizierten anatomischen Lage der pathologischen Läsion. Darüber hinaus prägte er die Termini „psychomotorischer Anfall“ (gemeint ist ein fokaler nicht bewusst erlebter Anfall mit Automatismen) und „Status epilepticus“.¹¹

Ein nächster Meilenstein in der Identifizierung epileptogener Strukturen war die 1880 durch Karl Wilhelm Sommer (1852-1900) veröffentlichte Erstbeschreibung der Ammonshornsklerose als bedeutendes neuropathologisches Korrelat fokaler Epilepsien.¹¹ Den ersten epilepsiechirurgischen Eingriff in Deutschland führte Fedor Krause (1857-1937) erfolgreich an einem 15-jährigen Mädchen mit Resektion einer postenzephalitischen Zyste durch. Krause operierte über 400 Patienten mit Epilepsie. In seinem mit dem Kollegen Heinrich Schum 1932 veröffentlichten Werk „Die spezielle Chirurgie der Gehirnerkrankheiten“ vertrat er die Methodik der vollständigen Resektion des „primär krampfenden Zentrums“, um ein gutes postoperatives Ergebnis zu erreichen, wobei er eine möglichst restriktive Resektion zur Vermeidung des Verlustes motorischer Funktionen propagierte. Hierbei leistete Krause auch Pionierarbeit in der detaillierten funktionellen Kartierung des motorischen Kortex durch elektrische Stimulation.^{8,11}

Neben Fedor Krause gilt der Neurologe und Neurochirurg Otfried Foerster (1873-1941) als Pionier der Epilepsiechirurgie. Nach einem Einsatz als Militärarzt im Ersten Weltkrieg sammelte er ab 1918 umfangreiche Erfahrungen mit der chirurgischen Versorgung von Patienten mit traumatischen Hirnverletzungen und Tumoren.¹² Foerster etablierte die radikale Exzision von narbigem Kortexgebieten bis auf Ventrikelniveau bei Patienten mit posttraumatischer Epilepsie als Methode, um durch Verringerung des narbigen Zugs eine Reduktion der Anfallsfrequenz zu erreichen.^{8,12} Im Gegensatz zu Fedor Krause vertrat Foerster die Strategie einer ausgedehnteren Resektion, um bei mehr Patienten eine

bessere Anfallskontrolle zu erreichen.¹¹ Foerster veröffentlichte eine umfangreiche, zu Krauses Werk konvergente, funktionelle Kartierung des Kortex.¹³

Einen weiteren entscheidenden Baustein für die moderne Epileptologie lieferte Hans Berger (1873-1941), Direktor der Klinik für Neurologie und Psychiatrie der Universität Jena, mit der erstmalig beschriebenen Anwendung des EEG beim Menschen im Jahr 1929.¹⁴ Diese Publikation wurde seinerzeit in Deutschland weitestgehend ignoriert, in den USA jedoch enthusiastisch aufgenommen.¹¹

Ab 1933 bedeuteten das nationalsozialistische Regime und ab 1939 der 2. Weltkrieg eine entscheidende Zäsur für die neurologische Forschung in Deutschland. Wissenschaftler wie Cecile und Oskar Vogt, die mit ihren Forschungen zur Zytoarchitektur des Gehirns Krauses und Foersters Kartierungen des motorischen Kortex validierten, wurden aus politischen Gründen aus dem Kaiser-Wilhelm-Institut in Berlin entlassen und konnten fortan nur noch an einem privat finanzierten Institut forschen.¹¹

Nach Ende des 2. Weltkriegs fand die Epilepsiechirurgie in Deutschland, von wenigen Ausnahmen wie den Arbeiten der Neurochirurgen Hassler, Riechert, Umbach und Schaltenbrand abgesehen, keinen Anschluss an die internationalen Entwicklungen. Hirnoperationen bei Menschen mit Epilepsie galten als verpönt. Die Gründe hierfür sind vielschichtig, die Zurückhaltung ist aber wahrscheinlich u.a. Folge der Zwangsmaßnahmen gegen Menschen mit Epilepsie während der Zeit des Nationalsozialismus. Erst ab den 1980er-Jahren gewann die Entwicklung der Epilepsiechirurgie, gestützt durch staatlich finanzierte Programme, eine neue Dynamik, woraus letztlich multidisziplinäre epilepsiechirurgische Zentren in Berlin, Bielefeld, Bonn, Erlangen, Freiburg, Greifswald, Kehl-Kork, München und Vogtareuth entstanden.^{8,11}

1.3 Das moderne Konzept der Epilepsiechirurgie

1.3.1 Definition der pharmakoresistenten Epilepsie

Die ILAE definiert das Vorliegen einer pharmakoresistenten Epilepsie, wenn bei einem Patienten trotz der Therapie mit zwei Antiepileptika in ausreichender Dosierung in Mono- oder Kombinationstherapie in den letzten 12 Monaten keine Anfallsfreiheit zu erzielen war.¹⁵ Grundlage der Definition ist eine Studie von Kwan und Brodie,¹⁶ in der bei bisher unbehandelten Patienten mit Epilepsie mittels einem Antiepileptikum in Monotherapie bei 47% der Patienten eine Anfallsfreiheit erzielt werden konnte. Die Rate konnte durch den Wechsel auf ein zweites antiepileptisches Medikament auf 60% und durch die Kombinationstherapie von zwei Substanzen lediglich auf 64% gesteigert werden.

Brodie et al. bestätigten das Ergebnis an einer größeren Kohorte, in der 50% der Patienten mit dem ersten Medikament und weitere 20% der Patienten durch Änderung der Medikation für mindestens 12 Monate anfallsfrei blieben.¹⁷ Der Anteil von Patienten mit Pharmakoresistenz blieb in einer aktuellen, longitudinalen Kohortenstudie über einen Beobachtungszeitraum von 30 Jahren trotz der Einführung diverser neuer Antiepileptika unverändert.¹⁸

1.3.2 Indikation zur Evaluation einer epilepsiechirurgischen Therapie

Die Überlegenheit von epilepsiechirurgischen Verfahren gegenüber der rein medikamentösen Weiterbehandlung bei Patienten mit pharmakoresistenter Temporallappenepilepsie wurde in einer randomisiert-kontrollierten Studie von Wiebe et al. belegt. Bei 58% der operierten Patienten traten über 12 Monate keine Anfälle mit Bewusstseinsstörungen auf, wohingegen dies nur bei 8% der medikamentös therapierten Patienten in der Kontrollgruppe erreicht wurde.¹⁹ Unter Anwendung der unter 1.3.1 genannten Definition der Pharmakoresistenz verglichen Engel et al.²⁰ bei Patienten mit pharmakoresistenter mesialer Temporallappenepilepsie ein frühzeitiges chirurgisches Vorgehen (innerhalb von zwei Jahren nach Beginn der Epilepsie) mit einer fortgesetzten rein medikamentösen Behandlung. Es konnte trotz geringer Fallzahl und vorzeitigem Studienabbruch eine Überlegenheit der frühzeitigen Operation hinsichtlich des Parameters Anfallsfreiheit belegt werden. Die American Academy of Neurology empfiehlt folglich, Patienten mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie in ein epilepsiechirurgisches Zentrum zur Durchführung der prächirurgischen Diagnostik zu überweisen.²¹ Auch in der S1-Leitlinie „Erster epileptischer

Anfall und Epilepsien“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie²² wird die Empfehlung ausgesprochen, Patienten mit Epilepsie bei Vorliegen von Pharmakoresistenz, spätestens aber nach 5 Jahren vergeblicher medikamentöser Therapie, einem Spezialzentrum zuzuweisen, um die Frage der Operabilität der Epilepsie zu prüfen.

1.3.3 Das Grundkonzept des epilepsiechirurgischen Eingriffs

Das zentrale Prinzip des epilepsiechirurgischen Eingriffs ist die vollständige Resektion der epileptogenen Zone. Zur diagnostischen Festlegung dieser ist vor allem die Anfallsursprungszone von großer Bedeutung.

Wie Rosenow et al.²³ zusammenfassten, umfasst die **Anfallsursprungszone** (*Seizure onset zone*, SOZ) das Kortexgebiet, in dem die klinischen Anfälle entstehen. Im Rahmen der prächirurgischen Diagnostik wird sie mittels iktaler EEG-Aufzeichnung und ggf. iktaler SPECT-Untersuchung (*Single photon emission computed tomographie*) lokalisiert (siehe Kapitel 1.3.4). Die **epileptogene Zone** fasst die Kortexregion zusammen, die in ihrer Gesamtheit für die Generierung epileptischer Anfälle vonnöten ist. Definitionsgemäß ist somit die komplette Entfernung der epileptogenen Zone für das Erreichen einer postoperativen Anfallsfreiheit notwendig.²⁴ Im Gegensatz zur Anfallsursprungszone ist die epileptogene Zone ein theoretisches Konstrukt und nicht in allen Fällen lässt sich durch eine präzise Eingrenzung der Anfallsursprungszone auf die Ausdehnung der epileptogenen Zone schließen. Letztere kann weiter ausgedehnt, aber auch kleiner als die Anfallsursprungszone sein. Rosenow et al. schlussfolgerten, dass sich hieraus die Notwendigkeit ergibt, neben der Anfallsursprungszone auch Informationen über die epileptogene Läsion, die iktal symptomatische Zone, die irritative Zone und die Zone des funktionellen Defizits zusammenzufassen, um auf die epileptogene Zone zu schließen.²³ Ergänzende Untersuchungsmethoden sind das MRT des Kopfes und das FDG-PET (Fluordesoxyglucose- Positronen Emission Tomographie). Die Definition der genannten Zonen²⁵ ist in Tabelle 1.1 dargestellt.

Durch eine genaue Identifizierung eloquenter Kortexareale wird überdies das Risiko postoperativer neurologischer oder kognitiver Defizite minimiert.²⁶

Tabelle 1.1: Definition der verschiedenen Zonen und Läsionen des Kortex.²⁵

Epileptogene Zone	Kortexareal, das in seiner Gesamtheit unerlässlich für die Anfallsgenerierung ist, definitionsgemäß ist eine komplette Resektion oder Diskonnektion dieser Zone notwendig und ausreichend für postoperative Anfallsfreiheit
Anfallsursprungszone	Kortexregion, aus der die epileptischen Anfälle hervorgehen
Irritative Zone	Kortexregion, in der interiktale epileptiforme Entladungen im EEG abgeleitet werden können
Iktal symptomatische Zone	Kortexregion, in der die initialen Anfallssymptome generiert werden
Zone des funktionellen Defizits	Kortexregion, die interiktal ein funktionelles Defizit aufweist, welches sich in der neurologischen Untersuchung, neuropsychologischen Testung, funktionellen Bildgebung oder in Verlangsamungen im interiktalen EEG zeigt.
Epileptogene Läsion	Strukturelle Läsion, die kausal mit der Epilepsie in Verbindung steht
Eloquenter Kortex	Hirnareal, das reproduzierbar mit einer spezifischen Hirnfunktion assoziiert ist

Abbildung 1.1 illustriert Beispiele von verschiedenen resektiven Verfahren. Zur chirurgischen Therapie einer Temporallappenepilepsie stehen mit der anterioren temporalen Lobektomie und der selektiven Amygdalohippokampektomie zwei Verfahren zur Verfügung. Verschiedene Übersichtsarbeiten haben sowohl eine Überlegenheit der anterioren temporalen Lobektomie hinsichtlich dem Erreichen einer postoperativen Anfallsfreiheit beschrieben²⁷, als auch eine Gleichwertigkeit in der postoperativen Anfallskontrolle.²⁸ Auch bezüglich des Ausmaßes postoperativer kognitiver Defizite beschrieb die letztgenannte Übersichtsarbeiten keine relevanten Vorteile einer Methode gegenüber der anderen.²⁸

Kurative Verfahren Ziel: Anfallsfreiheit	Selektive Amygdala-Hippokampektomie 	Angepasste Temporallappenresektion 	Topektomie (Läsionektomie) 	Hemisphärektomie Hemisphärotomie 	Resektion/ Radiation 
Resektion/Indikation	Ammonshornsklerose oder andere pathologische Veränderung im mesialen Temporallappen	Temporale Läsion oder kryptogene Temporallappen-Epilepsie	Extratemporale Läsionen	Hemisphärenläsionen oder -entzündungen	Hypothalamisches Hamartom
Palliative Verfahren Ziel: Anfallsverbesserung	Isolierte Lobektomie 			Kallostomie (2/3 – total) 	
Indikation	ausgedehnte Hirnläsion (Missbildungen, Entzündungsfolgen)			Sturzanfälle	

Abbildung 1.1: Übersicht der verschiedenen epilepsiechirurgischen Eingriffe und deren Indikationsstellung²², Verwendung mit freundlicher Genehmigung der Autoren.

1.3.4 Ablauf der Evaluation einer epilepsiechirurgischen Therapie

Dem resektiven Eingriff geht ein strukturiertes Diagnostikverfahren voraus, um die epileptogene Zone einzugrenzen und diese von eloquenten Kortexarealen abzugrenzen. Hierfür werden die Ergebnisse voneinander unabhängiger Untersuchungsverfahren zusammengefasst, welche strukturelle und funktionelle Störungen detektieren.^{26,29}

Potenziell den Anfällen zugrundeliegende Läsionen werden mittels MRT-Bildgebung in temporalen Angulierung mit einer Magnetfeldstärke von 3 Tesla in idealerweise sechs relevanten Sequenzen (3D-T1, T2 axial und koronar, FLAIR (*Fluid attenuated inversion recovery*, englisch für flüssigkeitssupprimierte Sequenz) axial und koronar und Hämosiderin/ Kalzifikations-sensitive axiale Sequenz) identifiziert.³⁰

Weiterer integraler Bestandteil der präoperativen Diagnostik ist das in der Regel mehrtägige Video-EEG-Monitoring mit dem Einsatz dichtgesetzter Oberflächenelektroden zur Aufzeichnung der habituellen Anfälle des Patienten und Festlegung der Regionen des Anfallsursprungs.²⁶ Im Gegensatz zu dem in der klinischen Routine-Ableitung genutzten 10-20-Elektrodensystem mit 19 Ableiteelektroden wird abhängig von der klinischen Hypothese bezüglich der Lage der Anfallsursprungszone und zentrumsspezifischen Standards ein Elektrodensystem mit bis zu 64 Ableiteelektroden genutzt, um eine höhere örtliche Auflösung zu erreichen.³¹

Außerdem wird eine neuropsychologische Untersuchung durchgeführt, um Hirnregionen mit interiktaler kognitiver Dysfunktion zu identifizieren.³²

Zur Lokalisation von Sprach- und Gedächtnisfunktionen kann eine funktionelle MRT-Untersuchung (fMRT) genutzt werden.³³ Ergänzend können durch eine interiktale PET^{34,35} und SPECT³⁶ regionale funktionelle Störungen und der Anfallsursprung erkannt werden.

Zusätzlich können bei Patienten mit Temporallappenepilepsie Sphenoidalelektroden genutzt werden, welche im Kieferwinkel eingestochen und unterhalb des Foramen ovale in der Kaumuskulatur platziert werden. Diese detektieren insbesondere Hirnaktivität aus temporo-mesialen Strukturen.³⁷ Foramen ovale-Elektroden werden entlang der Schädelbasis durch die natürliche namensgebende Öffnung eingeführt und epidural platziert, sie tragen insbesondere zur Lateralisation von Anfällen temporo-mesialen Ursprungs bei. Ergänzend können Peg-Elektroden (*peg* = Dübel) über der Konvexität epidural platziert werden, um die Propagation von Anfallsaktivität temporo-mesialen Ursprungs nachzuvollziehen.^{38,39} Die Mehrheit der Zentren weltweit verwendet zur Lateralisierung temporo-

mesial beginnender Anfälle jedoch stereotaktisch implantierte Tiefenelektroden (SEEG).^{40,41}

Gemäß den Empfehlungen der *American Academy of Neurology* und der ILAE^{21,42} erfolgt das diagnostische Vorgehen in mehreren Phasen: Alle hinsichtlich eines epilepsiechirurgischen Eingriffs zu evaluierenden Patienten erhalten in der nicht-intrakraniellen Phase I mindestens ein hochauflösendes MRT, ein Langzeit-Video-EEG-Monitoring und eine neuropsychologische Testung.²⁶

Bei etwa einem von vier Patienten kann der Anfallsfokus mittels dieser Diagnostik nicht identifiziert werden.⁴³

So wird als intrakranielle Phase II eine intrakranielle EEG-Ableitung (siehe Kapitel 1.4) empfohlen, wenn die nicht-intrakranielle Diagnostik zu keiner ausreichenden Eingrenzung der epileptogenen Region und Abgrenzung zum eloquenten Kortex geführt hat (insbesondere bei temporo-lateral gelegener epileptogener Zone in der sprachdominanten Hemisphäre), jedoch eine stichhaltige Hypothese über die Lokalisation der epileptogenen Zone generiert wurde, welche mittels intrakranieller EEG-Ableitung getestet werden kann.⁴¹

Die Ergebnisse der Untersuchungen werden in einer interdisziplinären Fallkonferenz mit Epileptologen, Neuropsychologen, Neuroradiologen, Neurochirurgen, Psychiatern und Sozialarbeitern besprochen und die Entscheidung über die Empfehlung zu einer Resektion und deren Ausmaß konsentiert.²⁶

1.3.5 Postoperativer Verlauf und Erfolgsrate des epilepsiechirurgischen Eingriffs

Postoperative Anfallsfreiheit im Langzeitverlauf

Wie unter 1.3.2 beschrieben, ist die erfolgreichste Therapieoption bei einer pharmakoresistenten fokalen Epilepsie ein epilepsiechirurgischer Eingriff.⁴⁴

Die Rate von anfallsfreien Patienten im Langzeitverlauf hängt unter anderem von dem resezierten Gehirnareal ab. In einer Meta-Analyse⁴⁵ betrug die Rate von anfallsfreien Patienten im Langzeitverlauf (≥ 5 Jahre) 66% nach Temporallappenresektionen, 46% nach okzipitalen und parietalen Resektionen und 27% nach Frontallappenresektionen. In einer aktuelleren Serie von 615 Patienten betrug die Rate anfallsfreier Verläufe über 10 Jahre 52%, wobei diese bei temporalen Läsionektomien mit 56% höher als bei anterior temporalen Resektionen (49%) und bei extratemporalen Läsionektomien (31%) war.⁴⁶ Die geringere Rate anfallsfreier Patienten bei extratemporalen Resektionen wurde durch

mehrere monozentrische Studien bestätigt,^{47–50} wobei im Allgemeinen eine große Differenz in den berichteten Raten postoperativer Anfallsfreiheit besteht, die bisher nicht ausreichend erklärt ist.⁵¹

Prädiktoren für die postoperative Anfallsprognose

Ein Cochrane-Review⁴⁴ identifizierte mehrere prognostische Faktoren, die mit einer größeren Wahrscheinlichkeit für postoperative Anfallsfreiheit assoziiert sind. Dazu zählen fieberassoziierte Anfälle in der Anamnese, ein pathologischer, potenziell epileptogener Befund im präoperativen MRT, eine räumliche Konkordanz von präoperativem MRT-Befund und EEG-Befund, das Vorhandensein von unilateralen interiktalen Spikes, die Nicht-Notwendigkeit eines intrakraniellen EEGs, eine Resektion in der rechten Hemisphäre, das Vorhandensein einer Ammonshornsklerose sowie eines Tumors. Das Vorhandensein einer Malformation der kortikalen Entwicklung (insbesondere einer fokal kortikalen Dysplasie) wurde als negativer prognostischer Faktor beschrieben.⁴⁴

Die Latenz zwischen Resektion und erstem post-operativen Anfall determiniert ebenfalls die Langzeitprognose. Im Falle einer kurzen Latenz ist diese eher schlecht, ist der zeitliche Abstand zur OP jedoch länger, kann von einer besseren Langzeitprognose ausgegangen werden.⁵²

Epilepsiechirurgie senkt die Mortalitätsrate

Bei Menschen mit Epilepsie sind die Mortalitätsraten in Abhängigkeit von der Persistenz von Anfällen und neurologischen Komorbiditäten bis zu dreimal höher als in der Gesamtpopulation.⁵³ Eine pharmakoresistente Epilepsie ist mit einer höheren Morbidität und Mortalität assoziiert.^{53,54}

Ein epilepsiechirurgischer Eingriff ist mit einer Absenkung der Mortalitätsrate assoziiert, sowohl bei postoperativer Anfallsfreiheit als auch bei einer Reduktion der Frequenz bilateral tonisch-klonischer Anfälle (Mortalitätsrate in der operierten Gruppe 8,6 pro 1.000 Personenjahre vs. 25,3 pro 1.000 Personenjahre in der Gruppe der nicht operierten Patienten). Bei postoperativ komplett anfallsfreien Patienten ist die Mortalitätsrate hierbei niedriger als bei operierten, nicht-anfallsfreien Patienten (Mortalitätsrate 5,2 pro 1.000 Personenjahre vs. 10,4 pro 1.000 Personenjahren). Hierzu trägt vermutlich die Verringerung des Risikos für das Auftreten eines SUDEP (*Sudden unexpected death in epilepsy*, englisch für plötzlicher und unerwarteter Tod bei Epilepsie) bei, das vor allem bei weiter bestehenden fokal zu bilateral tonisch-klonischen Anfällen erhöht ist.⁵³

Morbidität/ Mortalität durch epilepsiechirurgischen Eingriff

Gegenüber den kurativen Effekten müssen die Risiken eines epilepsiechirurgischen Eingriffs abgewogen werden. Die Rate an neurologischen Komplikationen hat nach einem Review von Tebo et al. zwischen den Beobachtungsperioden 1980-1995 und 1996-2012 deutlich abgenommen.⁵⁵ Persistierende neurologische Defizite nach einer Temporallappenresektion wurden demnach statt in 9,7% der Fälle im Zeitraum 1980-1995 nur noch in 0,8% der Fälle 1996-2012 berichtet. Für extratemporale oder multifokale Resektion wurde eine Senkung der Rate von 9,0% auf 3,2% beschrieben. Wundinfektionen oder eine Meningitis traten im jüngeren Beobachtungszeitraum bei 1,1% der Patienten nach temporaler und bei 1,9% der Patienten nach extratemporaler/ multifokaler Resektion auf. Die häufigste gravierende, über mindestens 3 Monate anhaltende Komplikation stellen Gesichtsfelddefekte dar, die laut einer systematischen Übersichtsarbeit von Hader et al.⁵⁶ bei 2,1% aller Patienten und in annähernd gleicher Proportion nach Temporallappenresektion und nach extratemporaler Resektion auftreten. Die perioperative Mortalität wird in der genannten Arbeit bei 0,4% der Patienten nach Temporallappenresektion und bei 1,2% der Patienten nach extratemporaler Resektion angegeben. Einschränkend diskutieren die Autoren der genannten Übersichtsarbeit das retrospektive Design der eingeschlossenen Studien und vermuten, dass bei standardisierter Evaluation möglicherweise höhere Komplikationsraten messbar sind.

Postoperativer Verlauf des kognitiven Status

Ein epilepsiechirurgischer Eingriff ist, bei Untersuchung auf Gruppenebene, im Falle einer postoperativen Anfallsfreiheit vor allem im Kindesalter mit einer verbesserten kognitiven Leistung assoziiert, wobei sich der postoperative kognitive Status auf individueller Ebene auch verschlechtern kann.^{57,58} Hiervon abweichend wird eine Verschlechterung des verbalen Gedächtnisses (Gedächtnis für sprachlich codierte Informationen, z.B. Wörter, ausformulierte Sachverhalte, Instruktionen oder Zitate) nach einem epilepsiechirurgischen Eingriff im Temporallappen, insbesondere auf der sprachdominanten Seite, berichtet.^{59,60}

Depression und Angst

Es wurde eine signifikante Verbesserung präoperativ bestehender Depressionen und Angsterkrankungen nach epilepsiechirurgischen Eingriffen berichtet, insbesondere bei postoperativ anfallsfreien Patienten.⁶¹ Gleichzeitig werden affektive Störungen wie

emotionale Instabilität und Depression als häufigste postoperative psychiatrische Komplikation angegeben, die in der Regel transient in den ersten 3 Monaten nach Operation auftreten.^{62,63}

Psychosoziale Aspekte: Beschäftigungsrate, soziale Funktion, Lebensqualität

In einer Kohortenstudie aus Philadelphia (USA) konnten nach anteriorer Temporallappenresektion über einen Beobachtungszeitraum von mindestens vier Jahren über 50% der vorher unbeschäftigten Patienten eine Beschäftigung aufnehmen, wobei neben der erfolgreichen Anfallskontrolle das hiervon abhängige Führen eines Kraftfahrzeugs als Hauptfaktor für die Verbesserung der Beschäftigungsrate beschrieben wurde.⁶⁴

Bei Patienten nach einer anterioren Temporallappenresektion wurde in mehreren prospektiven Studien eine Verbesserung der Lebensqualität geschildert, wobei eine komplette postoperative Anfallskontrolle ein positiver Prädiktor und eine präoperativ vorhandene Depression als negativer Prädiktor für eine verbesserte Lebensqualität beschrieben wurden.^{65–67} Gleichzeitig garantiert eine postoperative Anfallsfreiheit keine Verbesserung der postoperativen Lebensqualität, so konnte nur bei etwa der Hälfte der anfallsfreien Patienten eine verbesserte Lebensqualität gemessen werden.⁶⁶ Eine Verschlechterung der Lebensqualität nach anteriorer Temporallappenresektion kann im Falle einer postoperativ verschlechterten Gedächtnisfunktion in Kombination mit unzureichender Anfallskontrolle auftreten.⁶⁸

Reduktion der AED-Einnahme, Reduktion der Gesundheitskosten

Bei postoperativ anfallsfreien Patienten kann die Einnahme antiepileptischer Medikamente graduell reduziert werden. In einer prospektiven Langzeitstudie nahmen 43% der erwachsenen anfallsfreien Patienten und 86% der minderjährigen anfallsfreien Patienten zehn Jahre nach der Operation keine Antiepileptika mehr ein.⁶⁹

In mehreren Studien^{7,70} konnte die Kosteneffektivität einer epilepsiechirurgischen Therapie nachgewiesen werden. In einer prospektiven Kohortenstudie⁷ lagen die direkten Gesundheitskosten in der Gruppe der operierten Patienten ab dem zweiten postoperativen Jahr durch Einsparung von Antiepileptika und eine geringere Rate von Klinikaufhalten unter den Kosten in der konservativ behandelten Patientengruppe. Nach neun Jahren hatten sich die Kosten des chirurgischen Eingriffs amortisiert.

1.4 Intrakranielles EEG

Zum Zweck der intrakraniellen EEG-Ableitung kommen subdurale Platten- bzw. Streifenelektroden und intrazerebrale Tiefenelektroden zum Einsatz.

