

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

DISSERTATION

Entscheidungen im prächirurgischen Video-EEG-Monitoring:
Gibt es Prädiktoren für den erfolgreichen Abschluss der Diagnostik?

Decisions during presurgical evaluation with video-EEG-monitoring:
Are there predictors for successful completion?

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Roman Davids

Datum der Promotion: 25.06.2023

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis	3
Zusammenfassung	4
Abstract	5
1 Einleitung	7
1.1 Theoretischer Hintergrund	7
1.2 Zielstellungen	10
2 Methodik	10
2.1 Studienüberblick	10
2.2 Klinische Abläufe in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik	11
2.3 Klinische Variablen	12
2.4 Statistische Auswertung	13
3 Ergebnisse	13
3.1 Studienpopulation	13
3.2 Prädiktoren für die ärztliche Empfehlung zur Resektion des Anfallsfokus	14
3.3 Prädiktoren für die Ablehnung ärztlicher Empfehlungen seitens der Patient*innen	18
3.4 Anfallsprognose zwölf Monate nach Resektion bzw. letztem VEM	22
4 Diskussion	23
4.1 Empfehlung zur Resektion	23
4.2 Entscheidungen seitens der Patient*innen	24
4.3 Anfallsprognose nach zwölf Monaten	27
4.4 Limitationen	28
4.5 Fazit und klinische Implikationen	28
5 Literaturverzeichnis	30
Eidesstattliche Versicherung	35
Anteilerklärung	36
Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge SM)	37
Eingebundene Publikation: Davids R, Kowski AB, Meencke H-J, Oltmanns F, Dehnicke C, Schneider UC, Holtkamp M (2021) Surgery in intractable epilepsy-physicians' recommendations and patients' decisions. Acta Neurol Scand 143(4): 421– 429	42
Lebenslauf	51
Publikationsliste	52
Danksagung	53

Abkürzungsverzeichnis

AED	Antiepileptikum (englisch für: antiepileptic drug)
cCT	kraniale Computertomographie
cMRT/MRI	kraniale Magnetresonanztomographie
DSGVO	Datenschutzgrundverordnung
EEG	Elektroenzephalographie
EZBB	Epilepsie-Zentrum Berlin-Brandenburg
ILAE	International League Against Epilepsy
In-VEM	invasives Video-EEG-Monitoring
IQ	Intelligenzquotient
OF-VEM/sca-VEM	Oberflächenelektroden-Video-EEG-Monitoring
Sem-VEM	semi-invasives Video-EEG-Monitoring
SUDEP	plötzlicher unerwarteter Tod bei Epilepsie (englisch für: sudden unexpected death in epilepsy)
TLR	Temporallappenresektion
VEM	Video-EEG-Monitoring

Zusammenfassung

Hintergrund

Bei etwa der Hälfte der Patient*innen mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie kann durch die Resektion des Anfallsfokus Anfallsfreiheit erreicht werden, zudem sinkt die Mortalität, die Lebensqualität steigt. Trotzdem werden epilepsiechirurgische Eingriffe zu selten und meist erst mehrere Jahre nach dem Nachweis von Pharmakoresistenz durchgeführt. Eine Ursache ist, dass geeignete Patient*innen immer häufiger die Empfehlungen der behandelnden Ärzt*innen bezüglich Resektion oder intrakranieller EEG-Diagnostik ablehnen.

Methoden

In diese retrospektive Studie wurden Patient*innen eingeschlossen, die von 2010 bis 2014 im Rahmen der prächirurgischen Diagnostik mindestens ein Video-EEG-Monitoring mit Oberflächenelektroden (OF-VEM) erhielten. Wir untersuchten die Empfehlungen der behandelnden Ärzt*innen bezüglich Resektion oder eventuell notwendiger weiterer VEM jedweder Invasivität sowie die entsprechenden Entscheidungen der Patient*innen. Zudem untersuchten wir klinische und demographische Variablen, die unabhängig mit der ärztlichen Empfehlung zur Resektion und der Ablehnung der ärztlichen Empfehlung zur Resektion oder zur weiteren Diagnostik mit OF-VEM, semi-invasivem VEM (sem-VEM) oder invasivem VEM (in-VEM) durch die Patient*innen assoziiert waren.