Subdurale Streifenelektroden sind in Silikon eingebettete Elektroden mit vier bis acht jeweils 1 cm entfernt liegenden Kontakten und können durch ein Bohrloch unter die Dura mater vorgeschoben werden. Großflächiger konstruierte Plattenelektroden (Elektrodenabstand ebenfalls jeweils 1 cm) werden nach Entfernung des Knochendeckels größtenteils unter Sicht subdural implantiert. Durch die subdurale Elektrodenlage kann die elektrische Anfallsaktivität frei von Bewegungsartefakten und ohne Knochenfilter abgeleitet werden. Zusätzlich erlauben subdurale Elektroden eine gezielte elektrische Stimulation zur genauen Kartierung epileptogener Regionen und eloquenter Kortexareale.⁴¹

Tiefenelektroden sind als dünne, flexible Kunststoffträger konstruiert, die in ihrem Inneren Metalldrähte enthalten, deren Enden in regelmäßigen Abständen aus dem Kunststoff austreten und an diesen freigelegten Enden Kontaktstellen bilden, wobei zwischen 4 bis 18 Kontaktstellen im Abstand von 2 bis 10 mm geläufig sind. Die Implantation der Tiefenelektrode erfolgt stereotaktisch, häufig im Hippokampus und in der Amygdala.^{31,41,71}

In einer retrospektiven Studie⁷² an einer Serie von 242 Patienten wurden bei 23% der Patienten im Rahmen des intrakraniellen Video-EEG-Monitorings Komplikationen gesehen, jedoch machte nur bei 9% der Patienten eine Komplikation eine chirurgische Intervention beziehungsweise Revision der Elektrodeneinlage notwendig oder führte zu einer vorzeitigen Beendigung des intrakraniellen Monitorings. Persistierende neurologische Defizite über 12 Monate oder Todesfälle wurden nicht berichtet. Eine Übersichtsarbeit⁵⁵ beschreibt einen Anstieg der Rate von Wundinfektionen oder Meningitiden zwischen den Zeiträumen 1980-1995 und 1996-2012 von 1,9% auf 4,2%, was einer verstärkten Nutzung von subduralen Elektroden im Gegensatz zu Tiefenelektroden Rechnung tragen könnte, da diese mit einer höheren Komplikationsrate assoziiert sind.^{40,72,73}

1.5 Elektrophysiologische Parameter des intrakraniellen EEGs

Über die Festlegung der Anfallsursprungszone hinaus (siehe Kapitel 1.3.3) können in den intrakraniellen EEG-Aufzeichnungen (iEEG) weitere elektrophysiologische Parameter beschrieben werden. In Vorarbeiten wurde insbesondere auf die Morphologie des Beginns des Anfallsmusters (Anfallsursprungsmuster), die Ausdehnung der

Anfallsursprungszone und das Propagationsverhalten der elektrographischen Anfallsaktivität fokussiert. Diese Parameter haben möglicherweise eine klinische Relevanz hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit für postoperative Anfallsfreiheit.

1.5.1 Anfallsursprungsmuster (Seizure Onset Pattern, SOP)

Die Morphologie des Beginns des elektrographischen Anfallsmusters lässt sich als Anfallsursprungsmuster (*Seizure onset pattern*, SOP) beschreiben. Hierfür werden Frequenz und Amplitude der elektrischen Aktivität sowie der visuelle Eindruck der iEEG-Aufzeichnung in Abgrenzung zur vorherigen interiktalen Aktivität analysiert, wie in Kapitel 2.4.1 des Methodenteils demonstriert. Übergeordnetes Ziel der Analyse von SOP ist es, die diagnostische Aussagekraft des iEEG unter anderem zur Planung einer therapeutisch erfolgreichen Resektion zu erweitern⁷⁴ und von der Morphologie des elektrographischen Anfallsbeginns Schlussfolgerungen auf Mechanismen der Iktogenese zu ziehen.^{75,76} In Vorarbeiten wurden dazu verschiedene SOP definiert und kategorisiert (siehe Methoden Kapitel 2.4.1) und es wurde untersucht, ob sich bestimmte SOP mit der postoperativen Anfallsprognose, der zugrundeliegenden Histopathologie, der Lage der Anfallsursprungszone sowie mit weiteren elektrophysiologischen Parametern korrelieren lassen. Hierzu wurden sowohl Aufzeichnungen mittels Tiefenelektroden,^{77–85} mittels subduraler Platten- und Streifenelektroden^{86–94} als auch mittels einer Kombination beider Methoden^{74,95–101} ausgewertet.

1.5.1.1 Zusammenhang zwischen SOP und Lokalisation des Anfallsfokus sowie des Befundes der histopathologischen Untersuchung

Perucca et al.⁸¹ demonstrierten, dass grundsätzlich verschiedene SOP bei der gleichen zugrundeliegenden Histopathologie auftreten können und zudem das gleiche SOP bei verschiedenen zugrundeliegenden epileptogenen Läsionen abgeleitet werden kann. Als Ausnahme hiervon trat in der Studie das SOP ***Low frequency high amplitude repetitive spiking*** (LFRS, englisch für niedrigfrequente, hochamplitudige Aktivität mit periodischen Zacken) nur bei temporo-mesialer Sklerose bzw. Atrophie auf. Für temporo-mesiale Epilepsien wurde auch in anderen Arbeiten eine Assoziation zwischen dem SOP LFRS und einer Gliose mit Verlust von Neuronen im mesialen Temporallappen, vor allem im Hippokampus, berichtet.^{79,80,82–84,102,103} Außerdem ist das SOP LFRS im Vergleich zu einer ***Low voltage fast activity*** (LVFA, englisch für niedrigamplitudige schnelle Aktivität) mit schwereren Formen einer temporo-mesialen Sklerose assoziiert.^{83,101} Bisher konnte das SOP

LFRS jedoch nur bei Ableitung des iEEG mittels Tiefenelektroden demonstriert werden.¹⁰⁴

Eine LVFA ist das häufigste SOP bei temporal neokortikalen Anfallsmustern und mit dieser Lokalisation der Anfallsursprungszone assoziiert.^{81,99,100} Eine LVFA ist jedoch auch in mehreren Studien mit einer fokalen kortikalen Dysplasie (FCD) assoziiert^{77,88,105} und ist im Allgemeinen häufiger bei Malformationen der kortikalen Entwicklung (FCD, gestörte neuronale Migration, Heterotopie, Hamartom, Mikrodysgenese) als bei erworbenen Pathologien (Neoplasie, Trauma, Infektion, Ischämie, Hämorrhagie).^{78,99}

Auch für das SOP **Delta brush** (englisch für bürstenförmige Delta-Aktivität) wurde eine Assoziation mit dem histopathologischen Befund einer FCD gezeigt.⁸¹ Außerdem beschrieben Clancy et al.¹⁰⁶ eine Delta brush bei Patienten mit NMDA-Enzephalitis.

In mehreren Studien^{94,96} konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen SOP und der Histopathologie beziehungsweise der Lokalisation des Anfallsfokus beobachtet werden.

1.5.1.2 Korrelation von SOP mit postoperativer Anfallsprognose

In mehreren Vorarbeiten wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Anfallsursprungsmuster und der postoperativen Anfallsprognose beschrieben. Das Auftreten einer LVFA ist mit postoperativer Anfallsfreiheit assoziiert, sowohl bei neokortikaler Temporallappenepilepsie^{87,107} als auch unabhängig von der Lokalisation der Anfallsursprungszone.^{74,77,94,108} Bei einer alternativen, groben Aufteilung der SOP nach Frequenz in die Gruppen niederfrequente SOP < 8 Hz und hochfrequente SOP ≥ 8 Hz ist letzteres mit einem besseren postoperativen Verlauf assoziiert.^{87,96}

Auch bei Patienten mit Anfallsmustern, die mit LFRS beginnen, wurde ein signifikant besserer postoperativer Verlauf gezeigt.¹⁰¹ Eine Studie⁹³ beschrieb eine signifikant größere Rate von anfallsfreien Patienten bei einem Auftreten von LFRS im Vergleich zu LVFA.

Ein diffuses Elektrodekrement als Anfallsursprungsmuster scheint hingegen mit einem schlechteren postoperativen Verlauf assoziiert.^{74,96}

Gleichzeitig wurde in mehreren Studien keine signifikante Assoziation eines Anfallsursprungsmusters mit der postoperativen Anfallsprognose festgestellt.^{89–91,98}

1.5.2 Größe der Anfallsursprungszone

Die Anfallsursprungszone (englisch *seizure onset zone*, SOZ), also der für die Anfallsentstehung verantwortliche Teil des Kortex (vgl. Kapitel 1.3.3), wurde in Vorarbeiten^{80,84,89,90,98} in seiner Ausdehnung beschrieben und anhand dessen in Größenkategorien eingeteilt, am gebräuchlichsten sind hierbei die Kategorien **fokal** für eine nur gering ausgedehnte SOZ (≤ 2 cm) und **regional** für eine weiter ausgedehnte SOZ (> 2 cm) (vgl. Methoden Kapitel 2.4.2).

Für temporo-mesial beginnende Anfallsmuster wurde eine Assoziation von fokal beginnenden Anfallsmustern mit dem SOP LFRS und von regional ausgedehnt beginnenden Anfallsmustern mit LVFA beschrieben.^{83,84}

Ein fokaler Anfallsbeginn ist mit postoperativer Anfallsfreiheit assoziiert, im Gegensatz dazu findet sich eine regional ausgedehnte Anfallsursprungszone signifikant häufiger bei Patienten ohne postoperative Anfallsfreiheit,^{80,89,90,98} wobei in den genannten Studien verschiedene Definitionen einer fokalen oder regionalen Anfallsursprungszone angelegt wurden.

1.5.3 Ausbreitung des elektrographischen Anfallsmusters

Neben der Beschreibung des Anfallsbeginns kann auch der weitere Verlauf des elektrographischen Anfallsmusters analysiert werden. Hierzu kann die räumliche Ausbreitung der elektrographischen Anfallsaktivität hinsichtlich des zeitlichen Verlaufs und der beteiligten Kortexareale betrachtet werden. In Vorarbeiten wurde die Latenz bis zum Beginn der Ausbreitung des Anfallsmusters bestimmt (Zeit in Sekunden vom Beginn der elektrischen Anfallsaktivität bis zur erstmaligen Ausbreitung auf weitere Elektroden, auch Propagationslatenz genannt). Dies wurde mit der postoperativen Anfallsprognose korreliert, es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer längeren Propagationslatenz und einer höheren Wahrscheinlichkeit für postoperative Anfallsfreiheit.^{89-91,93,98}

Götz-Trabert et al.⁹⁷ demonstrierten einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Ort der Anfallsentstehung und der Propagationslatenz. Es wurde eine signifikant längere Propagationslatenz bei Anfallsmustern mit temporo-mesial lokalisierter SOZ im Vergleich zu temporal neokortikalen und frontalen Anfallsmustern gezeigt. Auch die Klinik-EEG-Latenz (also die Zeit in Sekunden vom Beginn klinischer Anfallszeichen und -symptome

bis zum Beginn der elektrischen Anfallsaktivität) war in dieser Studie bei temporo-mesialen Anfallsmustern signifikant (mit negativen Werten) länger.

1.6 Ziele der Arbeit

Die in Kapitel 1.5 zusammengefasste Literatur legt nahe, dass elektrophysiologische Parameter des iEEG als Surrogatparameter für die zugrundeliegende epileptogene Läsion sowie für die Abschätzung der postoperativen Anfallsprognose dienen können und darüber hinaus mit der Hirnregion der Anfallsentstehung in Verbindung stehen. Die beschriebenen Studien fokussierten sich jedoch jeweils nur auf einzelne elektrophysiologische Parameter oder untersuchten Subpopulationen von Patienten.

In der vorliegenden Arbeit sollen daher an einer Kohorte konsekutiver Patienten detailliert folgende Fragestellungen untersucht werden:

- a) Mit welchen Anfallsursprungsmustern (SOP) beginnen die Anfallsmuster und wie häufig beginnen die Anfallsmuster in einer fokal ausgedehnten Anfallsursprungszone (SOZ) im Gegensatz zu einer regional ausgedehnten SOZ? Wie lang sind die Klinik-EEG-Latenz und die Propagationslatenz?
- b) Besteht ein Zusammenhang zwischen den in a) genannten elektrophysiologischen Parametern und der postoperativen Anfallsprognose?
- c) Sind elektrophysiologische Parameter des iEEG Prädiktoren für eine postoperative Anfallsfreiheit?
- d) Gibt es einen Zusammenhang zwischen den in a) genannten elektrophysiologischen Parametern und der Histopathologie des resezierten Gewebes?
- e) Besteht ein Zusammenhang zwischen den in a) genannten elektrophysiologischen Parametern und der Lokalisation der SOZ?
- f) In welche Hirnregionen propagiert die elektrographische Anfallsaktivität nach Beginn des Anfallsmusters zuerst?

2. Methoden

2.1 Prozedere der prächirurgischen Diagnostik und Resektion

Wie in der Einleitung unter 1.3 beschrieben, durchliefen Patienten mit einer pharmakoresistenten fokalen Epilepsie im Epilepsie-Zentrum Berlin-Brandenburg, Institut für Diagnostik der Epilepsien (IDE) am Evangelischen Krankenhaus Königin Elisabeth Herzberge Berlin, ein mehrstufiges prächirurgisches Diagnostikverfahren. Im ersten Schritt wurde ein Video-EEG-Monitoring über in der Regel 7 Tage mit dichtgesetzten Oberflächenelektroden und ggf. zusätzlich Sphenoidalelektroden durchgeführt (siehe 1.3.4). Dessen Ergebnisse – in Zusammenschau mit anderen Befunden, hier vor allem dem 3 Tesla-Kopf-MRT – wurden im Rahmen einer wöchentlich am IDE stattfindenden interdisziplinären epilepsiechirurgischen Fallkonferenz besprochen. Falls hiermit keine ausreichende Eingrenzung der epileptogenen Kortexregion oder Abgrenzung dieser Anfallsursprungszone zu eloquenten Kortexarealen erzielt wurde, konnte die Fallkonferenz eine Wiederholung des Monitorings mit Oberflächenelektroden, eine Wiederholung oder Erweiterung der zerebralen Bildgebung oder ein intrakranielles Video-EEG-Monitoring mit subdural implantierten Elektroden bzw. Tiefenelektroden empfehlen. Gelang hiermit die genauere Eingrenzung der Anfallsursprungszone (SOZ) und Abgrenzung zu eloquenten Kortexarealen, wurde nach Entfernung der implantierten Elektroden das mutmaßlich epileptogene Hirnareal reseziert. Gelang die Abgrenzung der SOZ oder eine genügende Abgrenzung zu eloquenten Kortexarealen nicht, wurde der diagnostische Prozess an dieser Stelle beendet und die vorbestehende Pharmakotherapie fortgesetzt und wenn möglich weiter optimiert. Die Implantation und Explantation der Elektroden und eine etwaige Resektion erfolgten in der Klinik für Neurochirurgie der Charité- Universitätsmedizin Berlin, die Video-EEG-Aufzeichnungen wurden am IDE durchgeführt. Die Resektate werden im Anschluss einer histopathologischen Untersuchung am Institut für Neuropathologie der Charité zugeführt.

EEG-Aufzeichnungen mit stereotaktisch gesetzten Tiefenelektroden wurden aufgrund der geringen Anzahl der mit dieser Methode im Epilepsie-Zentrum Berlin-Brandenburg untersuchten Patienten in dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

2.2 Basisdaten

Aus der Dokumentation der interdisziplinären epilepsiechirurgischen Fallkonferenzen sowie den ambulanten und stationären Patientenakten wurden zu allen Patienten folgende klinische Parameter erfasst: Geburtsdatum, Geschlecht, Zeitpunkt des intrakraniellen Monitorings, Alter bei intrakranieller Video-EEG-Untersuchung, Dauer der Epilepsie zum Zeitpunkt des intrakraniellen Monitorings, betroffene Gehirnseite (links oder rechts), betroffenes Gehirnareal (z.B. Frontallappen), Anzahl der aktuellen und jemals eingenommenen antiepileptischen Medikamente, Semiologie (Symptomatik eines epileptischen Anfalls), Ergebnis der MRT-Untersuchung, epilepsiechirurgische Resektion mit klinischem Verlauf der Anfälle im ersten postoperativen Jahr nach Engel¹⁰⁹ (Tabelle 2.1) und Ergebnis der histopathologischen Untersuchung. Es wurde erfasst, ob in der MRT-Untersuchung eine potenziell epileptogene Läsion wie beispielsweise eine Hippocampusklerose, eine fokale kortikale Dysplasie, eine Gefäßmalformation oder ein Tumor beschrieben wurde.

Die histopathologischen Befunde wurden in die Kategorien Ammonshornsklerose, fokale kortikale Dysplasie, Tumor, Gefäßmalformation und sonstige Pathologie eingeteilt.

Tabelle 2.1: Klassifikation der postoperativen Anfallskontrolle.¹⁰⁹

Klasse I: frei von behindernden Anfällen	
IA.	komplett anfallsfrei
IB.	ausschließlich nicht-behindernde, einfach fokale Anfälle
IC.	einige behindernde postoperative Anfälle, jedoch in den letzten ≥ 2 Jahren keine behindernden Anfälle
ID.	ausschließlich generalisierte Anfälle bei Absetzen der antiepileptischen Therapie
Klasse II: seltene behindernde Anfälle („nahezu anfallsfrei“)	
IIA.	anfänglich anfallsfrei, aber nunmehr seltene Anfälle
IIB.	seltene behindernde Anfälle
IIC.	mehr als seltene behindernde Anfälle postoperativ, jedoch in den letzten 2 Jahren seltene Anfälle
IID.	ausschließlich nächtliche Anfälle
Klasse III: lohnenswerte Verbesserung	
IIIA.	lohnenswerte Anfallsreduktion
IIIB.	längere anfallsfreie Intervalle für mehr als die Hälfte der mindestens 2-jährigen Follow-up-Periode
Klasse IV: keine lohnenswerte Verbesserung	
IVA.	signifikante Anfallsreduktion
IVB.	keine wesentliche Änderung
IVC.	Verschlechterung der Anfälle

2.3 Auswertung der intrakraniellen EEGs

Die Auswertung der intrakraniellen EEGs (iEEG) erfolgte mit dem hauseigenen „Programm zum Berliner System“, Version 071128, Institut für Diagnostik der Epilepsien (IDE) gGmbH Berlin.

Unabhängig von der zuvor im Rahmen der klinischen Routine des prächirurgischen Monitorings durchgeführten Auswertung erfolgte eine erneute, auf die Fragestellung fokussierte Auswertung zur Erfassung der unter 2.4 genannten elektrophysiologischen Parameter. Hierzu wurden alle aufgezeichneten Anfälle, maximal jedoch die chronologisch fünf ersten Anfälle des Ableitungszeitraums unter Supervision von Dr. Mirja Steinbrenner ausgewertet. In strittigen Fällen erfolgte eine Beurteilung durch einen weiteren unabhängigen Untersucher (Dr. Christoph Dehnicke, leitender Oberarzt im Bereich prächirurgische Epilepsiediagnostik am IDE).

Der elektrographische Anfallsbeginn wurde als Veränderung im iEEG definiert, welche klar von der interiktalen Aktivität unterscheidbar¹⁰² und von einem typischen klinischen Anfall begleitet war. Der klinische Anfallsbeginn wurde visuell anhand der Videoaufzeichnung festgelegt, wenn der Patient beispielsweise innehielt, aus dem Schlaf erwachte, eine Aura angab oder motorische Zeichen eines epileptischen Anfalls zeigte.

Es wurden nur spontane Anfälle eingeschlossen, im Rahmen der Definition funktionstragender Hirnareale durch elektrische Stimulation ausgelöste Anfälle wurden nicht berücksichtigt. Außerdem wurden nur Anfallsmuster mit begleitender klinischer Manifestation untersucht, da die Signifikanz subklinischer Anfallsmuster nicht eindeutig festzulegen ist.^{97,99,104}

In Fällen von starker Überlagerung durch Bewegungsartefakte wurde auf eine Auswertung des Anfallsmusters verzichtet und stattdessen der chronologisch nächste Anfall berücksichtigt.

Die exakte topographische Zuordnung der beteiligten Elektroden erfolgte mittels dreidimensional rekonstruierter MRT-Darstellung der implantierten Elektroden (Abbildung 2.8). Bei Patienten, die vor 2011 einem intrakraniellen Video-EEG-Monitoring unterzogen wurden, lagen Darstellungen dieser Art nicht vor, es musste daher auf die schematische Dokumentation der Elektrodenlage in der Patientenakte und die Beschreibungen in OP-Berichten zurückgegriffen werden.

2.4 Untersuchte EEG-Parameter

2.4.1 EEG-Muster bei Anfallsbeginn (Anfallsursprungsmuster, „Seizure onset pattern“ SOP)

Für jeden Anfall wurde das im iEEG zu Beginn abgrenzbare Anfallsmuster (*Seizure onset pattern*, SOP) analysiert. Das SOP musste von der interiktalen Aktivität im EEG klar abgrenzbar sein. Aus der Beschreibung von Frequenz und Amplitude der Entladungen sowie dem visuellen Gesamteindruck erfolgte die Einordnung angelehnt an Vorstudien^{77,81} in eine der folgenden sieben Kategorien. Alle nachfolgenden iEEG-Beispiele für SOP stammen von den in diese Studie eingeschlossenen Patienten aus dem Epilepsie-Zentrum Berlin-Brandenburg.

1. *Low voltage fast activity* (LVFA, englisch für niedrigamplitudige schnelle Aktivität) als rhythmische Aktivität > 13 Hz, in der Regel im Frequenzbereich von 20 bis 30 Hz,^{82,84,99} in der Regel mit einer Amplitude $< 10 \mu\text{V}$,⁸⁷ siehe Abbildung 2.1.

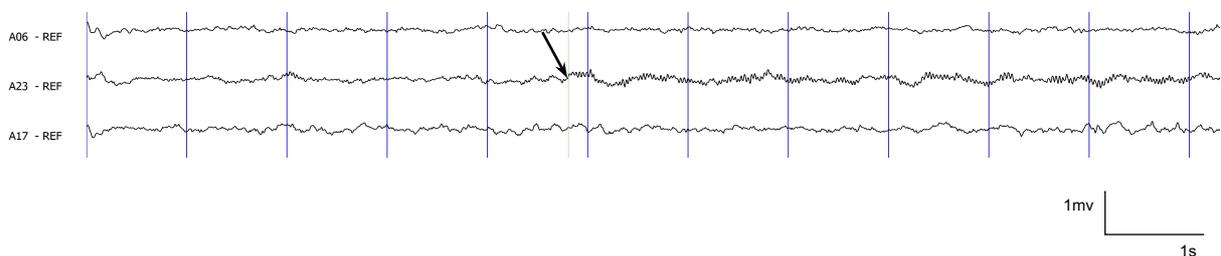


Abbildung 2.1: *Low voltage fast activity* (LVFA): Auf eine Elektrode begrenzte Anfallsaktivität mit einer Frequenz von 26 bis 33 Hz und einer maximalen Amplitude von $20 \mu\text{V}$. Der Anfallsbeginn ist mit einem Pfeil markiert.

2. *Slow wave followed by LVFA* (englisch für langsame Welle gefolgt von niedrigamplitudiger schneller Aktivität) als eine oder mehrere langsame Wellen großer Amplitude, die von LVFA gefolgt werden,⁷⁷ siehe Abbildung 2.2.

3. *Sharp activity* (englisch für scharf geformte Aktivität) unter 13 Hz ($\text{SA} < 13$ Hz) als scharf geformte rhythmische Aktivität im niedrigen bis mittleren Spannungsbereich⁸⁴ und in der Regel im alpha- bis theta-Band,^{82,100} siehe Abbildung 2.3.

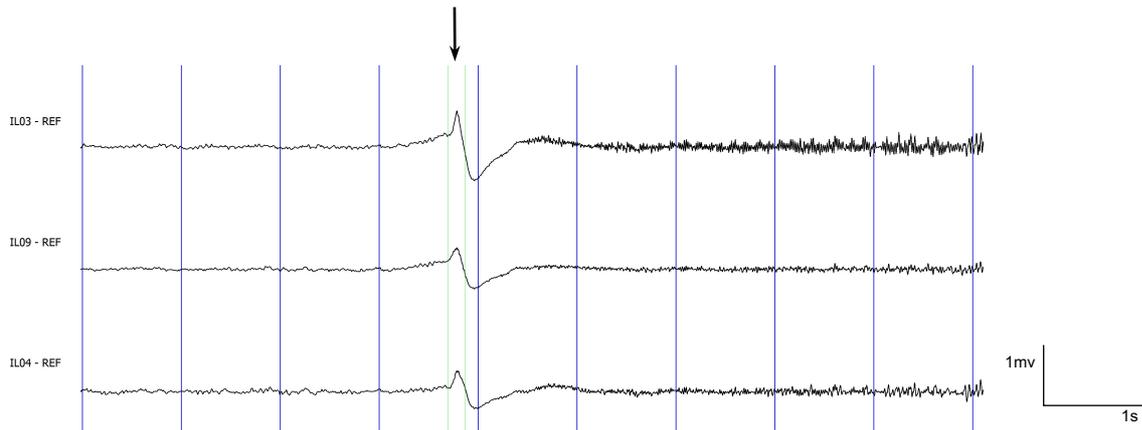


Abbildung 2.2: *Slow wave followed by LVFA:* Über mehreren Elektroden ableitbare langsame Welle hoher Spannung gefolgt von LVFA im typischen Frequenzbereich von 25 bis 30 Hz und mit niedriger Spannung. Der Anfallsbeginn ist mit einem Pfeil markiert.

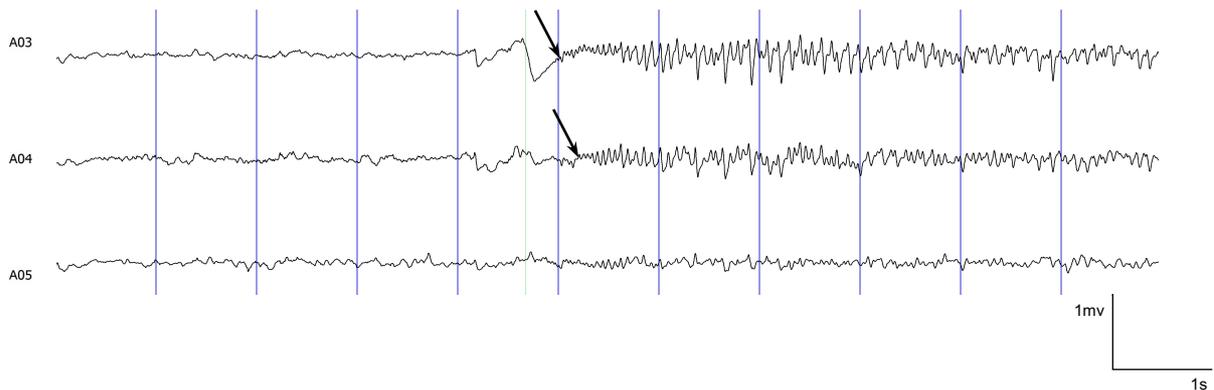


Abbildung 2.3: *Sharp activity < 13 Hz:* Auf zwei Elektroden begrenzte Anfallsaktivität mit einer Frequenz von 7 bis 12 Hz und einer maximalen Amplitude von 40 μ V. Die Verschaltung der Elektroden erfolgte gegen die Referenz. Der Anfallsbeginn ist mit einem Pfeil markiert.

4. *Rhythmic spiking* (englisch für rhythmische Spitzen) und *Spike wave activity* (englisch für Aktivität mit Spitzen und Wellen) (RS/SW): Unter diesem Terminus fassten wir zwei von Perucca et al.⁸¹ beschriebene Muster aufgrund ihrer Ähnlichkeit zusammen: *Low-frequency high-amplitude periodic spiking* (englisch für niedrigfrequente, hochamplitudige Aktivität mit periodischen Spitzen) (LFRS) als Spitzen mit hoher Spannung und einer Frequenz von 0,5 bis 2 Hz, die für mindestens 5 s anhielten^{83,102,110} sowie *Spike-and-wave activity* (SWA) als *Spike-and-wave*- Komplexe im mittleren bis hohen Spannungsbereich und einer typischen Frequenz von 2 bis 4 Hz,⁸⁴ siehe Abbildung 2.4.

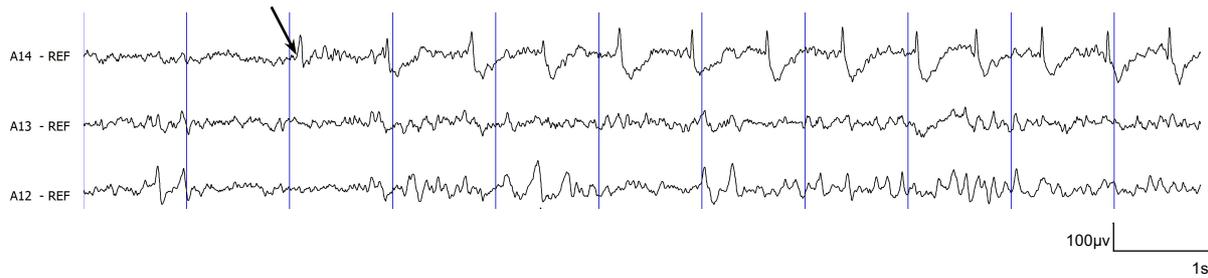


Abbildung 2.4: *Rhythmic spiking*: Auf einer Elektrode beginnende Anfallsaktivität mit einer Frequenz von ein bis zwei Hz und einer maximalen Amplitude von 900 μ V.

5. *Delta Brush* (englisch für bürstenförmige Delta-Aktivität) als rhythmische Delta-Wellen mit einer Frequenz von 1 bis 2 Hz mit auf jeder Delta-Welle aufgelagertem kurzen Burst von einer Frequenz von 20 bis 30 Hz,¹⁰⁶ siehe Abbildung 2.5.

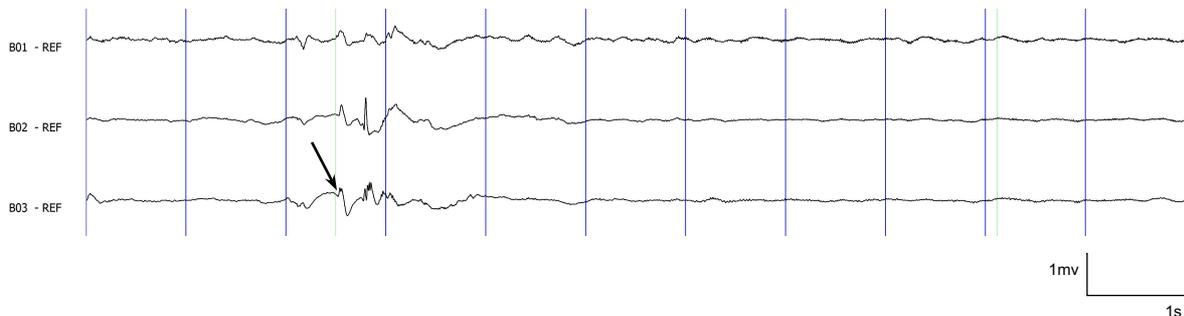


Abbildung 2.5: *Delta brush*: Auf einer Elektrode beginnende Anfallsaktivität mit Delta-Wellen einer Frequenz von ein bis zwei Hz mit aufgelagertem Burst hochfrequenter, niedrigamplitudiger Aktivität. Der Anfallsbeginn ist mit einem Pfeil markiert.

6. *Electrodecremental Pattern* (englisch für elektrisches Dekrement) (ED) als räumlich ausgedehnte Veränderungen der elektrischen Grundaktivität⁹⁵ (Verringerung der Amplitude, Steigerung der Frequenz), die auf einen eindeutig sichtbaren Grundrhythmus folgen,^{82,96} siehe Abbildung 2.6.

7. *Delta waves* als rhythmische Delta-Wellen mit einer Frequenz von 1 bis 2 Hz,⁸² siehe Abbildung 2.7.

Außerdem wurden die Anfallsursprungsmuster grob in die Kategorien Frequenz < 8 Hz und Frequenz \geq 8 Hz dichotomisiert.^{87,96}

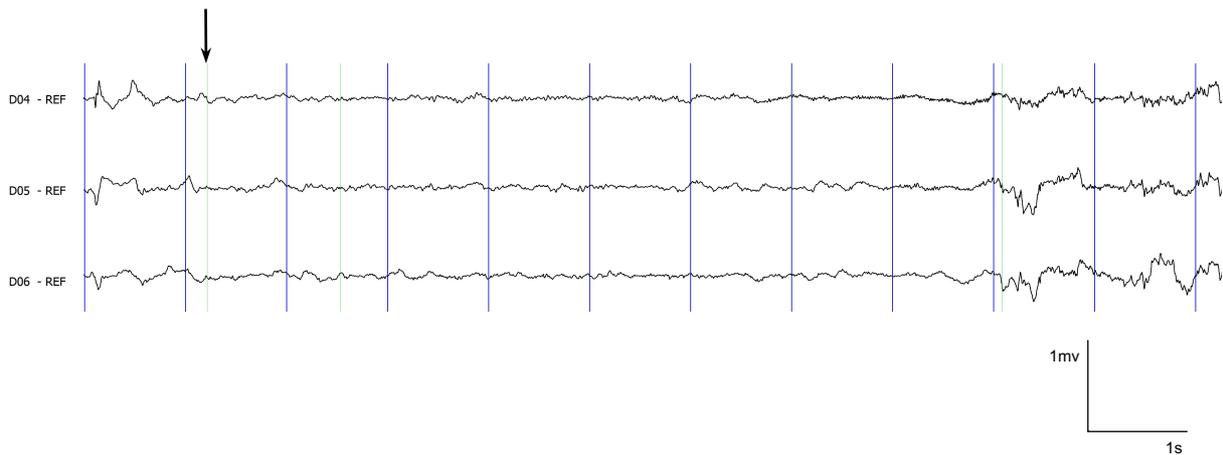


Abbildung 2.6: *Electrodecremental pattern*: Beginn der Anfallsaktivität mit einer über mehreren Elektroden ausgebreitete Abflachung der elektrischen Aktivität auf eine Spannung unter 20 μV im Frequenzbereich von drei bis 20 Hz. Der Anfallsbeginn ist mit einem Pfeil markiert.



Abbildung 2.7: *Delta waves*: Auf einer Elektrode beginnende Anfallsaktivität mit einer Frequenz von zwei bis drei Hz und einer maximalen Amplitude von 800 μV . Der Anfallsbeginn ist mit einem Pfeil markiert.

2.4.2 Größe der Anfallsursprungsregion („Seizure onset zone“, SOZ)

Für jeden Anfall wurden die am Anfallsursprung beteiligten Elektroden in Anzahl und Lokalisation beschrieben und als Anfallsursprungszone („Seizure onset zone“, SOZ) definiert. Die SOZ wurde als **fokal** definiert, wenn sie ≤ 2 cm ausgedehnt war.⁹⁸

Zwei direkt benachbarte Elektroden einer Elektrodenplatte oder eines Elektrodenstreifens lagen standardisiert 1 cm voneinander entfernt. Eine fokale SOZ konnte demgemäß maximal ein Quadrat von 2x2 Elektroden oder eine Reihe von 3x1 Elektroden umfassen. Bei einer Ausdehnung der anfänglichen Anfallsaktivität über 2 cm (> 3 benachbarte Elektroden oder ein Rechtecke von 2x3 Elektroden) wurde die Größe der SOZ als **regional** definiert,⁹⁸ siehe Abbildung 2.8.

2.4.3 Klinische Anfallsmanifestation

Die Semiologie der Anfälle wurde gemäß ILAE-Klassifikation von 2017 beschrieben¹¹¹ (siehe Tabelle 2.2). Die Latenz zwischen dem Beginn der klinischen Anfallsaktivität und elektrischem Anfallsbeginn (Klinik-EEG-Latenz) wurde in Sekunden ausgedrückt. Der klinische Anfallsbeginn wurde als zeitlicher Nullpunkt definiert, lag der elektrophysiologische Anfallsbeginn vor Beginn der klinischen Anfallsaktivität, wurde die Latenz mit negativem Vorzeichen angegeben, lag er danach entsprechend mit positivem Vorzeichen. Für den Fall, dass eine positive Klinik-EEG-Latenz vorlag, gingen wir davon aus, dass es sich bei dem Anfallsmuster um eine Propagation und nicht den Beginn des Anfalls handelte. Wir schlossen diese Anfälle daher im Rahmen der weiteren Analyse aus. Zur Beschreibung der Semiologie und des klinischen Anfallsbeginns wurden die Videoaufnahmen aller Anfälle erneut zeitlich synchronisiert mit den ictalen EEG-Aufzeichnungen gesichtet und ausgewertet.

Tabelle 2.2: Klassifikation von epileptischen Anfällen nach ILAE¹¹¹ in der deutschen Übersetzung.¹¹²

Generalisierter Anfallsbeginn			
-	Motorisch	Tonisch-klonisch Klonisch Tonisch Myoklonisch Myoklonisch-tonisch-klonisch Myoklonisch-atonisch Atonisch Epileptische Spasmen	-
			Nichtmotorisch (Absenzen) Typisch Atypisch Myoklonisch Augenlidmyoklonien
Fokaler Anfallsbeginn			
-	Bewusst erlebt		
-	Nicht bewusst erlebt		
Weitere mögliche Charakterisierung:			
Beginn mit motorischen Symptomen	Automatismus Atonisch Klonisch Epileptische Spasmen Hyperkinetisch Myoklonisch Tonisch	Beginn mit nicht-motorischen Symptomen	Autonom Innehalten Kognitiv Emotional Sensibel/ sensorisch
-	Fokal zu bilateral tonisch klonisch		
Anfälle mit unklarem Beginn			
-	Motorisch	Tonisch-klonisch Epileptische Spasmen	-
			Nicht-motorisch Innehalten
Nicht klassifiziert			

2.4.4 Propagation der elektrischen Anfallsaktivität

Als Propagation wurde eine räumliche Ausbreitung der elektrischen Anfallsaktivität von 2 cm oder mehr von der SOZ entfernt definiert,^{97,98} siehe Abb. 2.8. Die Latenz zwischen elektrischem Anfallsbeginn und der ersten Propagation in Sekunden und die Lokalisation der ersten Propagation wurden erfasst.

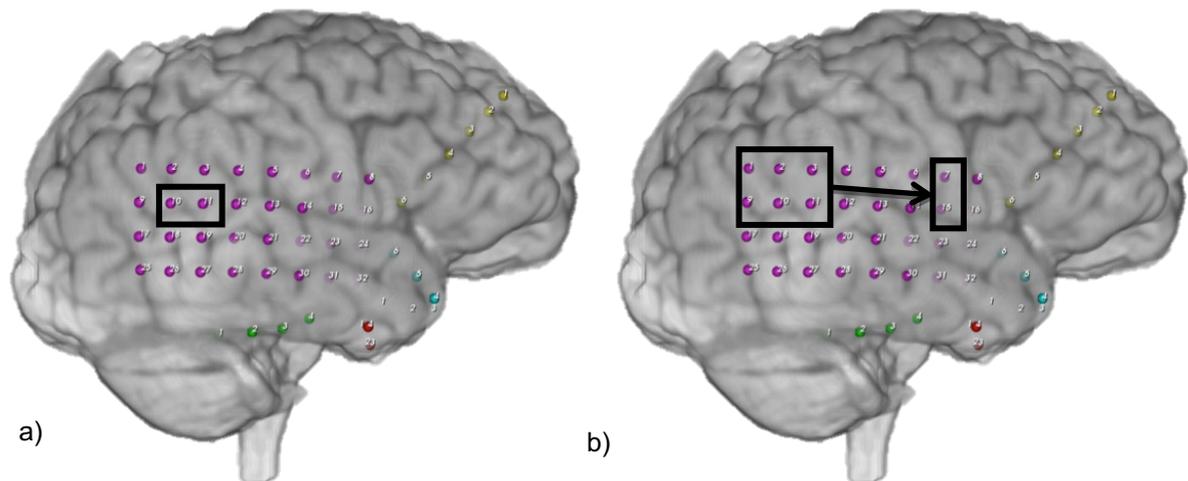


Abbildung 2.8: Dreidimensional rekonstruierte MRT-Darstellung der implantierten subduralen Elektroden mit eingezeichneten Beispielen von Anfallsursprungszone und Propagationsweg.

Das Beispiel a) illustriert eine mittels Kasten gekennzeichnete fokale ausgedehnte Anfallsursprungszone mit Beteiligung von 2 nebeneinanderliegenden Elektroden. Das Beispiel b) zeigt eine regional ausgedehnte Anfallsursprungszone, da hier 3x2 Elektroden mit einer Ausdehnung > 2 cm beteiligt sind. Der Weg der Propagation elektrographischer Anfallsaktivität ist mit einem Pfeil markiert. Die Propagation trat in diesem Beispiel definitionsgemäß bei Ausbreitung der Anfallsaktivität > 2 cm von der Anfallsursprungszone entfernt auf. Der Abstand zwischen zwei Elektroden beträgt standardisiert 1 cm.

2.5 Datenauswertung

Die erfassten Daten wurden pseudonymisiert in eine Computerdatenbank (Microsoft Excel 2011) eingegeben. Zur Gewährleistung einer möglichen Datenrückverfolgung wurde jedem Patienten eine individuelle ID-Nummer zugeordnet. Die individuellen ID-Nummern mit Zuordnung zu den Klarnamen der Patienten waren ausschließlich auf einem Passwort-gesicherten Server des Instituts für Diagnostik der Epilepsien zugänglich. Die statistische Auswertung wurde mit der Software IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) für Mac, Version 25 ausgeführt.

Unter Berücksichtigung der Gesamtzahl von 81 Patienten mit 324 analysierten Anfällen wurde die Studienpopulation charakterisiert und die elektrographischen Anfallsparameter mittels deskriptiver Statistik ausgewertet. Die statistische Auswertung erfolgte an die Fragestellungen angepasst auf einer Patienten- und einer Anfallsebene.

Die Analyse hinsichtlich einer möglichen Assoziation elektrophysiologischer Parameter mit der einjährigen postoperativen Anfallsfrequenz (Engel Klasse) und der zugrundeliegenden Histopathologie wurde auf Patientenebene durchgeführt. Basierend auf den ausgewerteten Anfällen der Patienten und den hierbei definierten Anfallsursprungsmustern ergab sich für jeden Patienten ein jeweils zutreffendes Anfallsursprungsmuster. Falls bei einem Patienten verschiedenen Anfallsursprungsmuster auftraten, wurde das am häufigsten auftretende Anfallsursprungsmuster als das repräsentative Anfallsursprungsmuster des Patienten festgelegt. Nur die Anfallsmuster, die mit diesem Anfallsursprungsmuster begannen, wurden dann in die Analyse einbezogen. Für die kontinuierlichen Variablen (Anzahl der Elektroden, die Anfallsaktivität aufgezeichnet haben sowie Klinik-EEG-Latenz und Propagationslatenz) der in der Analyse berücksichtigten Anfallsmuster wurden arithmetische Mittelwerte gebildet. Hierbei wurde sich methodisch an Vorarbeiten^{77,99} orientiert.

Zur Berechnung, welche elektrophysiologischen Parameter Prädiktoren für postoperative Anfallsfreiheit (Engel I) sind, wurde eine binär logistische Regressionsanalyse durchgeführt (siehe Kapitel 2.6).

Die Analyse auf eine Abhängigkeit der elektrophysiologischen Parameter von der Topographie (Lokalisation der Anfallsursprungszone) geschah auf Anfallsebene. Da die Auswertung nur auf anfallsmusterindividuelle Parameter (unabhängig von den Patientencharakteristika postoperative Anfallsprognose und histopathologischer Befund des Resektats) fokussierte, konnten alle Anfallsmuster ohne Festlegung eines repräsentativen Anfallsursprungsmusters berücksichtigt werden und es mussten keine Anfallsmuster ausgeschlossen werden.

2.6 Statistische Auswertung

Univariate Analysen

Die erhobenen Daten wurden mittels Kolmogorov-Smirnov-Test sowie Bewertung der Abweichung von Schiefe und Wölbung vom Nullwert auf Normalverteilung getestet.

Der Datensatz war aufgrund eines signifikanten Ergebnisses als nicht normalverteilt zu betrachten, weshalb nichtparametrische Tests angewandt wurden.

Zur Analyse nominaler Variablen wurde bei einer Stichprobengröße von über 50 der Chi-Quadrat-Test nach Pearson genutzt und bei einer Stichprobengröße zwischen 20 und 50 der kontinuierlich korrigierte Chi-Quadrat-Test nach Yates eingesetzt. Im Falle einer Stichprobengröße unter 20 oder geringer Zelhäufigkeit von unter 5 in einigen Kategorien wurde der Exakte Test nach Fisher verwendet. Bei Freiheitsgraden ≤ 1 wurde der kontinuierlich korrigierte Chi-Quadrat-Test nach Yates genutzt.

Für die Analyse numerischer Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet.

Für die Untersuchung auf Unterschiede zwischen kategorialen Variablen mehrerer Gruppen wurde ein Chi-Quadrat-Test als Omnibustest eingesetzt, bei einem signifikanten Ergebnis wurden Einzelvergleiche mit Chi-Quadrat-Tests durchgeführt. Für die Untersuchung auf Unterschiede zwischen numerischen Variablen mehrerer Gruppen wurden Kruskal-Wallis-Tests mit Post-hoc-Test nach Dunn-Bonferroni genutzt. Bei Mehrfachvergleichen wurde das Signifikanzniveau nach Bonferroni-Holms korrigiert.

Das Signifikanzniveau war definiert bei $p < 0,05$.

Multivariate Analyse

In die binär logistische Regressionsanalyse zur Berechnung von Prädiktoren für postoperative Anfallsfreiheit (Engel I) wurden die elektrophysiologischen Variablen Größe der Anfallsursprungszone (fokal vs. regional), Lage der Anfallsursprungszone (temporal vs. extratemporal), Anfallsursprungsmuster (LVFA, *Sharp activity* < 13 Hz und sonstige SOPs), Frequenz des SOP < 8 Hz vs. ≥ 8 Hz sowie die Klinik-EEG-Latenz eingeschlossen.

Als Methode des Variableneinschlusses wurde die rückwärtsgerichtete schrittweise Auswahl nach Likelihood-Quotient gewählt.

Zur Überprüfung auf Signifikanz des Regressionsmodells wurde ein Chi-Quadrat-Test (Omnibus-Test der Modellkoeffizienten) berechnet.

Zur Testung auf Signifikanz der Regressionskoeffizienten wurde für jeden Regressionskoeffizienten ein Wald-Test durchgeführt. Das Signifikanzniveau war definiert bei $p < 0,05$. Von einer Signifikanz der Odds Ratios wurde ausgegangen, wenn das Konfidenzintervall der Odds Ratio den Wert 1 nicht miteinschloss.

Zur Berechnung der Effektstärke wurde die Effektstärke f nach Cohen berechnet. Bei einem Wert von $f > 0,25$ wurde ein mittlerer Effekt angenommen und bei einem Wert von $f > 0,4$ wurde ein starker Effekt angenommen.

2.7 Beachtung von Richtlinien und Bestimmungen

Die gesetzlichen Richtlinien und Bestimmungen zum Datenschutz wurden beachtet. Die Ethikkommission der Charité erhob in Ihrem Votum keine Bedenken (EA2/012/16).

Die Satzung der Grundsätze der Charité zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis wurde beachtet.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv und neuropathologische Befunde

In dem Studienzeitraum von 2006 bis 2015 erhielten 95 Patienten am Epilepsie-Zentrum Berlin-Brandenburg am Evangelischen Krankenhaus Königin Elisabeth Herzberge eine intrakranielle EEG-Diagnostik mit subduralen Elektroden. Aus dem Patientenkollektiv wurden insgesamt 14 Patienten ausgeschlossen: Bei sieben Patienten konnte im Ableitungszeitraum kein habitueller Anfall aufgezeichnet werden, die Anfälle eines weiteren Patienten konnten aufgrund unvollständig vorliegender Dokumentation nicht ausgewertet werden. Bei vier Patienten konnte das Anfallsmuster nicht eindeutig von der interiktalen Aktivität abgegrenzt werden und bei einem Patienten wurden nur Anfallsmuster ohne ein eindeutiges klinisches Korrelat aufgezeichnet. Bei einem weiteren Patienten war die Klinik-EEG-Latenz in den aufgezeichneten Anfällen positiv (siehe 2.4.3). Die Anfälle von 81 Patienten konnten demnach in die retrospektive Untersuchung eingeschlossen werden (siehe Abbildung 3.1).

Die 81 Patienten waren zu 58% männlich, zum Zeitpunkt des intrakraniellen EEG-Monitorings im Median 29 Jahre alt und die Dauer der Epilepsie betrug im Median 16 Jahre. Zum Untersuchungstermin wurden im Median zwei Antiepileptika eingenommen, bezogen auf die gesamte bisherige Behandlung (inkl. der aktuellen) waren im Median bisher sechs verschiedenen Antiepileptika eingesetzt worden. Bei 65 Patienten (80%) wurde in der vorab durchgeführten 3-Tesla cMRT-Untersuchung ein pathologischer, potenziell epileptogener Befund beschrieben, das heißt 16 von 81 Patienten hatten ein auffälliges MRT des Kopfes (siehe Tabelle 3.1).

Bei 16 Patienten (20% der eingeschlossenen 81 Patienten) konnte keine Resektion im Anschluss an die intrakranielle EEG-Diagnostik durchgeführt werden. Ursächlich war bei 13 dieser Patienten eine Überlappung des epileptogenen Fokus mit eloquenten Kortextarealen, bei zwei Patienten war der epileptogene Fokus zu ausgedehnt und bei einem Patienten musste das Video-EEG-Monitoring aufgrund eines epiduralen Hämatoms vorzeitig abgebrochen werden.

Es wurden demnach 65 der 81 eingeschlossenen Patienten reseziert (80%). Von diesen konnte in 64 Fällen der postoperative Verlauf nach einem Jahr erfasst werden, 35 dieser Patienten (56%) hatten während des einjährigen Beobachtungszeitraums keine behindernden Anfälle (Engel I).

Für 61 von 65 operierten Patienten lag ein histopathologischer Untersuchungsbefund vor, bei drei Patienten konnte aufgrund der Operationstechnik kein Gewebe histopathologisch begutachtet werden und bei einem Patienten war der Befund nicht dokumentiert. Am häufigsten wurde eine Ammonshornsklerose beschrieben (siehe Tabelle 3.1).

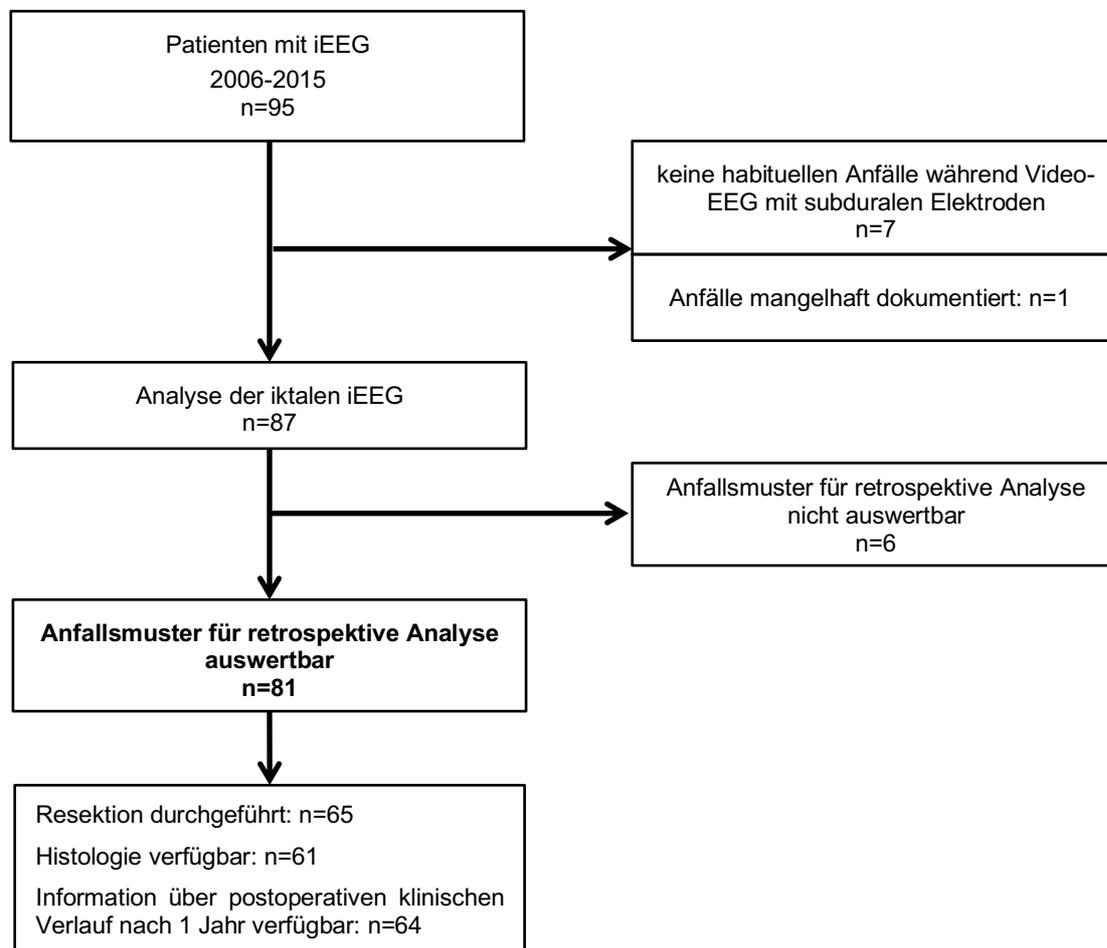


Abbildung 3.1: Übersicht über das Patientenkollektiv.

3.2 Elektrophysiologische Parameter und Anfallssemiologie

Von den 81 eingeschlossenen Patienten wurden insgesamt 324 Anfallsmuster ausgewertet. Bei 10 Anfallsmustern war die Klinik-EEG-Latenz positiv, so dass diese von der weiteren Analyse ausgeschlossen wurden (siehe 2.4.3). Von acht Patienten wurde ein Anfallsmuster, von acht Patienten wurden zwei Anfallsmuster, von sechs Patienten wurden drei Anfallsmuster, von 13 Patienten wurden vier Anfallsmuster und von 46 Patienten wurde die vorab festgelegte maximale Anzahl von fünf Anfallsmustern ausgewertet. Im Folgenden werden die elektrophysiologischen Parameter der 324 ausgewerteten Anfallsmuster sowie die Parameter des jeweils repräsentativen Anfallsmusters der 81 eingeschlossenen Patienten dargestellt (siehe Methoden Kapitel 2.5).

Am häufigsten manifestierten sich die Anfälle als fokale, nicht bewusst erlebte Anfälle mit Automatismen, gefolgt von fokalen, bewusst erlebten Anfällen mit motorischem Beginn und fokalen, bewusst erlebten Anfällen mit nicht-motorischem Beginn (Tabelle 3.2).

Tabelle 3.2 Semiologie der ausgewerteten Anfälle erfasst nach ILAE.