Ergebnisse

Insgesamt analysierten wir 451 OF-VEM, 36 sem-VEM und 57 in-VEM. 96 Patient*innen wurde die Resektion des Anfallsfokus empfohlen, 106 hingegen waren hierfür nicht geeignet. Unabhängig mit einer Resektionsempfehlung assoziierte Variablen waren die Gesamtzahl antiepileptischer Medikamente seit Erstdiagnose (OR 0,861; 95% KI 0,767-0,967; $p=0,011$), fokale bewusst erlebte Anfälle („Aura“) mit Ursprung im Temporallappen (OR 2,705; 95% KI 1,154-6,342; $p=0,022$), fokale nicht-bewusst erlebte Anfälle (OR 5,438; 95%KI 1,116-5,407; $p=0,019$) und unilaterale MRT-Pathologien vs. unauffälliges cMRT (OR 5,438; 95% KI 2,440-12,123; $p<0,001$). Nach OF- oder sem-VEM entschieden sich 9 von 51 geeignete Patient*innen gegen eine Resektion, Prädiktoren hierfür wurden nicht gefunden. 110 Patient*innen wurde ein in-VEM empfohlen, 52 lehnten ab. Hiermit unabhängig assoziiert waren ein $IQ<70$ (OR 4,721, 95% KI 1,047-21,284, $p=0,043$), fokale bewusst erlebte Anfälle („Aura“) mit mutmaßlich extratemporalem Ursprung vs. keine Aura (OR 0,338, 95% KI 0,124-0,923, $p=0,034$) sowie uni- oder bilaterale MRT-Pathologien vs.

unauffälliges cMRT (OR 0,248, 95% KI 0,100-0,614, $p=0,003$ und 0,149, 95% KI 0,027-0,829, $p=0,03$). Dies bedeutet, dass ein $IQ>70$, „Auren“ aus extra-temporalen Strukturen sowie eine uni- oder bilaterale MRT-Läsion zur Zustimmung der Patient*innen zu invasiver EEG-Diagnostik prädisponieren.

Schlussfolgerung

In unserer Studie lehnten 50% der Patient*innen invasive Diagnostik und 20% nach abgeschlossener Diagnostik die Resektion ab. Es muss versucht werden, diese Patient*innen frühzeitig zu identifizieren und ausführlich über Risiken, aber auch Chancen der resektiven Epilepsiechirurgie aufzuklären.

Abstract

Background

Although epilepsy surgery is widely accepted as a successful treatment in patients with intractable focal epilepsy, it is still significantly underused. One reason is that surgical candidates increasingly decline their epileptologists' recommendations for seizure focus resection and intracranial EEG recording.

Methods

Data from all patients who underwent at least one video-EEG monitoring with surface electrodes (OF-VEM) from 2010 to 2014 at the Epilepsy Center Berlin-Brandenburg was retrospectively analyzed. In a first step, we investigated the physicians' recommendations regarding resection or possibly necessary further VEM of any grade of invasiveness. In a second step patients' decisions according to the respective recommendations were assessed. By this, we sought to identify independent predictors for physicians' recommendation for resection as well as for patients' decisions against seizure focus resection, further OF-VEM, semi-invasive (sem-)VEM with foramen ovale and/or peg electrodes, and invasive (in-)VEM.

Results

Within the study period, 352 patients received at least one VEM. In total, we analyzed 544 VEM, of which 451 involved surface electrodes, 36 sem-VEM, and 57 in-VEM. 96 patients were recommended resection of the epileptogenic focus, whereas 106 were identified as not suitable for resective surgery. Variables independently associated with recommendation for resection were total number of antiepileptic medications since initial diagnosis (OR 0.861, 95% CI 0.767-0.967), temporal vs. no focal aware non-motor

seizures ('aura') (OR 2.705, 95% CI 1.154-6.342), focal impaired awareness seizures vs. none (OR 2.511, 95% CI 1.116-5.407), and unilateral MRI pathology compared to no pathology (OR 5.438, 95% CI 2.440-12.123). After OF- or additional sem-VEM, nine out of 51 eligible patients (17.6%) opted against resection, without predictive variables being found. One hundred and ten patients were recommended in-VEM, of whom 52 declined (47.2%). Independently associated with denial of in-VEM were an IQ<70 (OR 4.721), focal aware non-motor seizures with presumed origin outside the temporal lobe compared to none (OR 0.338), and unilateral or bilateral compared to unremarkable MRI (OR 0.248 and 0.149, respectively). This means that an IQ>70, 'auras' generated in extra-temporal structures and uni- or bilateral MRI lesions predispose to patients' consent to invasive EEG diagnostics.