Semiologie	Anzahl der Anfälle n = 324	Anzahl der Patienten n = 81
Fokaler, bewusst erlebter Anfall		
Nicht-motorischer Beginn, n (%)	71 (22)	17 (21)
Motorischer Beginn, n (%)	93 (29)	24 (30)
Fokaler, nicht-bewusst erlebter Anfall		
Mit Automatismen, n (%)	102 (31)	30 (37)
Ohne Automatismen, n (%)	56 (17)	8 (10)
Fokaler zu bilateral tonisch-klonischer Anfall, n (%)	2 (1)	2 (2)

Dargestellt sind die Anzahl der Anfälle und die Anzahl der Patienten, deren repräsentativer Anfallstyp (siehe Methoden Kapitel 2.5) die jeweilige Semiologie aufwies. ILAE: Internationale Liga gegen Epilepsie; n: Anzahl.

Insgesamt begannen 188 Anfallsmuster (58%) fokal (gemeint ist hier der elektrophysiologische Beginn, nicht der klinische), hier war die elektrische Anfallsaktivität zu Beginn also ≤ 2 cm ausgebreitet, die restlichen 136 (42%) Anfallsmuster manifestierten sich hingegen mit einem regionalen Beginn, also einer Ausdehnung > 2 cm (siehe Methoden Abschnitt 2.4.2). Dies entsprach bezogen auf das repräsentative SOP 45 Patienten (56%), deren Anfallsmuster fokal begannen, und 36 Patienten (44%), deren Anfallsmuster mit einer regionalen Ausdehnung begannen.

Etwa gleich häufig hatten die Anfallsmuster ihren Ursprung frontal (138 Anfallsmuster, 34 Patienten) und temporal neokortikal (123 Anfallsmuster, 32 Patienten). Ein temporo-mesialer Beginn war mit 45 Anfallsmustern (13 Patienten) seltener (Tabelle 3.3).

Tabelle 3.3: Lokalisation der Anfallsursprungszone (Topographie).

Topographie (Ort der Anfallsentstehung)	Anzahl der Anfallsmuster n = 324	Anzahl der Patienten n = 81
Temporal neokortikal, n (%)	123 (38)	32 (40)
Temporo-mesial, n (%)	45 (14)	13 (16)
Frontal, n (%)	138 (43)	34 (42)
Okzipital, n (%)	5 (1)	1 (1)
Parietal, n (%)	2 (1)	1 (1)
Nicht lokalisierbar, n (%)	11 (3)	0

Dargestellt sind die Anzahl der Anfallsmuster und die Anzahl der Patienten, deren repräsentativer Anfallstyp (siehe Methoden Kapitel 2.5) in dem jeweiligen Kortexareal begann; n: Anzahl.

Am häufigsten begannen die Anfallsmuster mit einer *Low voltage fast activity* (121 Anfallsmuster, 30 Patienten), gefolgt von einer *Sharp activity < 13 Hz* (105 Anfallsmuster, 25 Patienten) und einer *Slow wave followed by LVFA* (40 Anfallsmuster, 10 Patienten). Bei etwa der Hälfte der Anfallsmuster und Patienten (161 Anfallsmuster, 40 Patienten) beinhaltete das Anfallsursprungsmuster demnach eine *Low voltage fast activity*. Die SOP-Frequenz war bei 267 Anfallsmustern (82%) schneller als 8 Hz (Tabelle 3.4).

Tabelle 3.4: Anfallsursprungsmuster (*Seizure onset pattern*, SOP).

Anfallsursprungsmuster (SOP)	Anzahl der Anfallsmuster n (%)	Anzahl der Patienten n (%)
LVFA	121 (37)	30 (37)
Slow wave followed by LVFA	40 (12)	10 (12)
Sharp activity < 13 Hz	105 (32)	25 (30)
Rhythmic spiking/ Spike waves	25 (8)	9 (11)
Delta waves	16 (5)	3 (4)
Delta brush	5 (2)	1 (1)
Electrodecremental pattern	12 (4)	3 (4)
SOP < 8 Hz	57 (18)	13 (16)
SOP ≥ 8 Hz	267 (82)	68 (84)

Dargestellt sind die Anzahl der Anfallsmuster und die Anzahl der Patienten, deren repräsentativer Anfallstyp (siehe Methoden Kapitel 2.5) mit dem jeweiligen Anfallsursprungsmuster begann, sowie die mittlere Frequenz und Amplitude des Anfallsursprungsmusters. LVFA: Low voltage fast activity; SOP: Seizure onset pattern; n: Anzahl; Hz: Hertz.

Die Latenz zwischen dem mutmaßlichen Beginn des klinischen Anfalls in der Videoaufzeichnung und dem Beginn der elektrischen Anfallsaktivität in der iEEG-Ableitung betrug im Median -9,5 s. Die Dauer der Anfallsmuster betrug im Median 65,0 s auf Anfallsebene und 68,0 s auf Patientenebene (siehe Tabelle 3.5).

Bei 233 der 324 ausgewerteten Anfallsmuster (72%) (entspricht dem repräsentativen Anfallsmuster von 59 der 81 Patienten, 73%) konnte eine Propagation der elektrischen Anfallsaktivität, also eine Ausbreitung über 2 cm jenseits der Anfallsursprungszone, beschrieben werden. Die Latenz bis zum Beginn der Propagation betrug im Median 7,5 s auf Anfallsebene und 9,8 s auf Patientenebene. Bei 91 Anfallsmustern (28%) und bei 22 Patienten (27%) konnte keine Propagation beobachtet werden. Hierbei war das Anfallsmuster bei 25 Anfällen (repräsentative Anfallsmuster von 6 Patienten) bereits zu Anfallsbeginn so weit regional ausgedehnt, dass rein technisch (die Hirnareale unter allen Elektroden waren bereits beteiligt) keine Propagation der Anfallsaktivität beschrieben werden konnte. Außerdem blieben 58 Anfallsmuster (repräsentative Anfallsmuster von 14 Patienten) über die Dauer des gesamten Anfalls in der als fokal bzw. regional definierten Anfallsursprungszone. Bei acht Anfallsmustern (repräsentatives Anfallsmuster von zwei Patienten) konnte aufgrund unzureichender Dokumentation die Propagation gar nicht beschrieben werden. Bei 12 Anfallsmustern konnte aus dem gleichen Grund zwar die Latenz, nicht jedoch die genaue anatomische Lage der Propagation beschrieben werden. Insgesamt wurde bei 49 der 65 operierten Patienten eine Propagation der Anfallsaktivität beschrieben.

Tabelle 3.5: Übersicht über die Klinik-EEG-Latenz, Anfallsdauer und Propagationslatenz.

	Klinik-EEG-Latenz	Propagationslatenz	Anfallsdauer
Anfallsebene	n = 305 †	n = 233 ‡	n = 321 ¶
Median (s)	-9,5	7,5	65,0
Spannweite (s)	-180,0 – 0,0	0,1 – 96,0	3,0 – 426,0
IQR (s)	-23,0 – -3,0	2,5 – 17,0	29,0 – 99,0
Patientenebene	n = 81	n = 60 ‡	n = 81
Median (s)	-11,4	9,8	68,0
Spannweite (s)	-114,7 – 3,7	0,5 – 65,4	3,0 – 301,6
IQR (s)	-23,0 – -3,0	4,1 – 18,2	37,6 – 103,7

Angabe der Latenzen auf Anfallsebene und Patientenebene (siehe Methoden Kapitel 2.5) in Sekunden; n: Anzahl.

† Bei 19 Anfallsmustern konnte der Beginn des klinischen Anfalls nicht eindeutig festgelegt werden.

‡ Bei 91 der 324 ausgewerteten Anfallsmuster und bei 21 der 81 Patienten konnte keine Propagation der epileptischen Aktivität beschrieben werden.

¶ Bei drei Anfallsmustern war das Ende des Anfallsmusters nicht eindeutig festlegbar.

3.3 Postoperative Anfallsprognose

Zur Analyse, ob ein Zusammenhang zwischen der postoperativen Anfallsprognose auf der einen Seite und den elektrophysiologischen Parametern Anfallsursprungsmuster, Größe der Anfallsursprungszone, Klinik-EEG-Latenz und Propagationslatenz auf der anderen Seite besteht, erfolgte eine Auswertung auf Patientenebene.

Hierfür wurde, wie unter Kapitel 2.5 im Methodenteil erläutert, wenn nötig das repräsentative Anfallsursprungsmuster des Patienten festgelegt. Bei 60 Patienten (74%) wurde ein Anfallsmustertyp und bei 21 Patienten (26%) wurden mehrere Anfallsmustertypen beschrieben (bei 16 Patienten wurden zwei Anfallsmustertypen, bei 4 Patienten wurden drei Anfallsmustertypen und bei einem Patienten wurden vier Anfallsmustertypen beschrieben).

Bezogen auf die 65 resezierten Patienten zeigten 50 Patienten (77 %) nur einen Anfallsmustertyp, bei 15 Patienten (23 %) wurden mehrere Typen von Anfallsmustern abgeleitet. Ein Unterschied in der postoperativen Anfallsfreiheit zeigte sich nicht (57 % vs. 53%; $p = 0,795$).

3.3.1 Anfallsursprungsmuster

In der Gruppe der Patienten mit postoperativer Anfallsfreiheit nach einem Jahr (Engel-Klasse I) und in der Gruppe der Patienten, die nach der Operation weiterhin Anfälle hatten (Engel-Klasse II bis IV), konnten jeweils fast alle Anfallsursprungsmuster beobachtet werden (Tabelle 3.6), nur das Muster *Delta brush* wurde lediglich bei einem Patienten in der Gruppe der Patienten mit postoperativer Anfallsfreiheit beschrieben.

Ein signifikanter Unterschied in der Verteilung der SOPs im Vergleich von Patienten mit postoperativer Anfallsfreiheit und Patienten mit fortgesetzten Anfällen nach OP zeigte sich im Omnibustest nicht ($p = 0,94$).

Auch bei der Unterteilung des Anfallsursprungsmusters nach Frequenz in die zwei Frequenzgruppen < 8 Hz und ≥ 8 Hz zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,67$). Dies traf sowohl im Omnibus-Test als auch bei getrennter Berechnung nur der Patienten mit temporal neokortikal entstehenden Anfallsmustern zu. Dieser Aspekt wurde gesondert untersucht, da vorherige Studien^{87,96} entsprechende Hinweise gegeben hatten.

3.3.2 Größe der Anfallsursprungszone

Ein fokaler Anfallsbeginn fand sich signifikant häufiger bei postoperativer Anfallsfreiheit (Engel I) ($p = 0,011$), siehe Tabelle 3.6. Bei 25 von 36 (69%) der postoperativ für mindestens 1 Jahr anfallsfreien Patienten wurde eine fokale Anfallsursprungszone (≤ 2 cm ausgedehnt) beschrieben. Hingegen lag nur bei 10 der 28 Patienten (36%), die nach der Operation weiterhin Anfälle hatten, eine fokale Anfallsursprungszone vor.

3.3.3 Klinik-EEG-Latenz

In der Gruppe der 65 resezierten Patienten betrug die Klinik-EEG-Latenz im Median $-12,6$ s (Spannweite $-114,7$ s – $0,0$ s, IQR $-24,4$ s – $-3,1$ s).

Bei Patienten mit postoperativer Anfallsfreiheit (Engel I; $n = 36$) lag die Klinik-EEG-Latenz im Median bei $-14,8$ s (Spannweite $-81,0$ s – $0,6$ s, IQR $-32,4$ s – $-3,9$ s), in der Patientengruppe mit postoperativ fehlender Anfallsfreiheit (Engel II-IV; $n = 27$) im Median bei $-10,8$ s (Spannweite $-114,7$ s – $0,0$ s, IQR $-20,3$ s – $-2,7$ s). Dieser Unterschied ist im Mann-Whitney U-Test nicht signifikant ($p = 0,19$, siehe Abbildung 3.2).

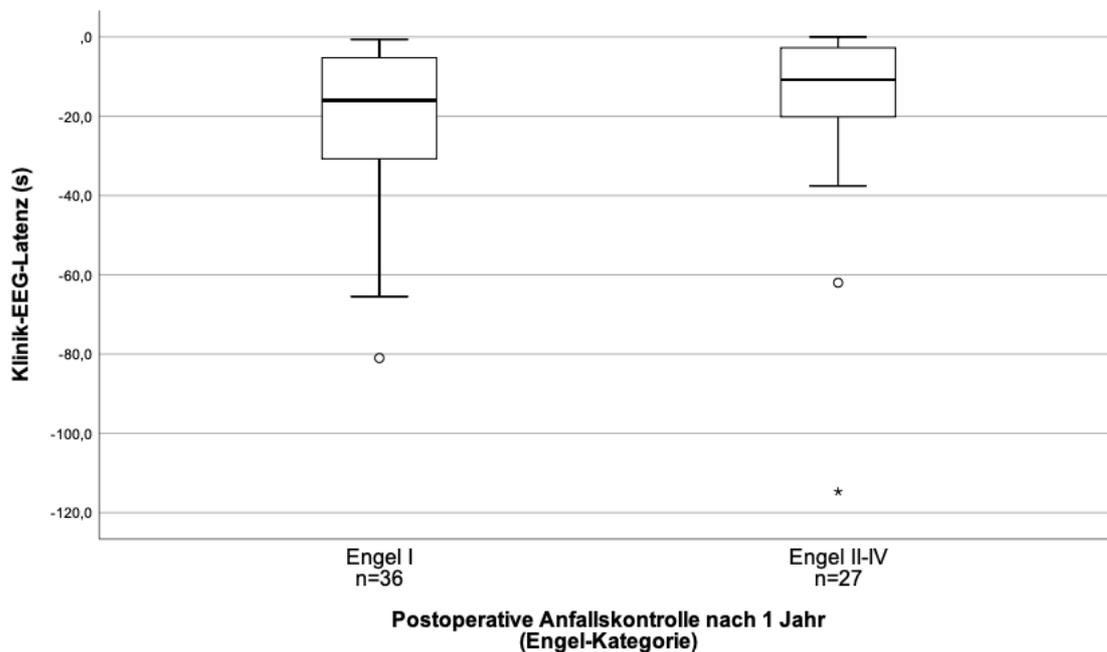


Abbildung 3.2: Klinik-EEG-Latenzen bei patientenbasierter Auswertung unterteilt nach postoperativer Anfallsprognose nach 1 Jahr (Engel-Klassifikation¹⁰⁹).

3.3.4 Propagationslatenz

In der Gruppe der 65 resezierten Patienten konnte bei 47 Patienten mit vorliegender Information über die postoperative Anfallsfrequenz eine Propagation der Anfallsaktivität beobachtet werden, die Propagationslatenz betrug im Median 10,5 s (Spannweite 0,5 s – 65,4 s, IQR 4,3 s – 22,8 s).

Bei Patienten mit postoperativer Anfallsfreiheit (Engel I; n = 31) lag die Propagationslatenz im Median bei 10,6 s (Spannweite 0,6 s – 65,4 s, IQR 4,2 s – 27,6 s), in der Patientengruppe mit postoperative fehlender Anfallsfreiheit (Engel II-IV; n = 16) im Median bei 8,4 s (Spannweite 0,5 s – 41,0 s, IQR 4,3 s – 16,5 s). Dieser Unterschied ist im Mann-Whitney U-Test statistisch nicht signifikant ($p = 0,52$, siehe Abbildung 3.3).

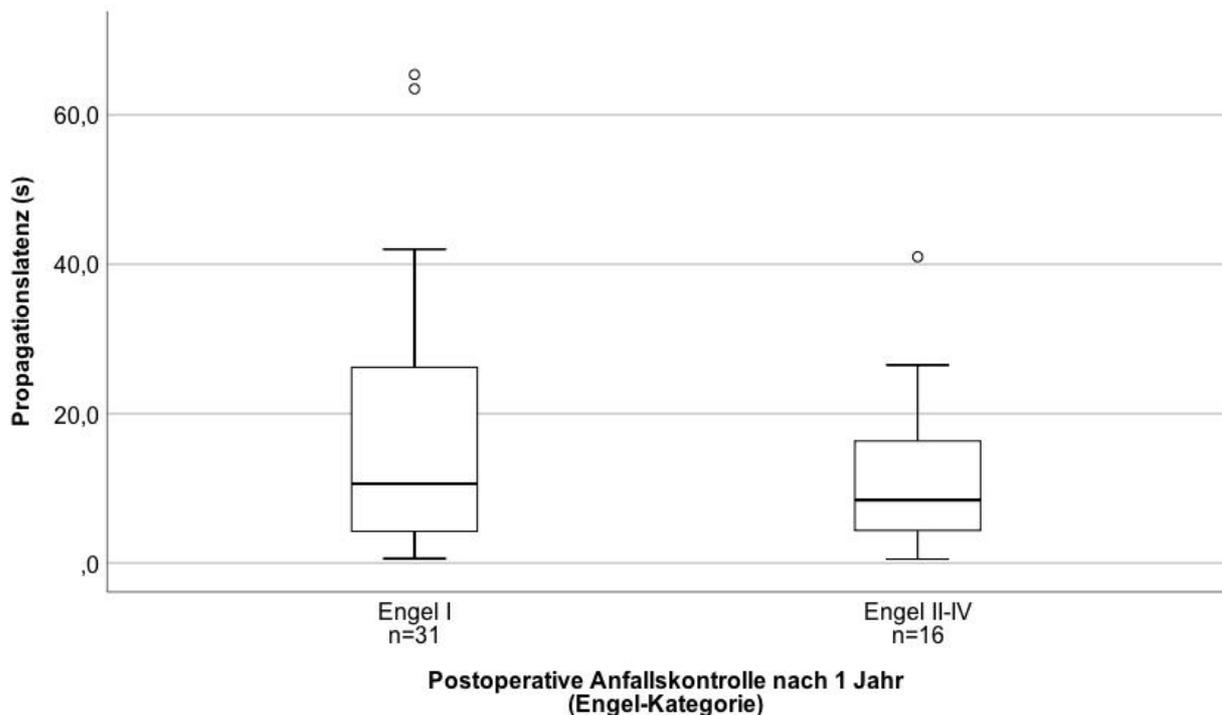


Abbildung 3.3: Propagationslatenzen bei patientenbasierter Auswertung unterteilt nach postoperativer Anfallsprognose nach 1 Jahr (Engel-Klassifikation¹⁰⁹).

3.3.5 Synopsis

Die in diesem Kapitel beschriebenen Ergebnisse hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen der postoperativen Anfallsprognose und den elektrophysiologischen Parametern sind in der Tabelle 3.6 zusammengefasst.

Tabelle 3.6: Postoperativer Verlauf und elektrophysiologische Parameter.

Parameter	Postoperativer Verlauf nach 1 Jahr (Engel-Kategorie)		p-Wert
	Engel I n (%)	Engel II-IV n (%)	
<u>Anfallsursprungsmuster (SOP)</u>			0,94 †
<i>Low voltage fast activity</i>	13 (36)	9 (32)	
<i>Slow wave followed by LVFA</i>	3 (8)	5 (18)	
<i>Sharp activity < 13 Hz</i>	11 (30)	8 (28)	
<i>Rhythmic spiking/ Spike wave activity</i>	4 (11)	4 (14)	
<i>Delta waves</i>	2 (6)	1 (4)	
<i>Delta brush</i>	1 (3)	0	
<i>Electrodecremental pattern</i>	2 (6)	1 (4)	
<u>Frequenz des Anfallsursprungsmusters</u>			0,67 †
SOP < 8 Hz	8 (22)	5 (18)	
SOP ≥ 8 Hz	28 (78)	23 (82)	
<u>Größe der Anfallsursprungszone</u>			0,011 †
Fokale SOZ	25 (69)*	10 (36)	
Regionale SOZ	11 (31)	18 (64)	
Klinik-EEG-Latenz in Sekunden (Median)	-14,8	-10,8	0,19 ‡
Propagationslatenz in Sekunden (Median)	10,6	8,4	0,52 ‡

Klinischer Verlauf (Anfallsfrequenz) im ersten postoperativen Jahr (Engel-Klassifikation¹⁰⁹). Angabe der p-Werte der Omnibus-Tests. †: Chi-Quadrat-Test. ‡: Mann-Whitney U-Test. *: $p < 0,05$. Engel I: keine behindernden Anfälle. Anzahl der Patienten mit Angabe des Prozentanteils in den beiden Kategorien Engel I und Engel II-IV.

LVFA: Low voltage fast activity; SOP: Anfallsursprungsmuster; SOZ: Anfallsursprungszone; Fokal: Ausdehnung der Anfallsaktivität zu Anfallsbeginn ≤ 2 cm; n: Anzahl; Hz: Hertz.

3.3.6 Prädiktoren für postoperative Anfallsfreiheit (Engel-Klasse I)

In einer binär logistischen Regressionsanalyse wurde berechnet, ob elektrophysiologische Parameter Prädiktoren für postoperative Anfallsfreiheit sind. Bei 64 Patienten lagen alle Daten vor, sodass diese in die Analyse eingeschlossen werden konnten.

Das logistische Regressionsmodell war als Ganzes signifikant (Chi-Quadrat = 7,345; $p = 0,007$), sodass die Analyse fortgesetzt wurde. Begannen die Anfälle eines Patienten in einer fokalen Anfallsursprungszone (Ausdehnung der Anfallsaktivität < 2 cm), bestand eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für postoperative Anfallsfreiheit. Das Vorhandensein einer fokalen Anfallsursprungszone ist also ein unabhängiger positiver Prädiktor für einen günstigen postoperativen Anfallsverlauf (siehe Tabelle 3.7). Das R -Quadrat nach Nagelkerke betrug 0,108, die Effektstärke wurde nach Cohen (1988) mit $f = 0,35$ berechnet, was einem mittleren Effekt entspricht (siehe Methoden Kapitel 2.6).

Alle weiteren in die Analyse eingeschlossenen unabhängigen Variablen hatten keinen signifikanten Einfluss auf den postoperativen Verlauf.

Tabelle 3.7: Prädiktoren für postoperative Anfallsfreiheit (Engel Klasse I), $n = 64$.

	Total	Odds Ratio	95% KI	p-Wert
Anfallsursprungszone				
Fokal	35	4,091	1,433 – 11,679	0,008
Regional	29	1,000		
Anfallsursprungsmuster				
LVFA	30	0,552	0,077 – 3,958	0,555
<i>Sharp activity</i> < 13 Hz	19	0,555	0,079 – 3,912	0,555
Anderes	15	1,000		
SOP-Frequenz				
SOP < 8 Hz	13	0,874	0,228 – 3,342	0,844
SOP \geq 8 Hz	51	1,000		
Klinik-EEG-Latenz	64	1,006	0,979 – 1,043	0,662

LVFA: Low voltage fast activity. SOP: Anfallsursprungsmuster. 95% KI: 95%-Konfidenzintervall; Hz: Hertz.

3.4 Histopathologischer Befund

Zur Analyse, ob ein Zusammenhang zwischen dem histopathologischen Befund auf der einen Seite und den elektrophysiologischen Parametern Anfallsursprungsmuster, Größe der Anfallsursprungszone, Klinik-EEG-Latenz und Propagationslatenz auf der anderen Seite besteht, erfolgte wie für die postoperative Anfallsprognose eine Auswertung auf Patientenebene.

Die histopathologischen Befunde wurden in die fünf größeren Gruppen Ammonshornsklerose, fokale kortikale Dysplasie, benigner Tumor, Gefäßmalformation und andere Histopathologie eingeteilt. In der letztgenannten Gruppe wurden die histopathologischen Befunde maligner Tumor, andere Malformationen kortikaler Entwicklung, Grau-Weiß-Differenzierungsstörung und reaktive Astroglie mit Mikrogliaaktivierung aufgrund der geringen Gruppengrößen (siehe Tabelle 3.1) zusammengefasst.

3.4.1 Anfallsursprungsmuster

Das insgesamt am häufigsten beschriebene Anfallsursprungsmuster *Low voltage fast activity* ($n = 21$) trat bei allen häufig zugrundeliegenden Histopathologien auf. Eine *Sharp activity* < 13 Hz ($n = 19$) kam bei allen beschriebenen Histopathologien mit Ausnahme benigner Tumoren vor. *Rhythmic spikes/ spike waves* ($n = 8$) konnten insgesamt nur selten und nicht bei Patienten mit einem benignen Tumor beobachtet werden. Abgesehen von Patienten mit einer unspezifischen histopathologischen Diagnose konnten *Delta waves* nur bei einem Patienten mit Ammonshornsklerose abgeleitet und ein *Delta Brush* bzw. ein *Electrodecremental pattern* nur bei Patienten mit benignem Tumor bzw. einer unspezifischen histopathologischen Diagnose als SOP beschrieben werden (Tabelle 3.8). Es konnte keine Assoziation eines SOP mit den beschriebenen Histopathologien festgestellt werden ($p = 0,50$). Auch bei der Unterteilung des SOP nach Frequenz in die zwei Frequenzgruppen Frequenz des SOP < 8 Hz und Frequenz des SOP ≥ 8 Hz zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,80$).

3.4.2 Größe der Anfallsursprungszone

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Größe der Anfallsursprungszone und einzelnen histopathologischen Befunden zeigte sich im Omnibustest ($p = 0,006$), in den statistischen Einzeltestungen mit Korrektur nach Yates ergab sich jedoch kein signifikanter Zusammenhang. Bei Patienten mit einer Gefäßmalformation als zugrundeliegender Pathologie begannen die Anfallsmuster ausschließlich fokal (Tabelle 3.8). Auch bei Patienten mit dem Befund einer Ammonshornsklerose begannen die Anfallsmuster im Vergleich zu den Patienten mit anderen histopathologischen Befunden deskriptiv häufiger in einer fokalen Anfallsursprungszone.

3.4.3 Klinik-EEG-Latenz

Die längsten Klinik-EEG-Latenzen konnten bei Patienten mit einer Gefäßmalformation gemessen werden (Median $-42,1$ s), die kürzesten Klinik-EEG-Latenzen zeigten Patienten mit einer fokalen kortikalen Dysplasie (Median $-5,0$ s). Bei Patienten mit einer Ammonshornsklerose betrug die Klinik-EEG-Latenz im Median $-21,8$ s, siehe Abbildung 3.4. Die Klinik-EEG-Latenzen differierten in der Omnibus-Testung mittels Kruskal-Wallis-Test signifikant zwischen den Patientengruppen mit verschiedenen Befunden der histopathologischen Untersuchung ($p = 0,003$). In der Einzeltestung nach Korrektur für Mehrfachvergleiche (angepasstes Signifikanzniveau bei $p < 0,01$) sind die Klinik-EEG-Latenzen bei Patienten mit Ammonshornsklerose signifikant länger ($p = 0,008$), als bei Patienten mit allen anderen histopathologischen Befunden (zusammengefasste Gruppe aller Patienten mit fokal kortikaler Dysplasie, benignem Tumor, Gefäßmalformation oder sonstiger Histopathologie).

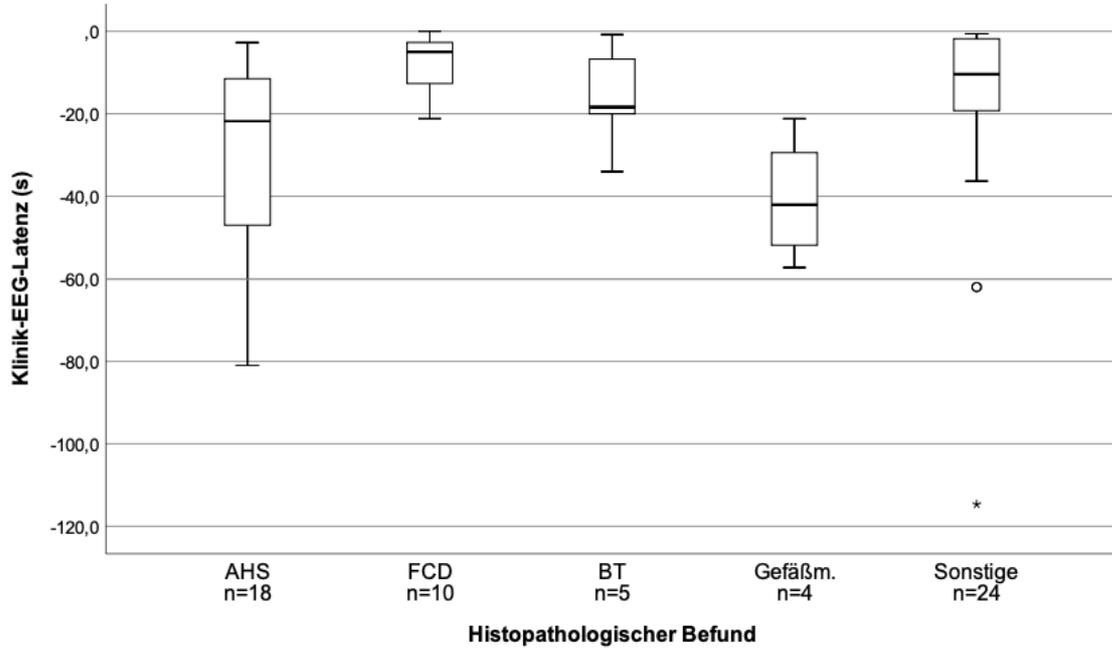


Abbildung 3.4: Klinik-EEG-Latenzen der patientenbasierten Auswertung unterteilt nach den histopathologischen Befunden. AHS: Ammonshornsklerose; FCD: fokale kortikale Dysplasie; BT: benigner Tumor; Gefäßm.: Gefäßmalformation.

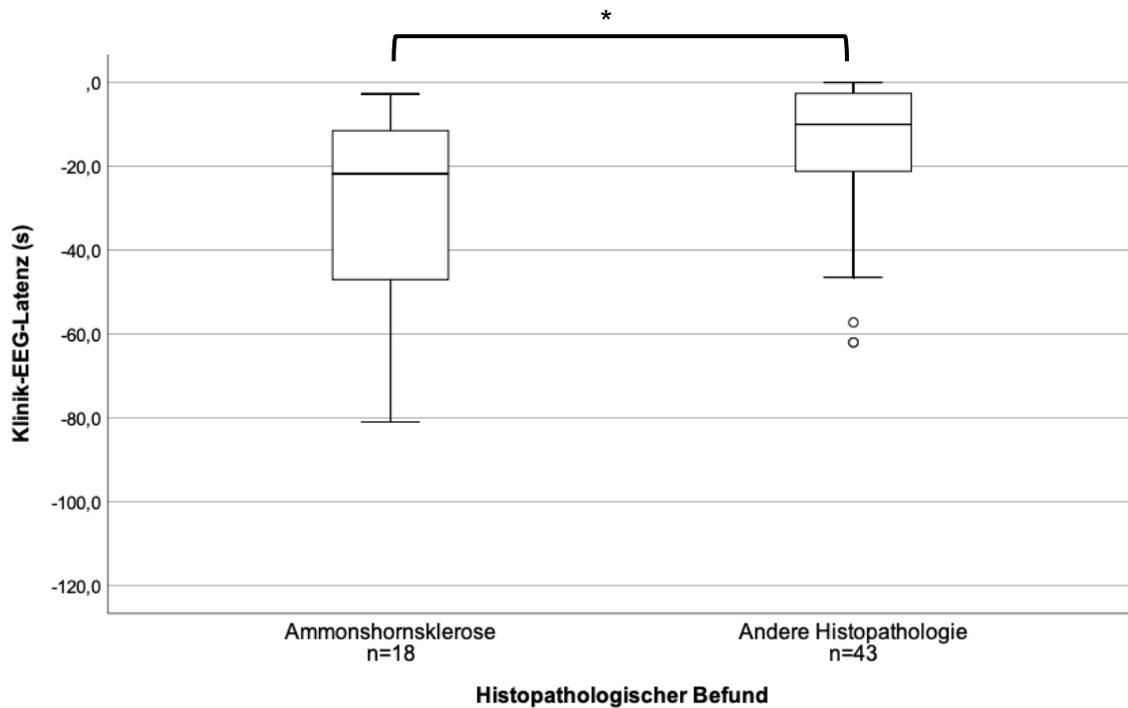


Abbildung 3.5: Klinik-EEG-Latenzen der patientenbasierten Auswertung unterteilt nach dem Vorliegen einer Ammonshornsklerose gegenüber allen anderen histopathologischen Befunden. *: $p < 0,01$.

3.4.4 Propagationslatenz

Bei 47 Patienten mit Propagation der Anfallsaktivität lagen Informationen über die Histopathologie vor.

Die längsten Propagationslatenzen konnten bei Patienten mit einer Gefäßmalformation bestimmt werden (Median 29,0 s), die kürzesten Propagationslatenzen zeigten Patienten mit einer fokalen kortikalen Dysplasie (Median 5,2 s). Bei Patienten mit einer Ammonshornsklerose betrug die Propagationslatenz im Median 22,0 s, siehe Abbildung 3.6. Die Propagationslatenz unterschied sich im Kruskal-Wallis-Test nicht signifikant zwischen den einzelnen Histopathologien ($p = 0,132$).

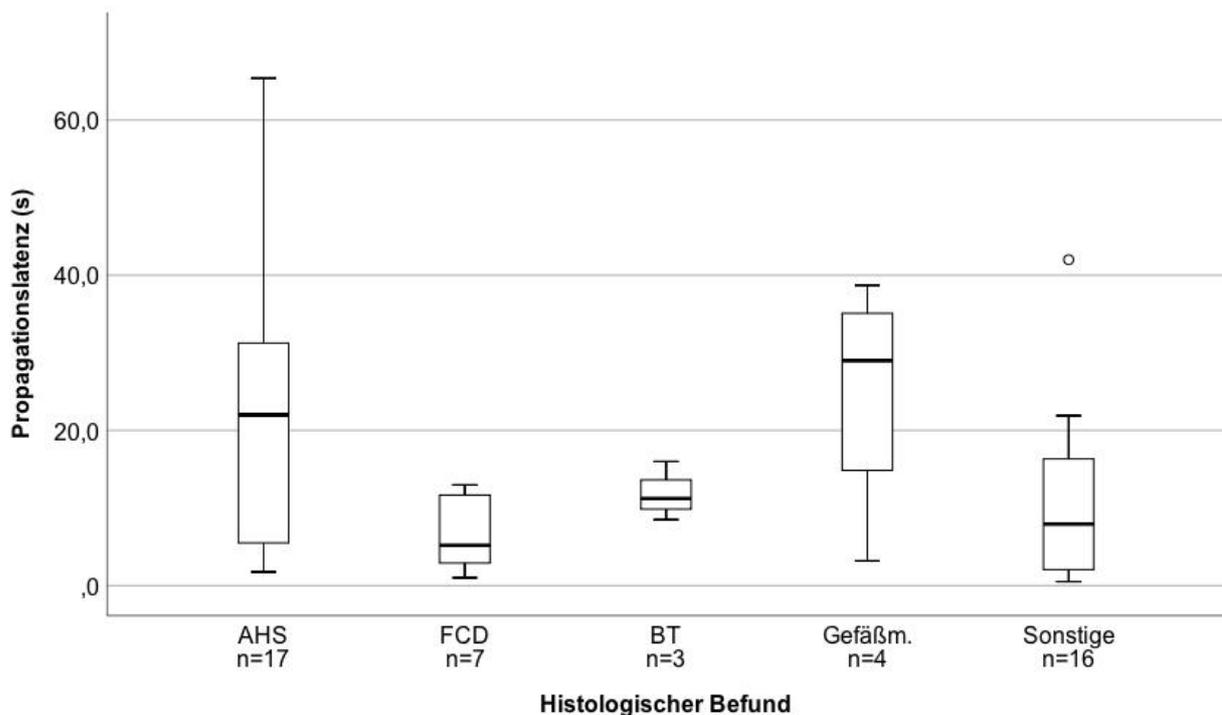


Abbildung 3.6: Propagationslatenzen der patientenbasierten Auswertung unterteilt nach den Befunden der histopathologischen Untersuchung. AHS: Ammonshornsklerose; FCD: fokal kortikale Dysplasie; BT: benigner Tumor; Gefäßm.: Gefäßmalformation.

3.4.5 Synopsis

Die in diesem Kapitel beschriebenen Ergebnisse hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen dem histopathologischen Befund und den elektrophysiologischen Parametern sind in der Tabelle 3.8 zusammengefasst.

Tabelle 3.8: Histopathologischer Befund und elektrophysiologische Parameter.

Parameter	Befund der histopathologischen Untersuchung					p-Wert
	HS n (%)	FCD n (%)	Benigner Tumor n (%)	Gefäßmal- formation n (%)	Andere n (%)	
<u>Anfallsursprungsmuster</u>						0,50 †
<i>Low voltage fast activity</i>	7 (39)	4 (40)	2 (40)	1 (20)	7 (29)	
<i>Slow wave followed by LVFA</i>	2 (11)	0	1 (20)	0	5 (21)	
<i>Sharp activity < 13 Hz</i>	7 (39)	4 (40)	0	3 (60)	5 (21)	
<i>Rhythmic spiking/ Spike wave activity</i>	1 (6)	2 (20)	0	1 (20)	4 (17)	
<i>Delta waves</i>	1 (6)	0	0	0	2 (8)	
<i>Delta brush</i>	0	0	1 (20)	0	0	
<i>Electrodecremental pattern</i>	0	0	1 (20)	0	1 (4)	
<u>Frequenz des SOP</u>						0,80 †
SOP < 8 Hz	3 (17)	3 (30)	0	1 (20)	6 (25)	
SOP ≥ 8 Hz	15 (83)	7 (70)	5 (100)	4 (80)	18 (75)	
<u>Größe der SOZ</u>						0,006 †
Fokale SOZ	14 (78)	5 (50)	3 (60)	5 (100)	8 (33)	
Regionale SOZ	4 (22)	5 (50)	2 (40)	0	16 (67)	
Klinik-EEG-Latenz in Sekunden (Median)	-21,8 *	-5,0	-18,4	-42,1	-10,4	0,003 ‡
Propagationslatenz in Sekunden (Median)	22,0	5,2	11,2	29,0	7,9	0,132 ‡

Anzahl der Patienten mit Angabe des Prozentanteils in den Kategorien des histopathologischen Befundes mit Angabe der p-Werte der Omnibus-Tests. †: Chi-Quadrat-Test. ‡: Kruskal-Wallis- Test.

Ein signifikantes Ergebnis eines Einzelvergleiches der einen histopathologischen Kategorie gegen die anderen Kategorien ist in der Tabelle mit Stern und Fettdruck gekennzeichnet, das für Mehrfachvergleiche korrigierte Signifikanzniveau lag hierfür bei $p < 0,01$.

LVFA: Low voltage fast activity; SOP: Anfallsursprungsmuster; SOZ: Anfallsursprungszone; fokal: Ausdehnung der Anfallsaktivität zu Anfallsbeginn ≤ 2 cm; HS: Ammonshornsklerose; FCD: Fokale kortikale Dysplasie; n: Anzahl; Hz: Hertz.

3.5 Lokalisation der Anfallsursprungszone

Zur Analyse, ob ein Zusammenhang zwischen der Lokalisation der Anfallsursprungszone auf der einen Seite und den elektrophysiologischen Parametern Anfallsursprungsmuster, Größe der Anfallsursprungszone, Klinik-EEG-Latenz und Propagationslatenz auf der anderen Seite besteht, erfolgte eine Auswertung auf Anfallsebene. Hierfür wurden alle 324 ausgewerteten Anfallsmuster in die Berechnungen eingeschlossen, wie unter Methoden Kapitel 2.5 beschrieben.

3.5.1 Anfallsursprungsmuster

Das insgesamt am häufigsten beobachtete Anfallsursprungsmuster *Low voltage fast activity* (n = 121) trat bei annähernd der Hälfte der Anfallsmuster, die von temporal neokortikal ausgingen, auf. Das SOP kam bei einem temporal neokortikal lokalisierten Anfallsursprung signifikant häufiger ($p < 0,001$) vor im Vergleich zur Gruppe aller anderen Lokalisationen. Eine *Slow wave* mit folgender LVFA (n = 40) kam bei Anfallsmustern von frontal und temporal neokortikal vor, jedoch nicht von temporo-mesial und war signifikant mit der zusammengefassten Gruppe von Anfallsmustern mit okzipitalem oder parietalem Ursprung assoziiert ($p < 0,001$). Annähernd die Hälfte alle Anfallsmuster (n = 161) begann mit einer *Low voltage fast activity* oder *Slow wave* mit folgender LVFA.

Das zweithäufigste SOP *Sharp activity < 13 Hz* (n = 105) wurde sowohl bei Anfallsmustern mit temporo-mesialem Ursprung als auch mit frontalem Fokus am häufigsten beobachtet. *Rhythmic spikes/ Spike waves* (n = 25) waren schwerpunktmäßig frontal lokalisiert. *Delta waves* (n = 16) traten temporal neokortikal, temporo-mesial und frontal auf, ein *Delta Brush* (n = 5) wurde nur bei fünf Anfallsmustern mit temporal neokortikalem Anfallsursprung gesehen. Eine signifikante Assoziation der vier Anfallsursprungsmuster *Sharp activity < 13 Hz*, *Rhythmic spiking/ Spike wave activity*, *Delta Waves* und *Delta Brush* mit einer Hirnregion zeigte sich nicht.

Ein *Electrodecremental Pattern* konnte bei 12 Anfallsmustern beschrieben werden und war signifikant ($p < 0,001$) mit diffus auftretenden Anfallsmustern assoziiert, die nicht auf einen Fokus lokalisierbar waren. Ein Anfallsursprungsmuster mit einer Frequenz ≥ 8 Hz (n = 267) war signifikant mit temporal neokortikal beginnenden Anfallsmustern assoziiert ($p < 0,001$), siehe Tabelle 3.9.

3.5.2 Größe der Anfallsursprungszone

Ein fokaler Anfallsbeginn ($n = 188$) mit einer Ausdehnung der Anfallsursprungszone ≤ 2 cm war signifikant mit temporo-mesial beginnenden Anfallsmustern assoziiert ($p = 0,002$). Anfallsmuster mit temporal neokortikalem Anfallsfokus begannen häufiger fokal, der Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant. Ein regionaler Anfallsbeginn ($n = 136$) war mit diffus beginnenden Anfallsmustern assoziiert ($p < 0,001$), bei allen elf Anfallsmustern, die diffus ohne klar lokalisierbaren Fokus begannen, wurde ein regionaler Anfallsbeginn beschrieben (Tabelle 3.9).

3.5.3 Klinik-EEG-Latenz

Die Klinik-EEG-Latenz war signifikant mit der Lokalisation der Anfallsursprungszone assoziiert ($p < 0,001$). In der Einzeltestung war die Latenz bei temporo-mesial beginnenden Anfallsmustern signifikant länger im Vergleich zu Anfallsmustern, die temporal neokortikal ($p = 0,005$), frontal ($p < 0,001$) oder diffus ($p < 0,001$) begannen (siehe Abbildung 3.7).

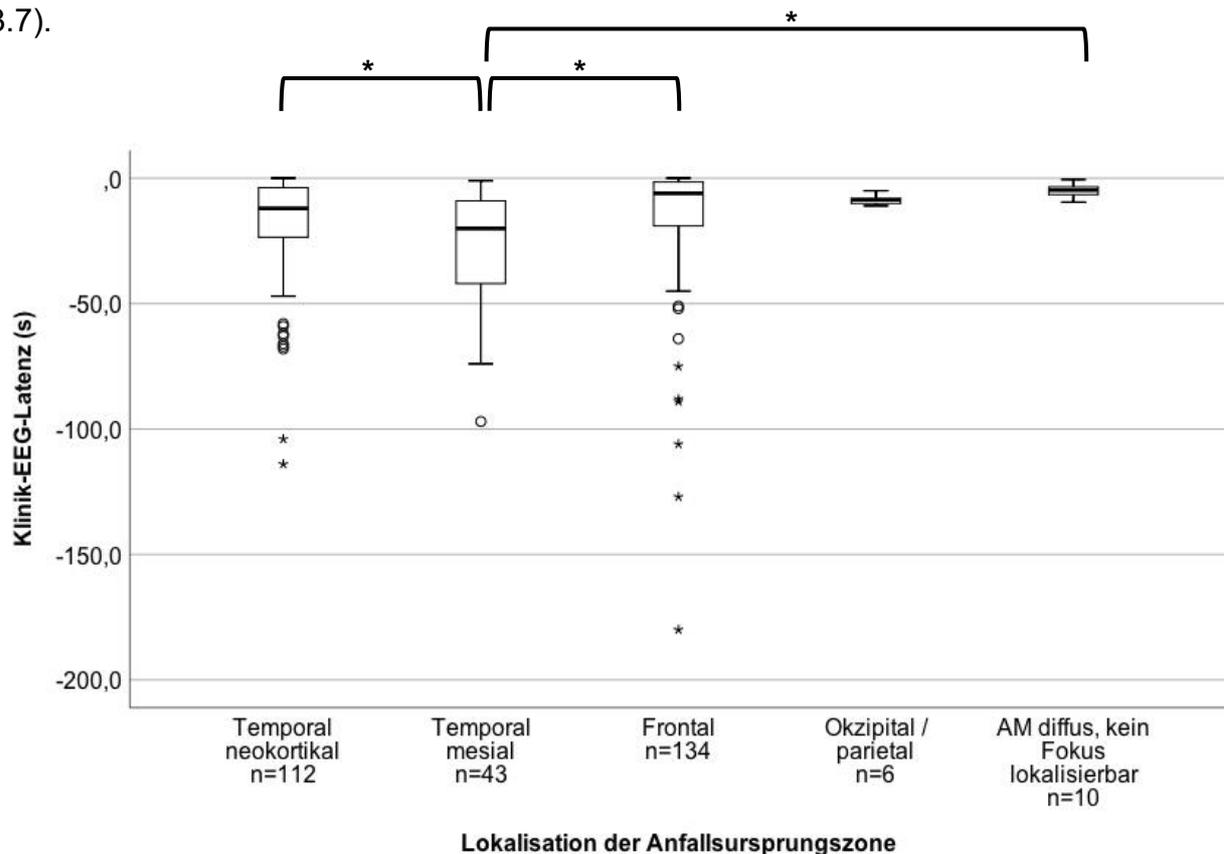


Abbildung 3.7: Klinik-EEG-Latenzen der anfallsbasierten Auswertung unterteilt nach der Topographie (Lokalisation der Anfallsursprungszone). Signifikante Unterschiede wurden mit Sternchen gekennzeichnet, das für Mehrfachvergleiche korrigierte Signifikanzniveau lag bei $p < 0,005$. AM: Anfallsmuster.

3.5.4 Propagationslatenz

Die Propagationslatenz war ebenfalls signifikant mit der Lokalisation der Anfallsursprungszone assoziiert ($p < 0,001$). In der Einzeltestung war die Latenz bei temporo-mesial beginnenden Anfallsmustern signifikant länger im Vergleich zu Anfallsmustern, die temporal neokortikal ($p = 0,001$) oder frontal ($p < 0,001$) begannen (siehe Abbildung 3.8).

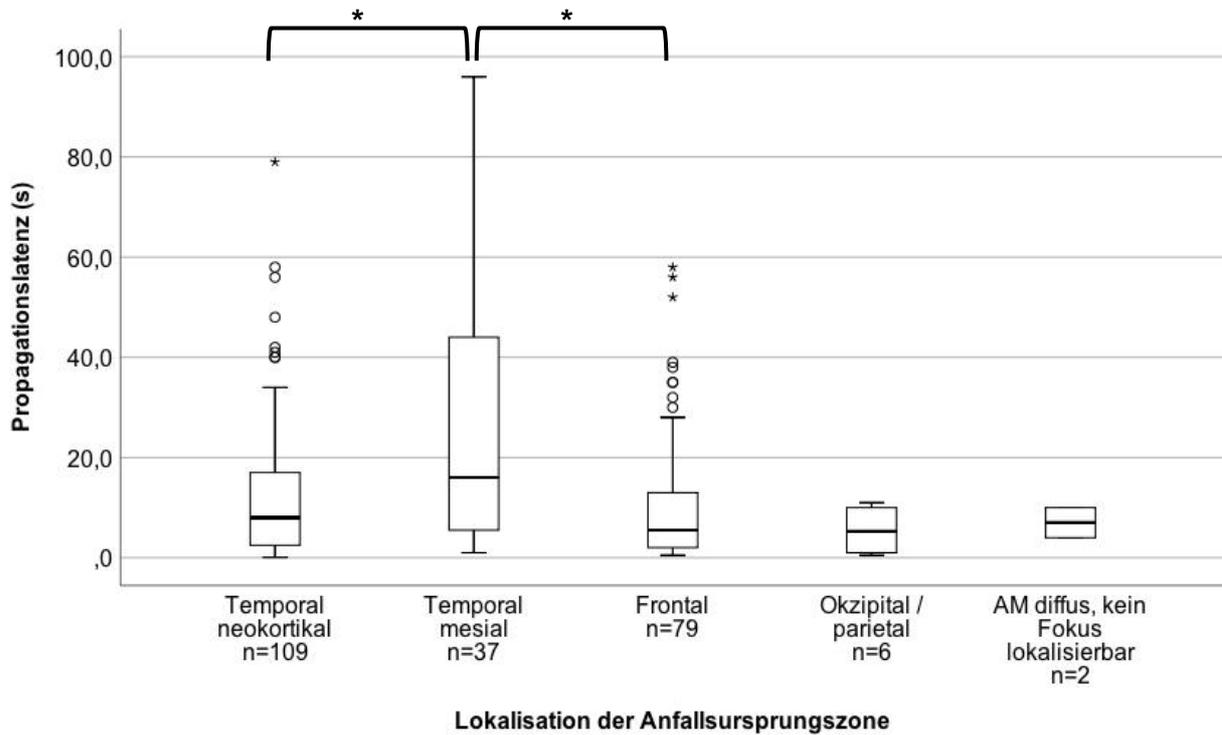


Abbildung 3.8: Propagationslatenzen der anfallsbasierten Auswertung unterteilt nach der Topographie (Lokalisation der Anfallsursprungszone). Signifikante Unterschiede wurden mit Stern gekennzeichnet, das für Mehrfachvergleiche korrigierte Signifikanzniveau lag bei $p < 0,005$. AM: Anfallsmuster.

3.5.5 Synopsis

Die in diesem Kapitel beschriebenen Ergebnisse hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen der Lokalisation der Anfallsursprungszone und den elektrophysiologischen Parametern sind in der Tabelle 3.9 zusammengefasst.

Tabelle 3.9: Lokalisation der Anfallsursprungszone (Topographie) und elektrophysiologische Parameter.

Parameter	Lokalisation der Anfallsursprungszone (Topographie)					p-Wert
	Frontal n (%)	Temporal neokortikal n (%)	Temporo- mesial n (%)	Okzipital/ parietal n (%)	Diffus n (%)	
<u>Anfallsursprungsmuster</u>						
<i>Low voltage fast activity</i>	42 (30)	62 (50) *	15 (33)	0	2 (18)	<0,001 †
<i>Slow wave followed by LVFA</i>	16 (12)	16 (13)	0	5 (71) *	3 (27)	<0,001 †
<i>Sharp activity < 13 Hz</i>	52 (37)	32 (26)	21 (47)	0	0	<0,001 †
<i>Rhythmic spiking/ Spike wave activity</i>	16 (12)	1 (1)	5 (11)	2 (29)	1 (9)	0,001 †
<i>Delta waves</i>	7 (5)	6 (5)	3 (7)	0	0	0,95 †
<i>Electrodecremental pattern</i>	5 (4)	1 (1)	1 (2)	0	5 (46) *	<0,001 †
<i>Delta brush</i>	0	5 (4)	0	0	0	0,1 †
<u>Frequenz des SOP</u>						0,001 †
SOP < 8 Hz	33 (24)	8 (7)	13 (29)	2 (29)	1 (9)	
SOP ≥ 8 Hz	105 (76)	115 (93) *	32 (71)	5 (71)	10 (91)	
<u>Größe der SOZ</u>						<0,001 †
Fokale SOZ	70 (51)	80 (65)	36 (80) *	2 (29)	0	
Regionale SOZ	68 (49)	43 (35)	9 (20)	5 (71)	11 (100) *	
Klinik-EEG-Latenz in Sekunden (Median)	-6,0	-12,0	-20,0 *	-8,8	-4,8	<0,001 ‡
Propagationslatenz in Sekunden (Median)	5,5	8,0	16,0 *	5,3	7,0	<0,001 ‡

Anzahl der Anfälle mit Angabe des Prozentanteils in den Kategorien der Topographie mit Angabe der p-Werte der Omnibustests. †: Chi-Quadrat-Test. ‡: Kruskal-Wallis- Test.

Ein signifikantes Ergebnis eines Einzelvergleiches der einen topographischen Kategorie gegen die anderen Kategorien ist in der Tabelle mit Sternchen und Fettdruck gekennzeichnet, das für Mehrfachvergleiche korrigierte Signifikanzniveau lag hierfür bei $p < 0,01$.

LVFA: Low voltage fast activity; SOP: Anfallsursprungsmuster; SOZ: Anfallsursprungszone; Fokal: Ausdehnung der Anfallsaktivität zu Anfallsbeginn ≤ 2 cm; n: Anzahl; Hz: Hertz.

3.6 Initialer Propagationsweg

In Tabelle 3.10 wurde die erste Lokalisation der Propagation der elektrographischen Anfallsaktivität in Abhängigkeit der Lokalisation der Anfallsursprungszone zusammenfassend dargestellt. Die insgesamt häufigste Lokalisation des Beginns der Propagation lag temporal neokortikal (115 Anfallsmuster, 38%), gefolgt von frontal (93 Anfallsmuster, 31%) und temporo-mesial (13 Anfallsmuster, 4%). Eine initiale Propagation nach okzipital oder parietal wurde nicht beschrieben.

Insgesamt blieb bei über zwei Drittel (68%) der propagierenden Anfallsmuster die elektrographische Anfallsaktivität zu Beginn der Propagation in der gleichen topographischen Region, breitete sich dabei aber definitionsgemäß über 2 cm über die Anfallsursprungszone hinaus aus. Bei frontal oder temporal neokortikal entstehenden Anfallsmustern blieb jeweils über die Hälfte der Anfallsmuster (51% bei frontal, 65% bei temporal neokortikal entstehenden Anfallsmustern) in der gleichen topographischen Region im Vergleich zur Anfallsursprungszone. Temporo-mesial beginnende Anfallsmuster hingegen breiteten sich bevorzugt nach temporal neokortikal (54% der Anfallsmuster) aus. Auch aus anderen Regionen wurde nur in wenigen Fällen (sechs Anfallsmuster) eine initiale Propagation nach temporo-mesial beobachtet.

Eine Propagation in frontale Hirnregionen war signifikant mit einer Anfallsentstehung im frontalen oder temporalen Neokortex assoziiert ($p < 0,001$). Auch für eine Ausbreitung der elektrographischen Anfallsaktivität nach temporal neokortikal wurde ein signifikanter Zusammenhang mit einem Anfallsbeginn im Frontal- und Temporallappen berechnet ($p < 0,001$). Eine Propagation nach temporo-mesial war hingegen nur mit einem temporo-mesial lokalisiertem Ort der Anfallsentstehung signifikant assoziiert ($p < 0,001$).