Conclusions

In our study, 50% of patients refused further necessary invasive diagnostics and 20% declined resection of the seizure focus after completed diagnostics. It is important to identify these patients, in particular at an early stage of pharmaco-resistant epilepsy, and to counsel them thoroughly on risks and benefits of resective epilepsy surgery.

1. Einleitung

1.1. Theoretischer Hintergrund

Epilepsie wird durch die International League Against Epilepsy (ILAE) als eine Erkrankung definiert, die mit einem erhöhten Risiko für spontan auftretende epileptische Anfälle gekennzeichnet ist^[1]. Ein epileptischer Anfall wird hierbei als das vorübergehende Auftreten klinischer Zeichen und Symptome abnormer, exzessiver oder synchronisierter neuronaler Aktivität im Gehirn beschrieben^[1, 2]. Mit einer Prävalenz von ca. 0,7% ist die Epilepsie die zweithäufigste schwere neurologische Erkrankung nach dem Hirninfarkt^[3]. Epileptische Anfälle und Epilepsien werden in der Regel dichotom in generalisierte und fokale Formen eingeteilt ^[4]. Generalisierte Anfälle beginnen zeitgleich in Netzwerken beider Hemisphären, fokale Anfälle haben ihren Ursprung hingegen in einer Hemisphäre. Von dem Ort des Anfallsursprungs können sie sich jedoch auf weitere Teile des Gehirns ausbreiten, dabei können im Verlauf auch beide Hemisphären von der Entladungsaktivität erfasst werden. Die Semiologie des epileptischen Anfalls hängt zum einen von der Region des Gehirns ab, in der der Anfall beginnt bzw. als erstes auf eloquenten Kortex trifft, zum anderen von den Regionen, in denen sich der Anfall ggf. weiter ausbreitet. So kann ein fokaler epileptischer Anfall zunächst mit einer bewusst erlebten Wahrnehmung, beispielsweise einem aufsteigenden Gefühl aus dem Epigastrium oder einem optischen oder olfaktorischen Eindruck, beginnen. Dieser Anfall wurde in der Vergangenheit mit dem auch konzeptuell eingängigen Begriff „Aura“ belegt, in der aktuellen Klassifikation von 2017 entschied man sich dagegen für die rein deskriptive Bezeichnung „fokaler bewusst erlebter Anfall“^[5]. Bestimmte fokale bewusst erlebte Anfälle lassen sich aufgrund ihrer Semiologie häufig bereits temporo-mesialen Strukturen, wie dem Hippokampus, zuordnen. Breitet sich die Anfallsaktivität weiter in anderen Strukturen des Temporallappens aus, entwickelt sich klinisch meist ein nicht-bewusst erlebter Anfall, häufig verbunden mit manuellen und/oder oralen Automatismen. Propagiert die Anfallsaktivität auch in die kontralaterale Hemisphäre, zeigt sich klinisch ein fokal zu bilateral tonisch-klonischer Anfall. Bereits durch die genaue Erhebung der Anfallsanamnese können somit Erkenntnisse hinsichtlich der wahrscheinlichen Lokalisation des Anfallsursprungs und dessen Ausbreitung gewonnen werden. Bei anamnestischem Verdacht auf eine fokale Epilepsie wird im Anschluss mit Hilfe des Schädel-MRTs versucht, eine strukturelle Ursache der Epilepsie zu erkennen. Häufige strukturelle Läsionen sind angeborene Veränderungen, wie die Hippokampusklerose, Malformationen kortikaler Entwicklung und arterio-venöse Malformationen, sowie

erworbene Veränderungen wie Defekte nach zerebrovaskulären Ereignissen, Folgen von Schädel-Hirn-Traumata oder Neoplasien. Bei vielen Patient*innen mit fokaler Epilepsie findet sich aber auch im hochauflösenden cMRT kein Befund, durch den sich die Epilepsie ursächlich erklären ließe.

Hauptsäule der Therapie aller Epilepsien ist die Pharmakotherapie. Für die Behandlung von fokalen Epilepsien stehen eine Vielzahl an Antiepileptika zur Verfügung, als Mittel der ersten Wahl empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Neurologie in ihrer aktuellen S1-Leitlinie „Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter“ die Substanzen Lamotrigin und Levetiracetam^[6]. Ist mit dem ersten Antiepileptikum keine Anfallsfreiheit zu erzielen, wird in der Regel auf eine andere Substanz, oft mit einem anderen Wirkmechanismus, umgestellt. Wenn auch mit der zweiten Substanz keine Anfallsfreiheit erreicht werden kann, werden in der Regel zwei Antiepileptika in Kombination angewendet. Pharmakoresistenz liegt, entsprechend der Definition der ILAE, vor, wenn trotz ausreichend hoher Dosierung zweier gängiger Antiepileptika in Mono- oder Kombinationstherapie keine Anfallsfreiheit in den letzten zwölf Monaten erreicht werden konnte^[7]. Durch weitere Medikamentenumstellungen können sich Anfallsfrequenz und – schwere zwar verbessern, die Wahrscheinlichkeit für einen Therapieerfolg im Sinne von Anfallsfreiheit ist jedoch sehr niedrig^[7]. In diesen Fällen ist nach aktueller Leitlinie die Evaluation hinsichtlich einer chirurgischen Therapieoption empfohlen. Zu diesem Zweck soll die zeitnahe Vorstellung geeigneter Kandidat*innen in einem Epilepsie-Zentrum, möglichst innerhalb von fünf Jahren nach Feststellung der Pharmakoresistenz, erfolgen^[6]. Insgesamt stellen Patient*innen mit pharmakoresistenter Epilepsie etwa ein gutes Drittel der Betroffenen dar^[8].

Ziel der Epilepsiechirurgie ist es, durch Resektion der epileptogenen Zone, also des für die Anfallsentstehung ursächlichen Hirnareals, Anfallsfreiheit oder zumindest eine signifikante Reduktion der Anfallsfrequenz zu erreichen. Bei vielen Patient*innen mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie ist die chirurgische Therapie der alleinigen medikamentösen deutlich überlegen. So konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass 50-65% der Patient*innen zwölf Monate nach Resektion anfallsfrei sind^[9–11]. Auch das Risiko, im Rahmen der Epilepsie frühzeitig zu versterben, reduziert sich postoperativ signifikant^[12].

Der möglichen Resektion geht zunächst eine mehrstufige multimodale Diagnostik voraus^[13]. Hierzu ist in jedem Fall ein mehrtägiger, stationärer Aufenthalt an einem geeigneten Epilepsie-Zentrum notwendig^[14]. Mittels cMRT wird bildgebend versucht, die

eventuell zugrunde liegende Läsion zu identifizieren. Eine ausführliche neuropsychologische Testung dient dazu, kognitive Dysfunktionen aufzuzeigen und wenn möglich einem umschriebenen Kortextbereich zuzuordnen. Bei entsprechender Fragestellung kann zusätzlich eine funktionelle MRT-Bildgebung zur Lokalisation des Sprachareals oder des motorischen Kortext ergänzt werden. Kernstück der präoperativen Diagnostik ist das mehrtägige Video-EEG-Monitoring. Hierbei werden unter kontinuierlicher Ableitung mit dichtgesetzten Oberflächenelektroden (OF-VEM) idealerweise typische Anfälle aufgezeichnet sowie anschließend hinsichtlich des möglichen Anfallsursprungs und der Ausbreitung des Anfalls ausgewertet. Um die Wahrscheinlichkeit von Anfällen während des VEM zu erhöhen, wird nach individueller Entscheidung die Dosis der Antiepileptika reduziert. Waren die Ergebnisse eines oder mehrerer solcher OF-VEM für eine Resektionsempfehlung nicht aussagekräftig genug, ohne dass eine Operabilität sicher ausgeschlossen werden konnte, wird in der Regel die Wiederholung des VEM mit intrakraniell eingebrachten Elektroden empfohlen. Mittels beidseits epidural platzierten Foramen-ovale und/oder Peg-Elektroden (sem-VEM) (peg, englisch für Dübel) kann bei mutmaßlicher Temporallappenepilepsie versucht werden, die Seite des Anfallsursprungs zu bestimmen. Einseitig subdural platzierte Plattenelektroden und/oder ein- oder beidseitige Tiefenelektroden (in-VEM) hingegen dienen dazu, die epileptogene Zone zu identifizieren und diese von eloquentem Kortext abzugrenzen.