Bei insgesamt 83 Anfallsmustern (27% aller ausgewerteten Anfallsmuster) konnte die initiale Lokalisation der Propagation nicht beschrieben werden. In 25 Fällen (8%) war das Anfallsmuster direkt zu Beginn bereits so weit regional ausgebreitet, dass eine weitere Ausbreitung in andere Kortexareale von den vorhandenen Elektroden nicht mehr erfasst wurde. In 58 Fällen (19%) konnte keine Propagation beschrieben werden, weil das Anfallsmuster fokal blieb, also keine elektrographische Aktivität ≥ 2 cm von der Anfallsursprungszone entfernt beobachtet wurde. Zusätzlich konnte bei 20 Anfallsmustern (6%) aufgrund unzureichender Dokumentation die exakte Lage der beteiligten Elektroden nicht rekonstruiert werden.

Ein nur fokal auftretendes Anfallsmuster ohne Propagation der elektrographischen Anfallsaktivität war mit einem Anfallsfokus in frontalen und temporal neokortikalen Hirnregionen assoziiert ($p < 0,001$). Ein direkt regional auftretendes Anfallsmuster war mit diffusen Anfallsmustern assoziiert ($p < 0,001$), es konnte nur in zwei Fällen eines diffusen Anfallsmusters eine Propagation beschrieben werden.

Tabelle 3.10: Lokalisation der Anfallsursprungszone unterteilt nach erster Lokalisation der Propagation.

Lokalisation der ersten Propagation	Lokalisation der Anfallsursprungszone (Topographie)					p-Wert
	Frontal n (%)	Temporal neokortikal n (%)	Temporo- mesial n (%)	Okzipital/ parietal n (%)	Diffuses An- fallsmuster n (%)	
Frontal	65 (51) *	23 (19) *	1 (2) *	2 (67)	2 (18)	<0,001
Temporal neokortikal	8 (6) *	78 (65) *	29 (69) *	0	0	<0,001
Temporo-mesial	1 (1)	5 (4)	7 (17) *	0	0	<0,001
Anfallsmuster direkt regional	14 (11)	2 (2)	0	1 (33)	8 (73) *	<0,001
Anfallsmuster bleibt fokal	40 (31) *	12 (10) *	5 (12)	0	1 (9)	<0,001

Anzahl der Anfälle mit Angabe des Prozentanteils in den Kategorien der Topographie mit Angabe der p-Werte der Omnibustests (Chi-Quadrat-Test). Ein signifikantes Ergebnis eines Einzelvergleiches der einen topographischen Kategorie gegen die anderen Kategorien ist in der Tabelle mit Stern und Fettdruck gekennzeichnet, das für Mehrfachvergleiche korrigierte Signifikanzniveau lag hierfür bei $p < 0,01$.

Die Propagationswege sind in Tabelle 3.11 detailliert beschrieben. Die häufigste Lokalisation der Anfallsursprungszone bei frontalen Anfallsmustern lag fronto-mesial (47%), bei 23% fronto-lateral, bei 21% diffus im Frontallappen und bei 9% fronto-basal. Die häufigsten Propagationswege führten von fronto-mesial (30%) und fronto-basal (64%) nach fronto-lateral und von fronto-lateral nach fronto-mesial (37%).

Bei temporal neokortikalen Anfallsmustern lag die Anfallsursprungszone am häufigsten temporo-lateral (58%), temporo-basal (26%), diffus im Temporallappen (14%) und am seltensten überlappend temporo-parietal (3%). Am häufigsten trat ein Propagationsweg von temporo-lateral nach temporo-basal (21%) auf.

Temporo-mesial beginnende Anfallsmuster propagierten in der Mehrzahl nach temporo-lateral (60%), seltener innerhalb des ipsilateralen temporo-mesialen Kortex (17%), temporo-basal (10%) und fronto-basal (2%).

Tabelle 3.11: Propagationswege unterteilt nach Topographie (Ort der Anfallsentstehung). N = 304

Ort der Anfallsentstehung	Erste Lokalisation der Propagation (n; Prozentanteil)	Propagationslatenz in Sekunden (Median, (IQR))
Frontal (n = 128)		
Fronto-lateral (n = 30)	Fronto-mesial (11; 37%) Fronto-lateral (5; 17%) Temporo-lateral (3; 10%) Fronto-basal (2; 7%) Frontal diffus (1; 3%) Anfallsmuster bleibt fokal (7; 23%) Anfallsmuster direkt regional (1; 3%)	6,5 (3,0 – 15,0) 1,5 (0,7 – 30,0) 8,0 (2,0 – 8,0) 2,5 (2,0 – 2,5) 3,5 – –
Fronto-mesial (n = 60)	Fronto-lateral (18; 30%) Fronto-mesial (11; 18%) Frontal diffus (4; 7%) Temporo-lateral (1; 2%) Anfallsmuster bleibt fokal (25; 41%) Anfallsmuster direkt regional (1; 2%)	4,8 (1,3 – 19,8) 8,0 (1,0 – 14,0) 7,0 (1,8 – 13,8) 0,5 – –
Fronto-basal (n = 11)	Fronto-lateral (7; 64%) Temporal diffus (2; 18%) Temporo-lateral (1; 9%) Temporo-mesial (1; 9%)	3,5 (3,0 – 28,0) 20,3 (2,5 – 20,25) 39,0 56,0
Frontal diffus (n = 27)	Fronto-mesial (5; 19%) Fronto-lateral (1; 4%) Temporo-lateral (1; 4%) Anfallsmuster direkt regional (12; 44%) Anfallsmuster bleibt fokal (8; 30%)	5,0 (4,5 – 6,0) 15,0 12,0 – –
Temporal neokortikal (n = 120)		
Temporo-lateral (n = 69)	Temporo-basal (25; 37%) Temporo-lateral (16; 23%) Fronto-lateral (8; 12%) Frontal diffus (8; 12%) Temporo-mesial (5; 7%) Temporal diffus (4; 6%) Anfallsmuster direkt regional (1; 1%) Anfallsmuster bleibt fokal (2; 3%)	8,0 (3,0 – 15,5) 10,5 (2,6 – 23,0) 0,6 (0,3 – 2,5) 15,5 (0,7 – 25,5) 4,0 (2,0 – 10,5) 17,0 (3,1 – 35,8) – –
Temporo-basal (n = 31)	Temporo-lateral (17; 55%) Temporo-basal (3; 10%) Temporal diffus (2; 7%) Anfallsmuster bleibt fokal (9; 29%)	4,0 (1,8 – 13,0) 56,0 (48,0 – 56,0) 8,5 (2,0 – 8,5) –
Temporal diffus (n = 17)	Temporo-lateral (6; 35%) Frontal diffus (5; 29%) Temporal diffus (2; 12%) Fronto-lateral (1; 6%) Fronto-basal (1; 6%) Anfallsmuster direkt regional (1; 6%) Anfallsmuster bleibt fokal (1; 6%)	7,5 (0,9 – 9,9) 18,0 (15,0 – 22,5) 1,5 (1,5 – 1,5) 0,8 17,0 – –
Temporo-parietal (n = 3)	Temporo-lateral (3; 100%)	8,0 (4,5 – 8,0)

Ort der Anfallsentstehung	Erste Lokalisation der Propagation (n; Prozentanteil)	Propagationslatenz in Sekunden (Median, (IQR))
Temporo-mesial (n = 42)	Temporo-lateral (25; 60%)	27,0 (2,8 – 53,0)
	Temporo-mesial (7; 17%)	14,0 (6,0 – 27,0)
	Temporo-basal (4; 10%)	9,0 (5,4 – 11,5)
	Fronto-basal (1; 2%)	5,5
	Anfallsmuster bleibt fokal (5; 12%)	–
Andere (n = 14)		
Okzipital (n = 1)	Anfallsmuster direkt regional (1; 100%)	–
Parietal (n = 2)	Fronto-mesial (2; 100%)	10,5 (10,0 – 10,5)
Diffuses AM (n = 11)	Fronto-lateral (2; 19%)	7,0 (4,0 – 7,0)
	Anfallsmuster direkt regional (8; 72%)	–
	Keine Propagation bestimmbar (1; 9%)	–

Anzahl der Anfälle mit Angabe des Prozentanteils in den Kategorien der Topographie. IQR: Interquartilenabstand; AM: Anfallsmuster; n: Anzahl.

4. Diskussion

4.1 Einordnung der Hauptergebnisse

In dieser Arbeit wurden die elektrophysiologischen Parameter Anfallsursprungsmuster (SOP), Größe der Anfallsursprungszone (SOZ), Klinik-EEG-Latenz und Propagationslatenz sowie Propagationswege der Anfallsaktivität aus iEEG-Aufzeichnungen einer Kohorte von 81 konsekutiven Patienten analysiert. Es wurde untersucht, ob diese Parameter des Anfallsbeginns und der Ausbreitung elektrographischer Anfallsmuster in Zusammenhang mit der postoperativen Anfallsprognose und dem Befund der histopathologischen Untersuchung sowie dem Ort der Anfallsentstehung im Gehirn stehen.

4.1.1 Größe der Anfallsursprungszone als Prädiktor für postoperative Anfallsfreiheit

In den univariaten Analysen war von allen untersuchten elektrophysiologischen Parametern nur eine fokale SOZ, also eine Anfallsursprungszone mit einer Größe ≤ 2 cm, mit postoperativer Anfallsfreiheit assoziiert. Das SOP, die Klinik-EEG-Latenz und die Propagationslatenz waren nicht mit der postoperativen Anfallsprognose assoziiert. Das Vorhandensein einer fokalen SOZ wurde darüber hinaus in der multivariaten Regressionsanalyse als ein Prädiktor für eine postoperative Anfallsfreiheit gemäß Engel-Klasse I berechnet. Das Ergebnis bestätigt sowohl klinische Erfahrung als auch Ergebnisse von Vorarbeiten, die eine fokale SOZ als einen der reliabelsten iEEG-Parameter zur Prädiktion von postoperativer Anfallsfreiheit beschreiben.^{26,78,89,90,98}

Das Vorliegen einer fokalen und damit kleineren und häufig gut definierten SOZ erleichtert mutmaßlich die vollständige Resektion, wodurch sich die Bedeutung einer fokalen SOZ als Prädiktor für postoperative Anfallsfreiheit erklären könnte.

Im Gegensatz dazu war das SOP diffuses *Elektrodekrement (ED)* in einer Studie von Jimenez-Jimenez et al. Prädiktor für einen ungünstigen postoperativen Verlauf.⁷⁴ Das Ergebnis ergänzt die genannte Aussage über eine fokale SOZ als positiven Prädiktor für postoperative Anfallsfreiheit, da ein ED gegenteilig auf eine weit ausgedehnte, regionale SOZ oder auf eine multifokale SOZ hinweist. In diesen Fällen könnte zudem das Risiko einer Überlappung mit eloquenten Hirnarealen erhöht sein, wodurch eine komplette

Resektion der SOZ erschwert wird. In der vorliegenden Arbeit ließ sich eine Assoziation eines ED zu Anfallsbeginn mit der postoperativen Anfallsprognose nicht bestätigen.

4.1.2 SOPs als Prädiktoren für postoperative Anfallsfreiheit

In dieser Arbeit zeigte sich keine Assoziation eines SOP mit postoperativer Anfallsfreiheit. In mehreren Vorarbeiten wurde hingegen eine Assoziation des SOP *Low voltage fast activity* (LVFA) mit postoperativer Anfallsfreiheit beschrieben, dies bestätigte sich auch in der Berechnung einer Metanalyse von Singh et al.¹⁰⁴

Bei genauerer Betrachtung ist die Studienlage jedoch widersprüchlich. Einige Studien berichten eine Assoziation zwischen LVFA und postoperativer Anfallskontrolle nur auf einer deskriptiven Statistikebene.^{82,86} Insgesamt wird eine statistisch signifikante Assoziation zwischen LVFA und postoperativer Anfallsfreiheit in der Mehrzahl der Studien mittels univariater Statistik belegt,^{74,77,87,96} wobei in mehreren Studien keine Assoziation zwischen LVFA und postoperativer Anfallsfreiheit nachweisbar war.^{81,89–91,98,99} Darüberhinaus wurde nur in einer von vier Studien, die eine multivariate Regressionsanalyse berechneten, LVFA als unabhängiger Prädiktor einer postoperativen Anfallsfreiheit beschrieben,⁷⁸ in zwei anderen Studien zeigte sich kein Zusammenhang^{74,77} und in einer weiteren Studie war gegenteilig das Nichtauftreten von LVFA ein Prädiktor für eine postoperative Anfallsfreiheit.⁹³

Zusätzlich fand eine Studie einen Zusammenhang zwischen LVFA und einem regionalen (im Gegensatz zu einem fokalen) Anfallsbeginn,⁸¹ welche sowohl in der vorliegenden Arbeit als auch in Vorarbeiten mit postoperativ fortgesetzten Anfällen assoziiert war.^{80,87,89,90,98,100}

4.1.3 Kritische Auseinandersetzung mit dem Konzept des SOP

Häufigkeit der SOP und Assoziation mit Histopathologie und Lokalisation der SOZ

In der vorliegenden Arbeit war LVFA (inkl. dem Muster *Slow wave gefolgt von LVFA*) das dominierende SOP mit 49% aller ausgewerteten Anfallsmuster. Das Muster SA < 13 Hz war das zweithäufigste und *Rhythmic spiking/ Spike waves* das dritthäufigste SOP. Die Verteilung zwischen den einzelnen SOP in dieser Arbeit gleicht damit den Ergebnissen von Vorarbeiten.^{77,81,90}

Im Gegensatz zu Perucca et al. wurden die SOP *Burst of high amplitude polyspikes* und *Burst suppression* in der aktuellen Studie nicht gesehen, wobei beide Muster auch in der genannten Vorarbeit nur selten vorkamen (7% bzw. 5% der dort ausgewerteten Anfallsmuster) und in einer weiteren Arbeit⁷⁷ ebenfalls nicht beobachtet wurden.

Das SOP *Low voltage fast activity* war in der vorliegenden Arbeit signifikant mit einem Anfallsbeginn in temporal neokortikalen Hirnregionen assoziiert, womit die Beobachtung von Vorarbeiten^{81,99,100} bestätigt wurde. Eine mögliche Erklärung könnte darin bestehen, dass in diesen Arealen der Anfallsfokus relativ gesehen näher zu den subduralen Elektroden lokalisiert ist im Vergleich zu einem temporo-mesialen Fokus, der in größerer Entfernung zu subduralen Elektroden stehen könnte.¹¹³ Im Zuge der Anfallspropagation mit fortschreitender Anfallsdauer tendiert die elektrographische Anfallsaktivität zu einer langsameren Frequenz und größeren Spannungsamplitude (vgl. unten diskutierte Ergebnisse der Studie von Jirsa et al.¹¹⁴). Damit würde die Ableitung von rhythmischer Theta-Aktivität einen späteren Zeitpunkt im Verlauf des Anfallsmusters abbilden. Somit könnte sie eine größere Entfernung der Elektrode zum Anfallsgenerator anzeigen und auf die Ableitung von elektrographischer Aktivität der Anfallspropagation hinweisen.

Darüber hinaus war das Muster *Slow wave followed by Low voltage fast activity* mit einem Anfallsbeginn im okzipitalen oder parietalen Kortex assoziiert. Das Muster ist aus Tierexperimenten und Studien mit subduralen- und Tiefenelektroden bei Patienten mit Temporallappenepilepsie bekannt,^{77,115,116} wobei die in der vorliegenden Arbeit beobachtete topographische Assoziation dort noch nicht beschrieben wurde.

Interessanterweise konnte das SOP *Delta brush* in dieser Arbeit bei fünf Anfallsmustern eines Patienten mit einem Gangliogliom WHO-Grad I als zugrundeliegender Pathologie beschrieben werden. Bisher wurde das elektrographische Muster in Zusammenhang mit einer Epilepsie nur bei Perucca et al.⁸¹ beobachtet, weitere Studien berichteten dieses SOP unabhängig von einer Epilepsie bei Patienten mit anti-NMDA-Enzephalitis^{117,118} und bei frühgeborenen Säuglingen.¹⁰⁶ Die Entstehungsmechanismen einer *Delta brush* sind bisher nicht geklärt. Das Muster ist bei Perucca et al.⁸¹ bei einem erwachsenen Patienten mit einer fokalen kortikalen Dysplasie als zugrundeliegender Histopathologie aufgetreten, woraus geschlossen wurde, dass dem Muster eine abweichende Ausreifung von

Neuronen zugrunde liegt und es entweder bei einer noch nicht abgeschlossenen Hirnausreifung im Säuglingsalter oder bei Entwicklungsstörungen des Gehirns auftritt.⁸¹

In der vorliegenden Arbeit wurde zusammenfassend die bereits berichtete Beobachtung^{77,81} bestätigt, dass die gleiche Art von histopathologischer Läsion verschiedene SOP generieren kann. Umgekehrt können verschiedene Histopathologien das gleiche SOP generieren.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem SOP und dem histopathologischen Untersuchungsbefund zeigte sich in der vorliegenden Arbeit nicht. Demnach kann nicht anhand der Ableitung eines der in dieser Arbeit betrachteten SOPs auf das Vorhandensein einer bestimmten epileptogenen Läsion geschlossen werden.

In Vorstudien wurde das SOP *Low frequency high amplitude repetitive spiking* (LFRS) als ein Marker für einen temporo-mesial lokalisierten Anfallsbeginn beschrieben und mit dem histopathologischen Befund einer Ammonshornsklerose assoziiert.^{79–84,102,103} In allen genannten Arbeiten wurde das Muster jedoch mittels Tiefenelektroden abgeleitet und bisher noch nicht mittels subduraler Elektrodenableitung beschrieben,¹⁰⁴ wodurch sich erklärt, weshalb das Muster in dieser Arbeit, die nur mittels subduraler Elektroden abgeleitete Anfallsmuster berücksichtigt, nicht beschrieben werden konnte.

Grundlagenwissenschaftliche Betrachtung

Jirsa et al.¹¹⁴ beschrieben in einer grundlagenwissenschaftlichen Arbeit die Muster *Fast discharges* (englisch für schnelle Entladungen) und *Spike and wave events* (englisch für Aktivität mit Spitzen und Wellen) als Grundbausteine des elektrographischen Anfallsmusters, wobei schnelle Entladungen einer Welle, nicht jedoch einer Spitze aufgelagert sein können. Die beiden Muster sind in gleicher Form sowohl im Tiermodell (Maus und Zebrafisch) als auch bei epileptischen Anfällen des Menschen ableitbar, wobei typischerweise zu Anfallsbeginn schnelle Entladungen auftreten, die im weiteren Verlauf des Anfallsmusters in eine *Spike and wave*-Aktivität übergehen und nach einer kontinuierlichen Verlangsamung der Anfallsaktivität die Anfallstermination erfolgt. Das Muster der schnellen Entladungen kann als Analogon zu dem SOP LVFA gesehen werden.¹¹⁴

Von dem genannten Grundmuster *Fast discharges* muss das elektrographische Phänomen der *High frequency oscillations* (HFOs, englisch für hochfrequente Oszillationen) abgegrenzt werden. HFOs sind definiert als spontan auftretende EEG-Muster in einem

Frequenzbereich zwischen 80 und 500 Hz, wobei sich mindestens vier Oszillationen klar von der Hintergrundaktivität abheben müssen.¹¹⁹

HFOs stehen zwar mit epileptogenen Netzwerken in Zusammenhang,¹²⁰ sind aber nicht komplett spezifisch für eine Epilepsie¹²¹ und können auch physiologisch bei Gesunden vorkommen.¹²² HFOs sind nicht notwendigerweise kausal mit der Anfallsentstehung verknüpft.¹²³

Insgesamt konnten grundlagenwissenschaftliche Studien^{114,124} also bestätigen, dass auf Makroelektroden-Ebene des intrakraniellen EEGs nur ein limitiertes Repertoire an elektrophysiologischen Mustern als Ausdruck von Anfallsaktivität existiert.

Jiruska et al.¹²⁵ diskutierten erweiternd die Frage, ob LVFA wirklich ein elektrophysiologisches Muster des Anfallsursprungs darstellt oder eher in Arealen um den Anfallsfokus herum entsteht. Sie fassten die auf den ersten Blick kontraintuitive Beobachtung zusammen, dass es zu Beginn des Anfallsmusters zu einer Desynchronisierung kommt, der eine zunehmende und umfassende Synchronizität folgt. Die anfängliche Desynchronisierung ließ sich sowohl im Tiermodell (Ratte) *in vitro* (Hirnschnitte) als auch *in vivo* beschreiben^{126,127} und wurde auch in humanen intrakraniellen und extrakraniellen EEG-Aufzeichnungen dokumentiert.¹²⁸ Mehrere von Jiruska et al. zitierte Arbeiten^{76,128,129} charakterisierten die Desynchronisierung durch die Ableitung von elektrischer Aktivität im Beta- und Gamma-Band (15-40 Hz) und klassifizierten sie damit als die auch in dieser Arbeit definierte LVFA. In den Studien wurden supprimierte Aktionspotenziale bei der Anfallsinitiation festgestellt, während lokale Interneurone weiterhin anhaltende und intensive Entladungen zeigten, die zu deutlichen und schnellen inhibitorischen postsynaptischen Potenzialen in *principal cells* (Hauptneuronen) führten. Als plausibelste Erklärung für dieses Phänomen prägten Trevelyan et al.^{130,131} den Begriff des „inhibitorischen Vetos“, welches als Schutzmechanismus in solchen Arealen generiert wird, die der „iktalen Wellenfront“ voraus gehen und im Verlauf des Anfallsmusters von der epileptischen Aktivität betroffen werden. Hieraus ließe sich schließen, dass die Aufzeichnung von LVFA nicht im eigentlichen Gebiet des Anfallsfokus, sondern in der „Penumbra“ um den Anfallsfokus herum erfolgen würde, womit LVFA nur ein Marker einer benachbarten SOZ wäre.

Validierung von SOP

Perucca et al.⁸¹ setzten sich darüber hinaus kritisch mit der Frage auseinander, ob SOP überhaupt sinnvoll als Prädiktoren für die postoperative Anfallsprognose genutzt werden können.

Als Grundregel wird vorausgesetzt, dass die vollständige Entfernung der SOZ ein Hauptprädiktor für postoperative Anfallsfreiheit ist²⁶ und ein Anfallsursprungmuster zuverlässig die SOZ markiert. Somit würden Differenzen in der Rate von postoperativer Anfallsfreiheit zwischen einzelnen Mustern darauf hinweisen, dass die mit einem ungünstigeren postoperativen Verlauf assoziierten Muster weniger akkurat die epileptogene Zone abbilden als SOP, die mit postoperativer Anfallsfreiheit assoziiert sind. Demgemäß kann das Ergebnis der vorliegenden Arbeit, dass kein Unterschied im postoperativen Verlauf zwischen den sieben untersuchten SOP besteht, indirekt als Validierung gelten, dass die beschriebenen SOP tatsächlich gleichwertig den Anfallsursprung anzeigen. Dieser Argumentation folgend wäre das Heranziehen von SOPs als Prädiktoren von postoperativer Anfallsfreiheit allein aufgrund der beschriebenen theoretischen Konstruktion zweifelhaft. Zugleich warfen Perucca et al.⁸¹ die konträre Frage auf, ob SOP überhaupt spezifisch für die elektrographische Aktivität zu Anfallsbeginn sind. In ihrer Studie konnten alle SOP, bis auf die selten auftretenden, auch in Arealen der Anfallspropagation beobachtet werden, so wurde auch eine LVFA in Hirnregionen der Anfallspropagation beschrieben.⁸¹ Dieses zur eben angeführten Argumentation gegensätzliche Ergebnis könnte die Validität von SOP im Allgemeinen und die Wertigkeit von LVFA für die Lokalisierung der epileptogenen Zone im Besonderen ebenfalls in Frage stellen.

4.1.4 Propagations- und Klinik-EEG-Latenz

In dieser Arbeit wiesen Patienten mit einem postoperativen Verlauf der Klasse Engel I eine längere Propagationslatenz auf im Vergleich zu Patienten mit postoperativ weiterhin auftretenden Anfällen, das Ergebnis war jedoch statistisch nicht signifikant. In der vorliegenden Arbeit wurden die Propagationslatenzen von Anfallsmustern sowohl mit temporal neokortikalem, frontalem, als auch temporo-mesialem Anfallsfokus bestimmt und in der Analyse berücksichtigt.

In mehreren Studien stellte sich der beschriebene Unterschied hingegen als statistisch signifikant dar,^{89–91,98} wobei alle genannten Studien homogenere Kohorten von Patienten betrachteten (nur Patienten mit temporal neokortikalen Anfallsfoki,⁸⁹ nur Patienten mit Frontallappenepilepsie,⁹⁸ bzw. nur Patienten mit neokortikalen Anfallsfoki^{90,91}). Eine

weitere Studie konnte bei Patienten mit temporo-mesialer Epilepsie keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Propagationslatenz und dem postoperativen Anfallsverlauf finden.⁸²

Die in dieser Arbeit beobachtete signifikant längere Propagationslatenz bei Anfällen mit temporo-mesialem Fokus und bei Ammonshornsklerose als histopathologischem Korrelat wurde auch in Vorarbeiten berichtet.^{97,132} Wennberg et al. diskutierten in diesem Zusammenhang bereits die These, dass der anteriore Hippocampus, trotz der Neigung zur Generierung von epileptischen Entladungen, basierend auf seinem trisynaptischen modularen Bahnsystem als inhibitorischer Modulator in der Anfallsentwicklung fungieren könnte. Intrinsische longitudinale Assoziationsbahnen im Hippocampus könnten dazu beitragen, epileptische Anfälle auf den Hippocampus zu begrenzen.⁸⁴

Die signifikant längere Klinik-EEG-Latenz bei Anfällen mit temporo-mesialem Fokus in der vorliegenden Arbeit lässt sich als klinisches Korrelat der verlängerten Propagationslatenz bewerten.

4.1.5 Intrapersonelle Varianz der Anfallsmuster

Um dem SOP eines Patienten dessen postoperativen Verlauf und das Ergebnis der histopathologischen Untersuchung zuzuordnen, wurde, wie unter Methoden Kapitel 2.5 beschrieben, eine Auswertung auf der Patientenebene vorgenommen. Hierfür musste bei 21 der in dieser Arbeit eingeschlossenen Patienten (26%) ein repräsentatives SOP festgelegt werden, da diese Patienten Anfallsmuster mit verschiedenen SOP aufwiesen. Nur die elektrophysiologischen Parameter der Anfallsmuster, die mit dem repräsentativen SOP begannen, wurden dann mit dem postoperativen Verlauf und dem histopathologischen Befund in Verbindung gesetzt.

Bei Patienten mit mehreren Arten von Anfallsmustern, also im Falle von Anfallsmustern mit unterschiedlicher Morphologie (verschiedene SOP), könnte dies auf die Existenz von mehreren Anfallsfoki hinweisen, wenn verschiedene epileptogene Läsionen Anfallsmuster unterschiedlicher Morphologie generieren. Demnach wäre anzunehmen, dass Patienten mit mehreren Anfallstypen aufgrund einer multifokalen Epilepsie eine geringere Chance auf postoperative Anfallsfreiheit haben. Dies ließ sich in der vorliegenden Arbeit in einer Subgruppenanalyse nicht nachvollziehen, die Rate von postoperativer

Anfallsfreiheit differierte nicht signifikant im Vergleich zu Patienten mit Anfallsmustern nur eines Anfallstypen. Faught et al.⁸⁷ stellten mehrere Hypothesen auf, um zu erklären, warum Patienten trotz des Vorliegens verschiedener SOP postoperative Anfallsfreiheit erreichen können. Neben der Möglichkeit, dass alle Anfallsfoki reseziert wurden, könnte in manchen Fällen auch eine Diskonnektion aller Anfallsfoki ausreichen, um das Netzwerk der epileptogenen Zone zu zerstören. Als dritte These wurde die Möglichkeit diskutiert, dass ein einzelner Anfallsfokus verschiedene Frequenzen des Anfallsmusters und zudem Anfallsmuster mit verschiedenen Propagationswegen generieren könnte, sodass verschiedene SOP abzuleiten sind.⁸⁷

4.1.6 Übertragbarkeit der Ergebnisse auf das Skalp-EEG

Die Erkenntnisse der vorliegenden Arbeit über die Parameter des intrakraniellen EEG lassen sich möglicherweise auch auf das Skalp-EEG übertragen.