Trotz der offenkundigen Vorteile der Epilepsiechirurgie ist die Anzahl tatsächlich durchgeführter Eingriffe gemessen an der Zahl möglicher Resektionskandidat*innen weiterhin niedrig^[15]. Gründe hierfür sind teilweise noch unklar und Gegenstand aktueller Forschung. Eine kürzlich von der Arbeitsgruppe für Klinische und experimentelle Epileptologie an der Charité veröffentlichte Studie konnte zeigen, dass selbst aus spezialisierten Epilepsieambulanzen nur jede*r zehnte Patient*in mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie auch entsprechend zur prächirurgischen Diagnostik überwiesen wurde und dem ärztlichen Vorschlag auch gefolgt ist^[16]. Neben der Zurückhaltung in der Überweisung seitens der behandelnden Neurolog*innen zeigt sich hier vor allem die Ablehnung der angebotenen Diagnostik durch die Patient*innen. Zusätzlich sank in den vergangenen 30 Jahren die Zahl derjenigen Patient*innen, die im prächirurgischen Monitoring als geeignet identifiziert und anschließend reseziert werden konnten^[17-19]. Bisher haben jedoch nur wenige Studien versucht, klinische Variablen zu finden, die unabhängig mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine Resektionsempfehlung assoziiert sind^[20, 21]. Interessanterweise stieg in den vergangenen Jahren die Rate

derjenigen Patient*innen, die nach abgeschlossener Diagnostik die empfohlene Resektion ablehnten, zuletzt bis auf 20%^[18–20]. Empfohlene in-VEM werden Studien zufolge von den Patient*innen sogar in 35-50% der Fälle abgelehnt^[17, 20, 22]. Auch die Gründe für die große Skepsis gegenüber prächirurgischer Diagnostik und chirurgischer Therapieverfahren sind bislang ungeklärt.

1.2. Zielstellungen

Die vorliegende Dissertation beschäftigt sich mit drei Fragestellungen, die im prächirurgischen Diagnostikprozess bei Epilepsien sowohl Entscheidungen seitens der behandelnden Ärzt*innen als auch der Patient*innen beleuchten sollen.

1. Zunächst geht es um die Frage, wie häufig Patient*innen Resektionen bzw. weiterführende Diagnostik mit VEM jedweder Invasivität empfohlen werden und wie häufig diese abgelehnt werden.
2. Weiterhin wird der Frage nachgegangen, welche klinischen Variablen mit der Empfehlung zur Resektion und welche mit der Ablehnung der ärztlichen Empfehlung zur Resektion oder weiterem VEM unabhängig assoziiert sind.
3. Abschließend wird untersucht, wie hoch die Rate an Anfallsfreiheit ein Jahr nach Resektion ist. Sie wird mit der Anfallsfrequenz sowohl der Patient*innen, bei denen eine Resektion aus ärztlicher Sicht nicht möglich war und als auch derer, die eine Resektion oder weiterführende VEM abgelehnt hatten, verglichen.

2. Methodik

2.1. Studienüberblick

In dieser retrospektiven Studie wurden Entscheidungswege von Ärzt*innen und Patient*innen bzw. ihrer gesetzlichen Vertreter*innen im prächirurgischen Epilepsiemonitoring untersucht. Eingeschlossen wurden alle Patient*innen mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie, die in den Jahren 2010 bis 2014 im Epilepsie-Zentrum Berlin-Brandenburg (EZBB) im Rahmen der prächirurgischen Diagnostik mindestens ein Langzeit-Video-EEG-Monitoring mit Oberflächenelektroden (OF-VEM) erhalten haben. Es wurde untersucht, welche Empfehlungen die Ärzt*innen in dem mehrstufigen diagnostischen Prozess ausgesprochen hatten, diese umfassten die Resektion des Anfallsfokus, die Durchführung eines weiteren OF-VEM (weil z.B. in der bisherigen Untersuchung keine oder nicht ausreichend viele Anfälle aufgetreten waren) oder die Durchführung eines Video-EEG-Monitorings mit semi-invasiven Foramen ovale-