So war in einer Vorarbeit¹³³ die Ableitung einer *Paroxysmal fast activity* ≥ 13 Hz im Skalp-EEG mit dem Auftreten einer LVFA im iEEG signifikant assoziiert, ebenso wie eine *Rhythmic slow activity* im Skalp-EEG mit LFRS im iEEG.¹³³ Eine paroxysmal auftretende hochfrequente Anfallsaktivität ≥ 13 Hz im Skalp-EEG könnte somit auch ein Indikator für eine in unmittelbarer Nähe befindliche epileptogene Zone sein und möglicherweise auf eine größere Chance für eine postoperative Anfallsfreiheit hinweisen. Gestützt wird diese These durch Ergebnisse weiterer Studien, wonach hochfrequente Anfallsmuster zu Beginn der elektrographischen Anfallsaktivität sowohl im iEEG, als auch im Skalp-EEG, mit einer postoperativen Anfallsfreiheit signifikant assoziiert waren.^{108,134}

In einer weiteren Studie¹³⁵ konnte zudem eine Assoziation zwischen verschiedenen morphologischen Typen von Anfallsmustern des Skalp-EEG und dem Vorhandensein einer FCD als zugrundeliegender epileptogener Läsion gezeigt werden (hierunter mit den größten *Odds Ratios* die Muster *Continuous discharges* sowie *Rhythmic epileptiform discharges*). Das Muster *Fast rhythmic epileptiform discharges*, analog zu dem Muster *Paroxysmal fast activity* ≥ 13 Hz bei Tanaka et al.¹³³, war hingegen nicht mit einer FCD assoziiert.¹³⁵

4.2 Methodische Stärken und Schwächen

Auswertung der EEG-Aufzeichnungen

Für die vorliegende Arbeit wurden alle intrakraniellen EEG-Aufzeichnungen der eingeschlossenen Patienten erneut ausgewertet, es erfolgte keine Übernahme vorheriger, im Rahmen der klinischen Routine erstellten Befunde. Hierfür wurden auch die Videoaufzeichnungen aller korrespondierenden klinischen Anfälle erneut komplett gesichtet, um die Anfallssemiologie und die Klinik-EEG-Latenz festzulegen. Die Auswertung wurde für jeden einzelnen Anfall durch Dr. Mirja Steinbrenner supervidiert, in strittigen Fällen wurde ein weiterer Supervisor einbezogen (Dr. Christoph Dehnicke, leitender Oberarzt des Bereichs prächirurgische Epilepsiediagnostik am IDE).

Die Untersucher waren jedoch nicht gegenüber Patientennamen und Videoaufzeichnung des Anfalls verblindet, woraus sich ein möglicher Auswertungsbias ergibt.

Zusätzlich konnte nur bei 46 der 81 eingeschlossenen Patienten die vorab festgelegte Maximalzahl von fünf Anfällen ausgewertet werden, da während des Ableitungszeitraums mit subdural implantierten Elektroden bei den übrigen 35 Patienten weniger Anfälle (ein Anfall bis vier Anfälle) auftraten oder Anfälle aus der Analyse ausgeschlossen werden mussten.

Patienteneinschluss

In dieser Arbeit wurden alle Patienten, die über einen Zeitraum von 10 Jahren im Epilepsie-Zentrum Berlin-Brandenburg, Institut für Diagnostik der Epilepsien ein intrakranielles EEG zur prächirurgischen Diagnostik erhielten, konsekutiv eingeschlossen. Dadurch konnte sichergestellt werden, dass die Kohorte das gesamte Spektrum der im Rahmen der klinischen Routine behandelten Patienten repräsentierte, ohne Patienten beispielsweise aufgrund des Epilepsiesyndroms oder des Befunds der histopathologischen Untersuchung auszuschließen.

Es wurden etwa gleich viele Anfallsmuster mit temporal neokortikalem und frontalem Anfallsfokus ausgewertet (40% bzw. 41% der Anfallsmuster), deren Anteil gegenüber temporo-mesialen Anfallsmustern (13% der Anfallsmuster) relativ hoch war. Dies erklärt sich durch die Abstufung des prächirurgischen Diagnostikprozederes, in dem eine intrakranielle EEG-Ableitung nur dann erfolgte, wenn die bisherige Standarddiagnostik nicht ausreichte, um den Anfallsfokus ausreichend einzugrenzen. Patienten mit temporo-mesial entstehenden Anfällen konnten überwiegend bereits nach der Diagnostik mittels

Oberflächen-EEG, MRT und Neuropsychologie reseziert werden¹³⁶ und gingen dadurch seltener in die in dieser Arbeit untersuchte Kohorte ein.

Größe der Studienkohorte

Trotz des Einschlusses aller verfügbaren 81 Patienten aus einem Zeitraum von 10 Jahren, welche eine mit oben zitierten Vorarbeiten vergleichbare Studienkohortengröße darstellt, waren in einzelnen Subgruppen, beispielsweise stratifiziert nach Befunden der histopathologischen Untersuchung, nur wenige Patienten enthalten. So wurden z.B. weniger Patienten mit einer FCD analysiert als in der Vorarbeit von Lagarde et al.¹³⁷, wodurch möglicherweise die statistische Gruppengröße zu gering war, um eine signifikante Assoziation zwischen SOP und histopathologischem Befund zu berechnen. Gleichzeitig entsprach der Anteil von Patienten mit FCD mit 16% in dieser Arbeit dem Patientenanteil in einer Vorarbeit¹³⁶ mit größerem Patientenkollektiv (14,2% Patienten mit FCD), sodass größere Subgruppen nur mit einer wesentlich größeren Patientenkohorte möglich gewesen wären.

Die Anzahl der mit logistischer Regression analysierten Patienten kann als zu gering für die Anzahl der eingebrachten Variablen angesehen werden. Da in der kleineren Gruppe der Zielvariable (postoperativer Verlauf) 28 Patienten enthalten waren, bei konservativer Testdurchführung jedoch nur ein Zehntel dieses Wertes an Variablen, also 2,8, analysiert werden sollten,¹³⁸ kann die Zahl von vier Variablen als zu hoch angesehen werden.

Retrospektive Untersuchung

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Untersuchung. Aus diesem Grund musste für die Mehrheit der Patienten die Information über klinische Parameter wie das Ergebnis der histopathologischen Untersuchung oder der postoperative Verlauf den Patientenakten und Protokollen der interdisziplinären epilepsiechirurgischen Fallkonferenzen entnommen werden. Die Akten lagen zum Teil nicht vollständig vor und in einem Fall waren Daten zur klinischen Verlaufskontrolle im ersten postoperativen Jahr nicht verfügbar, wodurch der betroffene Patient nicht in der multivariaten Analyse berücksichtigt werden konnte.

Elektrodenimplantation nach klinischen Gesichtspunkten

Die Implantation der subduralen Elektroden erfolgte im Rahmen der klinischen Routine, um die mutmaßlich epileptogene Kortexregion eingrenzen und von eloquenten

Kortexstrukturen abgrenzen zu können, also unabhängig von der Fragestellung dieser retrospektiven Arbeit. Aus methodischen Gründen wurde nur ein begrenztes Kortexareal abgebildet, sodass über gegebenenfalls vorhandene epileptische Aktivität und Propagationswege in nicht von den Elektroden abgedeckten Kortexarealen keine Aussagen getroffen werden konnten.

Nur subdurale Elektroden berücksichtigt

Eine weitere Limitation ist die bereits im Kapitel 4.1 erwähnte ausschließliche Auswertung von mittels subdural implantierten Platten- und Streifenelektroden abgeleiteten Anfällen. Tiefenelektroden wurden nur bei einem geringen Teil der im Epilepsie-Zentrum Berlin-Brandenburg behandelten Patienten implantiert, sodass hiermit abgeleitete Anfälle nicht berücksichtigt wurden.

Ein Vorteil des Einsatzes von Tiefenelektroden besteht darin, dass die Elektroden direkt von Strukturen ableiten, die ursächlich an der Entstehung von Epilepsien beteiligt sind. Vorteilhaft ist eine solche Ableitung beispielsweise bei Patienten mit mesialer Temporalappenepilepsie. Aufgrund der tiefen Lage im Gehirn und der stark gefalteten Konfiguration der temporo-mesialen Hirnteile bilden ihre elektrischen Dipole ein geschlossenes Feld, sodass eine dort generierte lokale epileptische Aktivität elektroenzephalographisch von der Kortexoberfläche aus oft nicht zu erfassen ist.¹¹³

Dadurch konnte, wie oben beschrieben, das SOP LFRS als spezifisches Muster des temporo-mesialen Anfallsursprungs⁸¹ in dieser Arbeit nicht beschrieben werden.

Dokumentation der Elektrodenlage

Ab dem Jahr 2011 stand im Epilepsie-Zentrum Berlin-Brandenburg eine MRT-gestützte dreidimensionale Rekonstruktion der Lage der implantierten subduralen Elektroden zur Verfügung. Hierbei wurden die Elektroden auf die dreidimensionale MRT-Darstellung des Gehirns projiziert, sodass, wie in Abbildung 2.8 demonstriert, genau nachvollzogen werden konnte, über welcher Hirnregion die jeweilige Elektrode ableitete. Für Patienten, die vor 2011 behandelt wurden, musste hingegen auf die ungenaueren OP-Skizzen zurückgegriffen werden, wodurch die Lokalisation der SOZ und der Propagationswege bei diesen Patienten nur abgeschätzt werden konnte.

Auswertungsmodi: Patientenebene

Wie bereits in Kapitel 4.1.5 diskutiert, wurde eine Auswertung auf Patientenebene vorgenommen, um dem SOP eines Patienten dessen postoperativen Verlauf und das Ergebnis der histopathologischen Untersuchung zuzuordnen (vgl. Methoden Kapitel 2.5).

Hierzu wurde bei 21 der in dieser Arbeit eingeschlossenen Patienten (26%) ein repräsentatives SOP festgelegt, da die Anfallsmuster hinsichtlich des SOP differierten. Nur die Anfallsmuster mit dem repräsentativen SOP wurden dann mit dem postoperativen Verlauf und dem histopathologischen Befund in Verbindung gesetzt.

In einer Vorarbeit⁷⁷ wurde das gleiche Auswertungsverfahren gewählt, wobei in der Studie die Anzahl der ausgewerteten Anfallsmuster pro Patient nicht vorher begrenzt wurde und eine Spannweite von einem bis 22 Anfallsmustern ausgewertet wurde. In der vorliegenden Arbeit wurde hingegen vorab die Zahl der auszuwertenden Anfallsmuster auf fünf pro Patient begrenzt, um eine Überrepräsentation von Patienten mit vielen dokumentierten Anfallsmustern gegenüber Patienten mit nur wenigen Anfallsmustern zu vermeiden. In einer anderen relevanten Vorarbeit⁸¹ wurden stattdessen, falls bei einem Patienten vorhanden, verschiedene Anfallsmustertypen ausgewertet und mit klinischen Parametern in Verbindung gesetzt (bei 15 von 33 konsekutiven Patienten, 45%). Perucca et al. setzten alle Anfallsmustertypen eines Patienten in Beziehung zu dessen postoperativem Anfallsverlauf und histopathologischen Befund, das bedeutet, dass mehrere SOP und Lokalisationen der SOZ (bis zu vier verschiedene Anfallstypen) jeweils mit derselben klinischen Information korreliert wurden. In der vorliegenden Arbeit wurden hingegen nur Anfallsmuster, die mit dem repräsentativen SOP begannen, auf Patientenebene analysiert, wodurch auf der einen Seite ggf. Informationen über einen oder mehrere weitere Anfallsfoki verloren gingen und nur eine kleinere Zahl von Anfallsmustern als theoretisch möglich berücksichtigt wurde. Außerdem scheint es unsicher, ob die Festlegung des repräsentativen SOP hier bei allen Patienten nur auf der Grundlage von fünf ausgewerteten Anfallsmustern sicher möglich war. Auf der anderen Seite könnte das in der vorliegenden Arbeit gewählte Auswertungsverfahren akkurater gewesen sein, welches nur das in der prächirurgischen Diagnostik dominante SOP (und damit den möglicherweise gegenüber weiteren Anfallsfoki dominante Anfallsfokus) berücksichtigt hat.

Der diskutierte Selektionsbias kann für diese Arbeit für die Analyse des Zusammenhangs zwischen elektrophysiologischen Parametern und dem Ort der Anfallsentstehung (Kapitel 3.5 und 3.6) ausgeschlossen werden, da die Auswertung auf Anfallsebene geschah, in der alle Anfallsmuster aller Patienten eingeschlossen wurden.

4.3 Fazit

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob elektrophysiologische Parameter des iEEG zur Abschätzung der postoperativen Anfallsprognose oder als Surrogatparameter für die zugrundeliegende epileptogene Läsion dienen können sowie mit der Hirnregion der Anfallsentstehung in Verbindung stehen.

Eine fokale Anfallsursprungszone (SOZ) mit einer Ausdehnung von unter 2 cm zu Anfallsbeginn war ein positiver unabhängiger Prädiktor für postoperative Anfallsfreiheit. Die Größe der SOZ könnte somit auch im Rahmen der klinischen Routine zur Abschätzung der postoperativen Anfallsprognose genutzt werden.

Dementgegen war kein Anfallsursprungsmuster (SOP) mit postoperativer Anfallsfreiheit assoziiert.

Weiterhin war kein SOP spezifisch für einen histopathologischen Befund, es kann also von der Morphologie des Anfallsmusterbeginns nicht auf die Histopathologie der epileptogenen Läsion geschlossen werden. Verschiedene pathologische Kortexveränderungen können das gleiche SOP generieren.

Gleichzeitig war das SOP *Low voltage fast activity* mit einem temporal neokortikalen Anfallsfokus assoziiert, im Allgemeinen könnte eine schnellere Frequenz des SOP auf eine näher zu den ableitenden Elektroden gelegene SOZ hinweisen.

Zusätzlich wurde bestätigt, dass sich die elektrische Anfallsaktivität aus dem mesialen Temporallappen im Vergleich zu elektrischer Aktivität aus neokortikalen Hirnarealen später ausbreitete.

Literaturverzeichnis

1. Fisher RS, Van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J. Epileptic seizures and epilepsy: Definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46(4):470-472. doi:10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Wiebe S. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-482. doi:10.1111/epi.12550
3. Hirtz D, Thurman DJ. How common are the “ common ” neurologic disorders ? *Neurology*. 2007;68(5):326-337. doi:10.1212/01.wnl.0000252807.38124.a3
4. Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: A meta-analytic approach. *Epilepsia*. 2010;51(5):883-890. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02481.x
5. Nevalainen O, Ansakorpi H, Simola M, Raitanen J, Artama M, Auvinen A. Epilepsy-related clinical characteristics and mortality. *Neurology*. 2014;83(21):1968-1977.
6. Wijnen BFM, Schat SL, Kinderen RJA De, Colon AJ, Ossenblok PPW, Evers SMAA. Burden of disease of people with epilepsy during an optimized diagnostic trajectory: costs and quality of life. *Epilepsy Res*. 2018;146(April):87-93. doi:10.1016/j.eplesyres.2018.07.024
7. Picot MC, Jaussent A, Neveu D, Kahane P, Crespel A, Gelisse P, Hirsch E, Derambure P, Dupont S, Landré E, Chassoux F, Valton L, Vignal JP, Marchal C, Lamy C, Semah F, Biraben A, Ryvlin P. Cost-effectiveness analysis of epilepsy surgery in a controlled cohort of adult patients with intractable partial epilepsy: A 5-year follow-up study. *Epilepsia*. 2016;57(10):1669-1679. doi:10.1111/epi.13492
8. Schijns OEMG, Hoogland G, Kubben PL, Koehler PJ. The start and development of epilepsy surgery in Europe: a historical review. *Neurosurg Rev*. 2015;38(3):447-461. doi:10.1007/s10143-015-0641-3
9. Hagner M. The electrical excitability of the brain: Toward the emergence of an experiment. *J Hist Neurosci*. 2012;21(3):237-249. doi:10.1080/0964704X.2011.595634
10. Taylor DC. One hundred years of epilepsy surgery: Sir Victor Horsley's contribution. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1986;49(5):485-488. doi:10.1136/jnnp.49.5.485
11. Ebner A, Stefan H, Pohlmann-Eden B, Winkel P. Epilepsy surgery in Germany. In: Lüders H, ed. *Textbook of Epilepsy Surgery*. ; 2008:37-45. https://books.google.de/books?id=7brLBQAAQBAJ&pg=PA37&hl=de&source=gb_s_toc_r&cad=4#v=onepage&q&f=false
12. Tan T-C, Black P. The Contributions of Otfrid Foerster (1873 – 1941) to Neurology and Neurosurgery. *Neurosurgery*. 2001;49(5):1231-1236.
13. Foerster O, Penfield W. The Structural Basis Of Traumatic Epilepsy And Results Of Radical Operation. *Brain*. 1930;53(2):99-119.

14. Berger H. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Arch f Psychiatr.* 1929;87(1):527-570.
15. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* 2010;51(6):1069-1077. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x
16. Kwan P, Brodie MJ. Early Identification of Refractory Epilepsy. *N Engl J Med.* 2000;342(5):314-319. doi:10.1056/NEJM200002033420503
17. Brodie MJ, Barry SJE, Bamagous GA, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology.* 2012;78(20):1548-1554. doi:10.1212/WNL.0b013e3182563b19
18. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs A 30-Year Longitudinal Cohort Study. *JAMA Neurol.* 2018;75(3):279-286. doi:10.1001/jamaneurol.2017.3949
19. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A Randomized, Controlled Trial of Surgery for Temporal-Lobe Epilepsy. *N Engl J Med.* 2001;345(5):311-318. doi:10.1056/NEJM200108023450501
20. Engel JJ, Mcdermott MP, Wiebe S, Langfitt JT, Stern JM, Dewar S, Sperling MR, Gardiner I, Erba G, Jacobs M, Vinters H V, Mintzer S. Early Surgical Therapy for Drug-Resistant Temporal Lobe Epilepsy. *JAMA.* 2012;307(9):922-930.
21. Engel J, Wiebe S, French J, Sperling M, Williamson P, Spencer D, Gumnit R, Zahn C, Westbrook E, Enos B. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neuro. *Neurology.* 2003;60(4):538-547. doi:10.1212/01.WNL.0000055086.35806.2D
22. Elger CE, Berkenfeld R. *S1-Leitlinie Erster Epileptischer Anfall Und Epilepsien Im Erwachsenenalter.* Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; 2017:1-86. online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 18.09.2018)
23. Rosenow F, Lüders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain.* 2001;124:1683-1700.
24. Awad IA, Rosenfeld J, Ahl J, Hahn JF, Lüders H. Intractable Epilepsy and Structural Lesions of the Brain: Mapping, Resection Strategies, and Seizure Outcome. *Epilepsia.* 1991;32(2):179-186. doi:10.1111/j.1528-1157.1991.tb05242.x
25. Lüders H, Awad I. Conceptual considerations. In: Lüders H, ed. *Epilepsy Surgery.* Raven Press; 1992:51-62.
26. Ryvlin P, Cross JH, Rheims S. Epilepsy surgery in children and adults. *Lancet Neurol.* 2014;13(11):1114-1126. doi:10.1016/S1474-4422(14)70156-5
27. Josephson CB, Dykeman J, Fiest KM, Sadler RM. Systematic review and meta-analysis of standard vs selective temporal lobe epilepsy surgery. *Neurology.* 2013;80:1669-1676.

28. Kuang Y, Yang T, Gu J, Kong B, Cheng L. Comparison of therapeutic effects between selective amygdalohippocampectomy and anterior temporal lobectomy for the treatment of temporal lobe epilepsy: A meta-analysis. *Br J Neurosurg.* 2014;28(3):374-377. doi:10.3109/02688697.2013.841854
29. Dehnicke C, Meencke H-J. Epilepsiechirurgie - Was passiert Wann? Wie? Wo? Warum? Und mit welchen Ergebnissen? *Psychoneuro.* 2004;30(2):83-86.
30. Wellmer J, Quesada CM, Rothe L, Elger CE, Bien CG, Urbach H. Proposal for a magnetic resonance imaging protocol for the detection of epileptogenic lesions at early outpatient stages. *Epilepsia.* 2013;54(11):1977-1987. doi:10.1111/epi.12375
31. Surges R, Kurthen M, Elger C. Das EEG in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik. In: Zschoke S, Hansen H-C, eds. *Klinische Elektroenzephalographie.* 3. Auflage. Springer; 2012:227-252.
32. Helmstaedter C. Neuropsychological aspects of epilepsy surgery. *Epilepsy Behav.* 2004;5:45-55. doi:https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2003.11.006
33. Bauer PR, Reitsma JB, Houweling BM, Ferrier CH, Ramsey NF. Can fMRI safely replace the Wada test for preoperative assessment of language lateralisation? A meta-analysis and systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85(5):581-588. doi:10.1136/jnnp-2013-305659
34. Uijl SG, Leijten FSS, Arends JBAM, Parra J, Huffelen AC Van, Moons KGM. The Added Value of [18F] -Fluoro-D-deoxyglucose Positron Emission Tomography in Screening for. *Epilepsia.* 2007;48(11):2121-2129. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01197.x
35. Fougère C, Rominger A, Förster S, Geisler J, Bartenstein P. Epilepsy & Behavior PET and SPECT in epilepsy : A critical review. *Epilepsy Behav.* 2009;15(1):50-55. doi:10.1016/j.yebeh.2009.02.025
36. Kazemi NJ, Worrell GA, Stead SM, Brinkmann BH, Mullan BP, O'Connell Brien TJ, So EL. Ictal SPECT statistical parametric mapping in temporal lobe epilepsy surgery. *Neurology.* 2010;74(1):70-76. doi:10.1212/WNL.0b013e3181c7da20
37. Sperling MR, Guina L. The Necessity for Sphenoidal Electrodes in the Presurgical Evaluation of Temporal Lobe Epilepsy: Pro Position. *J Clin Neurophysiol.* 2003;20(5).
https://journals.lww.com/clinicalneurophys/Fulltext/2003/09000/The_Necessity_for_Sphenoidal_Electrodes_in_the.1.aspx
38. Beleza P, Rémi J, Feddersen B, Peraud A, Noachtar S. Epidural and foramen-ovale electrodes in the diagnostic evaluation of patients considered for epilepsy surgery. *Epileptic Disord.* 2010;12(1):48-53.
39. Holthausen H, Nochtar S, Pannek H, Ebner A, Tuxhorn I. Foramen ovale and epidural peg electrodes. *Acta Neurol Scand.* 1994;89(S152):39-43. doi:10.1111/j.1600-0404.1994.tb05184.x
40. Cardinale F, Casaceli G, Raneri F, Miller J, Lo Russo G. Implantation of Stereoelectroencephalography Electrodes: A Systematic Review. *J Clin Neurophysiol.* 2016;33(6):490-502.
https://journals.lww.com/clinicalneurophys/Fulltext/2016/12000/Implantation_of_Stereoelectroencephalography.4.aspx

41. Jayakar P, Gotman J, Harvey AS, Palmieri A, Tassi L, Schomer D, Dubeau F, Bartolomei F, Yu A, Kršek P, Velis D, Kahane P. Diagnostic utility of invasive EEG for epilepsy surgery: Indications, modalities, and techniques. *Epilepsia*. 2016;57(11):1735-1747. doi:10.1111/epi.13515
42. Cross JH, Jayakar P, Nordli D, Delalande O, Duchowny M, Wieser HG, Guerrini R, Mathern GW. Proposed Criteria for Referral and Evaluation of Children for Epilepsy Surgery: Recommendations of the Subcommittee for Pediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia*. 2006;47(6):952-959. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00569.x
43. Alarcón G, Valentín A, Watt C, Selway RP, Lacruz ME, Elwes RDC, Jarosz JM, Honavar M, Brunhuber F, Mullatti N, Bodi I, Salinas M, Binnie CD, Polkey CE. Is it worth pursuing surgery for epilepsy in patients with normal neuroimaging? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(4):474-480. doi:10.1136/jnnp.2005.077289
44. West S, Sj N, Cotton J, Gandhi S, Weston J, Ramirez R, Newton R. Surgery for epilepsy (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(7). doi:10.1002/14651858.CD010541.pub2.www.cochranelibrary.com
45. Tellez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery : a systematic review and meta-analysis. *Brain*. 2005;128(5):1188-1198. doi:10.1093/brain/awh449
46. Tisi J De, Bell GS, Peacock JL, Mcevoy AW, Harkness WFJ, Sander JW, Duncan JS. The long-term outcome of adult epilepsy surgery , patterns of seizure remission , and relapse: a cohort study. *Lancet*. 2011;378(9800):1388-1395. doi:10.1016/S0140-6736(11)60890-8
47. McIntosh AM, Averill CA, Kalnins RM, Mitchell LA, Fabinyi GCA, Jackson GD, Berkovic SF. Long-term seizure outcome and risk factors for recurrence after extratemporal epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2012;53(6):970-978. doi:10.1111/j.1528-1167.2012.03430.x
48. Simasathien T, Vadera S, Najm I, Gupta A, Bingaman W, Jehi L. Improved Outcomes with Earlier Surgery for Intractable Frontal Lobe Epilepsy. *Ann Neurol*. 2013;73(5):646-654. doi:10.1002/ana.23862
49. Lazow SP, Thadani VM, Gilbert KL, Morse RP, Krzysztow A, Kulandaivel K, Roth RM, Scott RC, Roberts DW, Jobst BC. Outcome of frontal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2012;53(10):1746-1755. doi:10.1111/j.1528-1167.2012.03582.x
50. Noe K, Sulc V, Wong-kisiel L, Wirrell E, Gompel JJ Van, Wetjen N, Britton J, So E, Cascino GD, Marsh WR, Meyer F, Horinek D, Giannini C, Watson R, Brinkmann BH, Stead M, Worrell GA. Long-term Outcomes After Nonlesional Extratemporal Lobe Epilepsy Surgery. *JAMA Neurol*. 2013;55905(8):1003-1008. doi:10.1001/jamaneurol.2013.209
51. Spencer S, Huh L. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. *Lancet Neurol*. 2008;7(June):525-537.
52. Buckingham SE, Chervoneva I, Sharan A, Zangaladze A, Mintzer S, Skidmore C, Nei M, Evans J, Pequignot E, Sperling MR. Latency to first seizure after temporal lobectomy predicts long-term outcome. *Epilepsia*. 2010;51(10):1987-1993. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02721.x
53. Sperling MR, Barshow S, Nei M, Asadi-Pooya AA. A reappraisal of mortality after epilepsy surgery. *Neurology*. 2016;86(21):1938-1944.

doi:10.1212/WNL.0000000000002700

54. Gorton HC, Webb RT, Carr MJ, Delgado-banos M, John A, Ashcroft DM. Risk of Unnatural Mortality in People With Epilepsy. *JAMA Neurol.* 2018;75(8):929-938. doi:10.1001/jamaneurol.2018.0333
55. Tebo C, Evins A, Christos P, Kwon J, Schwartz T. Evolution of cranial epilepsy surgery complication rates: a 32-year systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg.* 2014;120(June):1415-1427.
56. Hader WJ, Tellez-zenteno J, Metcalfe A, Hernandez-ronquillo L, Wiebe S, Kwon C, Jette N. Complications of epilepsy surgery : A systematic review of focal surgical resections and invasive EEG monitoring. *Epilepsia.* 2013;54(5):840-847. doi:10.1111/epi.12161
57. Wethe J V, Prigatano GP, Gray J, Chapple K, Rekate HL, Kerrigan JF. Cognitive functioning before and after surgical resection for hypothalamic hamartoma and epilepsy. *Neurology.* 2013;81:1044-1051.
58. Skirrow C, Cormack F, Harkness W. Long-term intellectual outcome after temporal lobe surgery in childhood. *Neurology.* 2011;(76):1330-1337.
59. Sherman EMS, Wiebe S, Fay-mcclymont TB, Tellez-zenteno J, Metcalfe A, Hernandez-ronquillo L, Hader WJ, Jette N. Neuropsychological outcomes after epilepsy surgery: Systematic review and pooled estimates. *Epilepsia.* 2011;52(5):857-869. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03022.x
60. Andersson-roswall L, Engman E, Samuelsson H, Malmgren K. Cognitive outcome 10 years after temporal lobe epilepsy surgery A prospective controlled study. *Neurology.* 2010;74:1977-1985.
61. Hamid H, Liu H, Cong X, Devinsky O, Berg AT, Vickrey BG, Sperling MR, Shinnar S, Langfitt JT, Walczak TS, Barr WB, Dziura J, Bazil CW, Spencer SS. Long-term association between seizure outcome and depression after resective epilepsy surgery. *Neurology.* 2011;77(22):1972-1976. doi:10.1212/WNL.0b013e31823a0c90
62. Devinsky O, Barr WB, Vickrey BG, Berg AT, Bazil CW, Pacia S V., Langfitt JT, Walczak TS, Sperling MR, Shinnar S, Spencer SS. Changes in depression and anxiety after resective surgery for epilepsy. *Neurology.* 2005;65(11):1744-1749. doi:10.1212/01.wnl.0000187114.71524.c3
63. Inoue Y, Mihara T. Psychiatric Disorders Before and After Surgery for Epilepsy. *Epilepsia.* 2001;42(s6):13-18. doi:10.1046/j.1528-1157.42.s6.3.x
64. Zarroli K, Tracy JI, Nei M, Sharan A, Sperling MR. Employment after anterior temporal lobectomy. *Epilepsia.* 2011;52(5):925-931. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03098.x
65. Pauli C, Schwarzbald ML, Diaz AP, Rodrigues ME, Thais DO, Kondageski C, Linhares MN, Guarnieri R, Zingano BDL, Ben J, Nunes JC, Markowitsch HJ, Wolf P, Wiebe S, Lin K. Predictors of meaningful improvement in quality of life after temporal lobe epilepsy surgery : A prospective study. *Epilepsia.* 2017;58(5):755-763. doi:10.1111/epi.13721
66. Taft C, Magnusson ES, Ekstedt G, Malmgren K. Health-related quality of life , mood , and patient satisfaction after epilepsy surgery in Sweden — A prospective controlled observational study. *Epilepsia.* 2014;55(6):878-885.

doi:10.1111/epi.12616

67. Fiest KM, Sajobi TT, Wiebe S. Epilepsy surgery and meaningful improvements in quality of life: Results from a randomized controlled trial. *Epilepsia*. 2014;55(6):886-892. doi:10.1111/epi.12625
68. Langfitt JT, Westerveld M, Hamberger MJ, Walczak TS, Cicchetti D V, Berg AT, Vickrey BG, Barr WB, Sperling MR, Masur D. Worsening of quality of life after epilepsy surgery. *Neurology*. 2007;68(23):1988. doi:10.1212/01.wnl.0000264000.11511.30
69. Edelvik A, Rydenhag B, Olsson I, Flink R, Kumlien E, Malmgren K. Long-term outcomes of epilepsy surgery in Sweden A national prospective and longitudinal study. *Neurol*. 2013;81(14):1244-1251.
70. Langfitt JT, Holloway RG, McDermott MP, Messing S, Sarosky K, Berg AT, Spencer SS, Vickrey BG, Sperling MR, Bazil CW, Shinnar S. Health care costs decline after. *Neurology*. 2007;68(December 2005):1290-1298. doi:10.1212/01.wnl.0000259550.87773.3d
71. McGonigal A, Bartolomei F, Régis J, Guye M, Gavaret M, Fonseca AT-D, Dufour H, Figarella-Branger D, Girard N, Péragut J-C, Chauvel P. Stereoelectroencephalography in presurgical assessment of MRI-negative epilepsy. *Brain*. 2007;130(12):3169-3183. doi:10.1093/brain/awm218
72. Wellmer J, Von Der Groeben F, Klarmann U, Weber C, Elger CE, Urbach H, Clusmann H, Von Lehe M. Risks and benefits of invasive epilepsy surgery workup with implanted subdural and depth electrodes. *Epilepsia*. 2012;53(8):1322-1332. doi:10.1111/j.1528-1167.2012.03545.x
73. Hamer HM, Morris HH, Mascha EJ, Karafa MT, Bingaman WE, Bej MD, Burgess RC, Dinner DS, Foldvary NR, Hahn JF, Kotagal P, Najm I, Wyllie E. Complications of invasive video-EEG monitoring with subdural grid electrodes. *Neurology*. 2002;58(1):97-104.
74. Jiménez-Jiménez D, Nekkare R, Flores L, Chatzidimou K, Bodi I, Honavar M, Mullatti N, Elwes RDC, Selway RP, Valentín A, Alarcón G. Prognostic value of intracranial seizure onset patterns for surgical outcome of the treatment of epilepsy. *Clin Neurophysiol*. 2015;126:1-11. doi:10.1016/j.clinph.2014.06.005
75. Wendling F, Bartolomei F, Bellanger JJ, Chauvel P. Epileptic fast activity can be explained by a model of impaired GABAergic dendritic inhibition. *Eur J Neurosci*. 2002;15(9):1499-1508. doi:10.1046/j.1460-9568.2002.01985.x
76. Gnatkovsky V, Librizzi L, Trombin F, De Curtis M. Fast activity at seizure onset is mediated by inhibitory circuits in the entorhinal cortex in vitro. *Ann Neurol*. 2008;64(6):674-686. doi:10.1002/ana.21519
77. Lagarde S, Bonini F, McGonigal A, Chauvel P, Gavaret M, Scavarda D, Carron R, Régis J, Aubert S, Villeneuve N, Giusiano B, Figarella-Branger D, Trebuchon A, Bartolomei F. Seizure-onset patterns in focal cortical dysplasia and neurodevelopmental tumors: Relationship with surgical prognosis and neuropathologic subtypes. *Epilepsia*. Published online 2016:1-10. doi:10.1111/epi.13464
78. Lagarde S, Buzori S, Trebuchon A, Carron R, Scavarda D, Milh M, McGonigal A, Bartolomei F. The repertoire of seizure onset patterns in human focal epilepsies:

- Determinants and prognostic values. *Epilepsia*. 2019;60(1):85-95. doi:10.1111/epi.14604
79. Ogren JA, Bragin A, Wilson CL, Hoftman GD, Lin JJ, Dutton RA, Fields TA, Toga AW, Thompson PM, Jr E, Staba RJ. NIH Public Access. *Epilepsia*. 2009;50(6):1361-1370. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01881.x.Three-dimensional
 80. Park YD, Murro a M, King DW, Gallagher BB, Smith JR, Yaghmai F. The significance of ictal depth EEG patterns in patients with temporal lobe epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1996;99:412-415. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0013-4694%2896%2995120-2
 81. Perucca P, Dubeau F, Gotman J. Intracranial electroencephalographic seizure-onset patterns: effect of underlying pathology. *Brain*. 2014;137(iv):183-196. doi:10.1093/brain/awt299
 82. Spanedda F, Cendes F, Gotman J. Relations between EEG seizure morphology, interhemispheric spread, and mesial temporal atrophy in bitemporal epilepsy. *Epilepsia*. 1997;38:1300-1314. doi:10.1111/j.1528-1157.1997.tb00068.x
 83. Velasco a L, Wilson CL, Babb TL, Engel J. Functional and anatomic correlates of two frequently observed temporal lobe seizure-onset patterns. *Neural Plast*. 2000;7:49-63. doi:10.1155/NP.2000.49
 84. Wennberg R, Arruda F, Quesney LF, Olivier M a. Preeminence of Extrahippocampal Structures in the Generation of Mesial Temporal Seizures: Evidence from Human Depth Electrode Recordings. *Epilepsia*. 2002;43(7):716-726. doi:10.1046/j.1528-1157.2002.31101.x
 85. Frauscher B, Bartolomei F, Kobayashi K, Cimbalko J, van 't Klooster MA, Rampp S, Otsubo H, Höller Y, Wu JY, Asano E, Engel Jr. J, Kahane P, Jacobs J, Gotman J. High-frequency oscillations: The state of clinical research. *Epilepsia*. 2017;58(8):1316-1329. doi:10.1111/epi.13829
 86. Alter AS, Dhamija R, McDonough TL, Shen S, McBrien DK, Mandel AM, McKhann GM, Feldstein NA, Akman CI. Ictal onset patterns of subdural intracranial electroencephalogram in children: How helpful for predicting epilepsy surgery outcome? *Epilepsy Res*. 2019;149:44-52. doi:https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2018.10.008
 87. Faught E, Kuzniecky RI, Hurst DC. Ictal EEG wave forms from epidural electrodes predictive of seizure control after temporal lobectomy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1992;83:229-235. doi:10.1016/0013-4694(92)90116-Y
 88. Hirozawa D, Terada K, Matsuda K, Usui K, Usui N, Tottori T. Characteristics of EEG Seizure-Onset Patterns Recorded From Subdural Electrodes Over MRI-Visible Frontal Focal Cortical Dysplasia Type IIb Lesions. *Clin Neurophysiol*. 2017;34(5):427-433. doi:10.1097/WNP.0000000000000384
 89. Jung WY, Pacia S V., Devinsky O. Neocortical Temporal Lobe Epilepsy: Intracranial EEG Features and Surgical Outcome. *J Clin Neurophysiol*. 1999;16(September 1999):419. doi:10.1097/00004691-199909000-00003
 90. Kim DW, Kim HK, Lee SK, Chu K, Chung CK. Extent of neocortical resection and surgical outcome of epilepsy: Intracranial EEG analysis. *Epilepsia*. 2010;51(6):1010-1017. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02567.x
 91. Kutsy RL, Farrell DF, Ojemann G a. Ictal patterns of neocortical seizures monitored

- with intracranial electrodes: correlation with surgical outcome. *Epilepsia*. 1999;40(3):257-266.
92. Toczek MT, Morrell MJ, Risinger MW, Shuer L, M.T. T, M.J. M, M.W. R, L. S. Intracranial ictal recordings in mesial frontal lobe epilepsy. *J Clin Neurophysiol*. 1997;14(November 1997):499-506. doi:10.1097/00004691-199711000-00006
 93. Weinand ME, Wyler a R, Richey ET, Phillips BB, Somes GW. Long-term ictal monitoring with subdural strip electrodes: prognostic factors for selecting temporal lobectomy candidates. *J Neurosurg*. 1992;77:20-28. doi:10.3171/jns.1992.77.1.0020
 94. Wetjen NM, Marsh WR, Meyer FB, Gregory D, So E, Britton JW, Stead SM, Worrell GA. Intracranial electroencephalography seizure onset patterns and surgical outcomes in nonlesional extratemporal epilepsy Nicholas. *J Neurosurg*. 2010;110(6):1147-1152. doi:10.3171/2008.8.JNS17643.Intracranial
 95. Alarcon G, Binnie CD, Elwes RD, Polkey CE. Power spectrum and intracranial EEG patterns at seizure onset in partial epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1995;94:326-337.
 96. Doležalová I, Brázdil M, Hermanová M, Horáková I, Rektor I, Kuba R. Intracranial EEG seizure onset patterns in unilateral temporal lobe epilepsy and their relationship to other variables. *Clin Neurophysiol*. 2013;124:1095-1105. doi:10.1016/j.clinph.2012.12.046
 97. Götz-Trabert K, Hauck C, Wagner K, Fauser S, Schulze-Bonhage A. Spread of ictal activity in focal epilepsy. *Epilepsia*. 2008;49(9):1594-1601. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01627.x
 98. Holtkamp M, Sharan A, Sperling MR. Intracranial EEG in predicting surgical outcome in frontal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2012;53(10):1739-1745. doi:10.1111/j.1528-1167.2012.03600.x
 99. Lee S a, Spencer DD, Spencer SS. Intracranial EEG seizure-onset patterns in neocortical epilepsy. *Epilepsia*. 2000;41(3):297-307. doi:10.1111/j.1528-1157.2000.tb00159.x
 100. Schiller Y, Cascino GD, Busacker NE, Sharbrough FW. Characterization and comparison of local onset and remote propagated electrographic seizures recorded with intracranial electrodes. *Epilepsia*. 1998;39(4):380-388. doi:10.1111/j.1528-1157.1998.tb01390.x
 101. Schuh L a, Henry TR, Ross D a, Smith BJ, Elisevich K, Drury I. Ictal spiking patterns recorded from temporal depth electrodes predict good outcome after anterior temporal lobectomy. *Epilepsia*. 2000;41(3):316-319. <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=10714403&retmode=ref&cmd=prlinks>
 102. Spencer SS, Guimaraes P, Katz A. Morphological patterns of seizures recorded intracranially. *Epilepsia*. 1992;(33):537-545.
 103. Frauscher B, Ellenrieder N Von, Dubeau F, Gotman J. Clinical Neurophysiology Different seizure-onset patterns in mesiotemporal lobe epilepsy have a distinct interictal signature. *Clin Neurophysiol*. 2017;128(7):1282-1289. doi:10.1016/j.clinph.2017.04.020
 104. Singh S, Sandy S, Wiebe S. Ictal onset on intracranial EEG: Do we know it when

- we see it? State of the evidence. *Epilepsia*. Published online 2015:n/a-n/a. doi:10.1111/epi.13120
105. Turkdogan D, Duchowny M, Resnick T, Jayakar P. Subdural EEG patterns in children with taylor-type cortical dysplasia: comparison with nondysplastic lesions. *J Clin Neurophysiol*. 2005;22(1):37-42. doi:10.1097/01.WNP.0000150887.61562.26
 106. Clancy R, Bergqvist A, Dlugos D. Neonatal electroencephalography. In: Ebersole J, Pedley T, eds. *Current Practice of Clinical Electroencephalography*. Lippincott Williams & Wilkins; 2003:160-234.
 107. Park K, Lee SK, Chu K, Jung K, Bae E, Kim J, Lee JJ, Lee S. Withdrawal of Antiepileptic Drugs after Neocortical Epilepsy Surgery. *Ann Neurol*. 2010;67(2):230-238. doi:10.1002/ana.21884
 108. Zakaria T, Noe K, So E, Cascino GD, Wetjen N, Van Gompel JJ, Marsh WR, Meyer FB, Giannini C, Watson RE, Worrell GA. Scalp and intracranial EEG in medically intractable extratemporal epilepsy with normal MRI. *ISRN Neurol*. 2012;2012:942849. doi:10.5402/2012/942849
 109. Engel J Jr, Van Ness PC RT, Ojemann LM. Outcome with respect to epileptic seizures. *Surg Treat epilepsies*. Published online 1993:609-621.
 110. Bartolomei F, Wendling F, Gavaret M. Pre-ictal synchronicity in limbic networks of mesial temporal lobe epilepsy. 2004;61:89-104. doi:10.1016/j.eplepsyres.2004.06.006
 111. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshé SL, Peltola J, Roulet Perez E, Scheffer IE, Zuberi SM. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522-530. doi:10.1111/epi.13670
 112. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshé SL, Peltola J, Roulet Perez E, Scheffer IE, Zuberi SM. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Zeitschrift fur Epileptol*. 2018;31(4):272-281. doi:10.1007/s10309-018-0216-8
 113. Pacia S V, Ebersole JS. Intracranial EEG Substrates of Scalp Ictal Patterns from Temporal Lobe Foci. *Epilepsia*. 1997;38(6):642-654. doi:10.1111/j.1528-1157.1997.tb01233.x
 114. Jirsa VK, Stacey WC, Quilichini PP, Ivanov AI, Bernard C. On the nature of seizure dynamics. *Brain*. 2014;137(8):2210-2230. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awu133>
 115. Ikeda A, Terada K, Mikuni N, Burgess RC, Comair Y, Taki W, Hamano T, Kimura J, O.Lüders H, Shibasaki H. Subdural Recording of Ictal DC Shifts in Neocortical Seizures in Humans. *Epilepsia*. 1996;37(7):662-674. doi:10.1111/j.1528-1157.1996.tb00631.x
 116. Bragin A, Claeys P, Vonck K, Van Roost D, Wilson C, Boon P, Engel J. Analysis of Initial Slow Waves (ISWs) at the Seizure Onset in Patients with Drug Resistant Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsia*. 2007;48(10):1883-1894. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01149.x
 117. Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, Hirsch LJ, Dalmau J, Friedman D. Extreme

- delta brush. *Neurology*. 2012;79(11):1094-1100. doi:10.1212/WNL.0b013e3182698cd8
118. Sands TT, Nash K, Tong S, Sullivan J. Focal seizures in children with anti-NMDA receptor antibody encephalitis. *Epilepsy Res*. 2015;112:31-36. doi:<https://doi.org/10.1016/j.eplesyres.2015.02.010>
 119. Jacobs J, Staba R, Asano E, Otsubo H, Wu JY, Zijlmans M, Mohamed I, Kahane P, Dubeau F, Navarro V, Gotman J. High-frequency oscillations (HFOs) in clinical epilepsy. *Prog Neurobiol*. 2012;98(3):302-315. doi:10.1016/j.pneurobio.2012.03.001
 120. Jacobs J, LeVan P, Châtillon C-É, Olivier A, Dubeau F, Gotman J. High frequency oscillations in intracranial EEGs mark epileptogenicity rather than lesion type. *Brain*. 2009;132(4):1022-1037. doi:10.1093/brain/awn351
 121. Blanco JA, Stead M, Krieger A, Stacey W, Maus D, Marsh E, Viventi J, Lee KH, Marsh R, Litt B, Worrell GA. Data mining neocortical high-frequency oscillations in epilepsy and controls. *Brain*. 2011;134(10):2948-2959. doi:10.1093/brain/awr212
 122. Jiruska P, Alvarado-Rojas C, Schevon CA, Staba R, Stacey W, Wendling F, Avoli M. Update on the mechanisms and roles of high-frequency oscillations in seizures and epileptic disorders. *Epilepsia*. 2017;58(8):1330-1339. doi:10.1111/epi.13830
 123. Quilichini PP, Le Van Quyen M, Ivanov A, Turner DA, Carabalona A, Gozlan H, Esclapez M, Bernard C. Hub GABA neurons mediate gamma-frequency oscillations at ictal-like event onset in the immature hippocampus. *Neuron*. 2012;74(1):57-64. doi:10.1016/j.neuron.2012.01.026
 124. Pitkänen A, Lukasiuk K. Mechanisms of epileptogenesis and potential treatment targets. *Lancet Neurol*. 2011;10(2):173-186. doi:[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70310-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70310-0)
 125. Jiruska P, de Curtis M, Jefferys JGR, Schevon CA, Schiff SJ, Schindler K. Synchronization and desynchronization in epilepsy: controversies and hypotheses. *J Physiol*. 2013;591(4):787-797. doi:10.1113/jphysiol.2012.239590
 126. Netoff TI, Schiff SJ. Decreased Neuronal Synchronization during Experimental Seizures. *J Neurosci*. 2002;22(16):7297 LP - 7307. doi:10.1523/JNEUROSCI.22-16-07297.2002
 127. Cymerblit-Sabba A, Schiller Y. Development of hypersynchrony in the cortical network during chemoconvulsant-induced epileptic seizures in vivo. *J Neurophysiol*. 2012;107(6):1718-1730. doi:10.1152/jn.00327.2011
 128. Wendling F, Bartolomei F, Bellanger JJ, Bourien J, Chauvel P. Epileptic fast intracerebral EEG activity: evidence for spatial decorrelation at seizure onset. *Brain*. 2003;126(Pt 6):1449-1459. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12764064>
 129. De Curtis M, Gnatkovsky V. Reevaluating the mechanisms of focal ictogenesis: The role of low-voltage fast activity. *Epilepsia*. 2009;50(12):2514-2525. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02249.x
 130. Trevelyan AJ, Sussillo D, Watson BO, Yuste R. Modular Propagation of Epileptiform Activity: Evidence for an Inhibitory Veto in Neocortex. *J Neurosci*. 2006;26(48):12447 LP - 12455. doi:10.1523/JNEUROSCI.2787-06.2006
 131. Trevelyan AJ, Sussillo D, Yuste R. Feedforward Inhibition Contributes to the

- Control of Epileptiform Propagation Speed. *J Neurosci.* 2007;27(13):3383 LP - 3387. doi:10.1523/JNEUROSCI.0145-07.2007
132. Brekelmans GJF, van Emde Boas W, Velis DN, van Huffelen AC, Debets RMC, van Veelen CWM. Mesial temporal versus neocortical temporal lobe seizures: Demonstration of different electroencephalographic spreading patterns by combined use of subdural and intracerebral electrodes. *J Epilepsy.* 1995;8(4):309-320. doi:[https://doi.org/10.1016/0896-6974\(95\)00050-X](https://doi.org/10.1016/0896-6974(95)00050-X)
 133. Tanaka H, Khoo HM, Dubeau F, Gotman J. Association between scalp and intracerebral electroencephalographic seizure-onset patterns: A study in different lesional pathological substrates. *Epilepsia.* 2018;59(2):420-430. doi:10.1111/epi.13979
 134. Worrell GA, So EL, Kazemi J, O'Brien TJ, Mosewich RK, Cascino GD, Meyer FB, Marsh WR. Focal Ictal β Discharge on Scalp EEG Predicts Excellent Outcome of Frontal Lobe Epilepsy Surgery. *Epilepsia.* 2002;43(3):277-282. doi:10.1046/j.1528-1157.2002.37501.x
 135. Epitashvili N, San Antonio-Arce V, Brandt A, Schulze-Bonhage A. Scalp electroencephalographic biomarkers in epilepsy patients with focal cortical dysplasia. *Ann Neurol.* 2018;84(4):564-575. doi:10.1002/ana.25322
 136. Cloppenborg T, May TW, Blümcke I, Grewe P, Hopf LJ, Kalbhenn T, Pfäfflin M, Polster T, Schulz R, Woermann FG, Bien CG. Trends in epilepsy surgery: stable surgical numbers despite increasing presurgical volumes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87(12):1322 LP - 1329. <http://jnnp.bmj.com/content/87/12/1322.abstract>
 137. Lagarde S, Bonini F, McGonigal A, Chauvel P, Gavaret M, Scavarda D, Carron R, Régis J, Aubert S, Villeneuve N, Giusiano B, Figarella-Branger D, Trebuchon A, Bartolomei F. Seizure-onset patterns in focal cortical dysplasia and neurodevelopmental tumors: Relationship with surgical prognosis and neuropathologic subtypes. *Epilepsia.* 2016;57(9):1426-1435. doi:10.1111/epi.13464
 138. Field AP. *Discovering Statistics Using IBM SPSS Statistics.* 5th ed. Sage Publications; 2018.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, David Steinbart, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Assoziation von Parametern des intrakraniellen EEG mit postoperativer Anfallskontrolle, histopathologischem Befund und Hirnregion der Anfallsentstehung bei Patienten mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie (Association of with intracranial EEG parameters with post-operative seizure freedom, histopathology and region of seizure onset zone in patients with focal drug-resistant epilepsy)“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an erfolgten Publikationen

David Steinbart hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

David Steinbart*, Mirja Steinbrenner*, Frank Oltmanns, Martin Holtkamp. Prediction of seizure freedom after epilepsy surgery – Critical reappraisal of significance of intracranial EEG parameters. *Clinical Neurophysiology*, 2020;131(11):2682-2690. doi.org/10.1016/j.clinph.2020.08.018.

*gleichberechtigte Erstautorenschaft

Beitrag im Einzelnen:

- Auswertung aller epileptischen Anfälle mit Sichtung der Videoaufzeichnungen und Analyse der Anfallsmuster in intrakraniell aufgezeichneten EEGs, hieraus sind alle in der Publikation berichteten Ergebnisse hervorgegangen, Abbildungen der ausgewerteten Anfälle sind als supplementary material veröffentlicht
- Erhebung der demographischen Daten, diese sind in Tabelle 2 der Publikation dargestellt
- Statistische Auswertung zu gleichen Teilen durch D. Steinbart und M. Steinbrenner, hieraus sind die Tabellen 3, 4 und 5 der Publikation entstanden
- Literaturrecherche zu gleichen Teilen durch D. Steinbart und M. Steinbrenner, hieraus ist Tabelle 1 der Publikation entstanden
- Formulierung des Manuskripts durch D. Steinbart und M. Steinbrenner

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

David Steinbart*, Mirja Steinbrenner*, Frank Oltmanns, Martin Holtkamp. Prediction of seizure freedom after epilepsy surgery – Critical reappraisal of significance of intracranial EEG parameters. *Clinical Neurophysiology*, 2020;131(11):2682-2690. doi.org/10.1016/j.clinph.2020.08.018.

* gleichberechtigte Erstautorenschaft

David Steinbart, Mirja Steinbrenner, Martin Holtkamp

“Usefulness of LVFA as seizure onset pattern and of size of seizure onset zone in clinical practice”; Poster, *4th International Epilepsy Symposium*, Bielefeld, 2019

David Steinbart, Mirja Steinbrenner, Martin Holtkamp

„Intrakranielles EEG im prächirurgischen Monitoring – Assoziation elektrophysiologischer Parameter mit Region des Anfallsfokus, Histopathologie und postoperativem Outcome“; Kongressvortrag, *55. Jahrestagung der Deutschen und Österreichischen Gesellschaften für Epileptologie und der Schweizerischen Epilepsie-Liga*, Wien, 2017

Danksagung

Ich möchte mich an erster Stelle bei Herrn Prof. Dr. Martin Holtkamp für die Aufnahme in die Arbeitsgruppe und die Überlassung des Themas bedanken. Die Betreuung dieser Arbeit hat sich in beispielhafter Art durch Zuverlässigkeit und Motivation ausgezeichnet. Auch darüberhinaus möchte ich mich für die stete Förderung herzlich bedanken.

Besonders möchte ich Frau Dr. Mirja Steinbrenner für die Mitbetreuung dieser Arbeit und die sehr angenehme Zusammenarbeit danken, insbesondere für die gemeinsame EEG-Auswertung und statistische Auswertung und die viele weitere hilfreiche Unterstützung.

Herrn Dr. Christoph Dehnicke danke ich für die Mitbeurteilung kniffliger EEG-Aufzeichnungen.

Außerdem bedanke ich mich bei meinen Freunden für die gemeinsamen Diskussionen und Ermunterungen bei unzähligen Tassen Espresso und für das Korrekturlesen.

Abschließend möchte ich meinen Eltern und Großeltern für die fortwährende Unterstützung danken, ohne die ich es nicht bis hierhin geschafft hätte.