und/oder Peg-Elektroden (sem-VEM) bzw. mit invasiven subduralen und/oder Tiefenelektroden (in-VEM). Untersuchungen mit sem-VEM und in-VEM, die im Jahr 2015 durchgeführt wurden, wurden in dieser Studie berücksichtigt, wenn mindestens ein OF-VEM in den fünf Jahren zuvor stattgefunden hatte. Ferner wurde untersucht, inwieweit die Patient*innen den spezifischen ärztlichen Empfehlungen gefolgt sind. In einem weiteren Schritt wurde untersucht, ob bestimmte klinische Variablen mit den ärztlichen Empfehlungen zu einer Resektion des Anfallsfokus oder weiteren diagnostischen Schritten bzw. mit den Entscheidungen der Patient*innen gegen diese Empfehlungen unabhängig assoziiert waren. Letztlich verglichen wir die Rate an anfallsfreien Patient*innen ein Jahr nach Resektion sowohl mit jenen, die ärztlicherseits für eine Resektion als nicht geeignet identifiziert werden konnten, als auch mit denen, die die Empfehlung der behandelnden Ärzte bezüglich Resektion oder weiterer Diagnostik im Verlauf abgelehnt hatten. Ausgeschlossen wurden Patient*innen, bei denen im Rahmen der prächirurgischen Diagnostik der hochgradige Verdacht auf ausschließlich psychogene nicht-epileptische Anfälle bestand.

2.2. Klinische Abläufe in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik am Epilepsie-Zentrum Berlin-Brandenburg

Die prächirurgische Diagnostik erfolgt wie oben erwähnt stationär in einem hierauf spezialisierten Zentrum, im vorliegenden Fall in der Abteilung für Epileptologie des Evangelischen Krankenhauses Königin Elisabeth Herzberge (KEH) in Berlin. Ambulante Zuweiser*innen der Patient*innen sind vor allem die Ambulanzen des EZBB mit dem Ärztehaus am KEH, den Epilepsie-Ambulanzen an allen drei Campi der Charité-Universitätsmedizin Berlin und dem Ärztehaus an der Epilepsieklinik Tabor in Bernau, zudem die Epilepsie-Ambulanz des Vivantes Humboldt-Klinikums sowie vereinzelt niedergelassene Neurolog*innen mit Schwerpunkt Epileptologie. Die Ergebnisse der prächirurgischen Diagnostik werden in der epilepsiechirurgischen Konferenz des EZBB interdisziplinär unter Einbindung der Kolleg*innen der Neurochirurgie diskutiert. Nach Durchführung des OF-VEM können unter Berücksichtigung aller Informationen folgende Empfehlungen ausgesprochen werden: Resektion des Anfallsfokus, Wiederholung des OF-VEM wegen keiner, zu weniger oder nicht eindeutiger Anfälle, sem-VEM mit Foramen ovale- und ggf. Peg-Elektroden zur Lateralisierung bei Hinweisen auf einen temporo-mesialen Anfallsbeginn oder in-VEM mit subduralen und/oder Tiefenelektroden zur exakten Lokalisation des Anfallsfokus und zur Detektion von eloquenten Strukturen. Ein

weiteres mögliches Ergebnis der prächirurgischen Diagnostik mit OF-VEM ist das Erkennen der Inoperabilität, z.B. wenn epileptische Anfälle sowohl in der linken als auch in der rechten Hemisphäre generiert werden (Abbildung 1).

2.3. Klinische Variablen

Die Daten für die vorliegende Arbeit wurden retrospektiv vorrangig aus den Protokollen der wöchentlich stattfindenden epilepsiechirurgischen Fallkonferenzen des EZBB gewonnen. Zusätzlich wurden Daten von Patient*innen aus den Datenbanken der Epilepsie-Ambulanzen des EZBB, der Epilepsieklinik Tabor Bernau und des Vivantes Humboldt-Klinikums ausgewertet. Von uns untersuchte demographische Daten beinhalteten das Geschlecht sowie das Alter der Patient*innen sowohl bei Manifestation der Epilepsie also auch bei dem jeweiligen VEM. Klinische Variablen umfassten die Anzahl der bisher eingenommenen antiepileptischen Medikamente, inklusive der jeweils aktuellen Medikation, das Vorhandensein einer Intelligenzminderung, definiert als $IQ < 70$, die Diagnose einer Depression, sowohl aktuell als auch in der Vorgeschichte, sowie der MRT-morphologische Nachweis einer potenziell epileptogenen Pathologie, unterschieden zwischen nicht nachweisbar und uni- oder bilateralem Befund. Eine bilaterale kortikale Atrophie und ein zurückliegender neurochirurgischer Eingriff mit residualem kortikalem Defekt wurden als nicht-epileptogen interpretiert. Die Anfallssemiologie wurde hinsichtlich des Auftretens fokaler bewusst erlebter Anfälle ohne motorische Zeichen („Aura“), fokaler nicht-bewusst erlebter Anfälle und fokal zu bilateral tonisch-klonischer Anfälle jeweils in den vergangenen zwölf Monaten untersucht. Hierbei wurden epigastrische, psychische und sensorische „Auren“ als temporal und sensorische, visuelle, akustische sowie als unspezifisch beschriebene „Auren“ hingegen als extratemporal generiert kategorisiert. Weiterhin wurden klinische Lateralisationzeichen, wie beispielsweise eine Kopfversion oder eine postiktale Aphasie, untersucht.

Für die Anfallsprognose wurden, sofern in den entsprechenden Datenbanken dokumentiert, die Anzahl und Semiologie der epileptischen Anfälle zwölf Monate nach Resektion oder letztem VEM ermittelt und entsprechend der Engel-Klassifikation^[23] eingeteilt.

Die Durchführung der Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin genehmigt (EA1/061/15). Sämtliche Daten wurden retrospektiv erhoben, sodass eine schriftliche Einwilligung seitens der Patient*innen oder ihrer gesetzlichen Vertreter*innen nicht notwendig war. Die Daten wurden pseudonymisiert

gespeichert und analysiert, die Verarbeitung der Daten entspricht den Verordnungen gemäß der DSGVO.

2.3. Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung wurde SPSS Statistics 23.0 (IBM, NY, U.S.A) verwendet. Die kontinuierlichen Variablen Alter bei Manifestation, Alter bei VEM und Gesamtanzahl der bisherigen Antiepileptika wurden als Median angegeben. Den kategorialen Variablen Geschlecht, anamnestisch depressive Episode, Intelligenzminderung sowie drei der Variablen zur Anfallssemiologie (Lateralisationszeichen, Auftreten fokaler nicht-bewusst erlebter Anfälle in den letzten zwölf Monaten, Auftreten fokal zu bilateral tonisch-klonischer Anfall ein den letzten zwölf Monaten) wurden die Werte „ja“ und „nein“ zugeordnet. Den fokalen bewusst erlebten Anfällen ohne motorische Zeichen („Aura“) sowie den möglichen epileptogenen MRT-Pathologien wurden drei mögliche Werte („keine“, „temporal“, „extra-temporal“ beziehungsweise „keine“, „unilateral“, „bilateral“) zugewiesen. Die Variablen wurden einer multivariaten Datenanalyse unterzogen, die binäre logistische Regression wurde angewandt, um die Odds-Ratio (OR) zu bestimmen. Hierbei definierten wir statistisch signifikante Unterschiede bei einem Konfidenzintervall (KI) von 95%.

Für die Berechnung signifikanter Unterschiede hinsichtlich der Anfallsprognose in den definierten Gruppen nach einem Jahr verwendeten wir den Chi-Quadrattest. Signifikante Unterschiede definierten wir hier ab einem p-Wert<0,05.

3. Ergebnisse

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden 2020 in Acta Scandinavia Neurologica veröffentlicht^[24].

3.1. Studienpopulation

Eingeschlossen in die Studie wurden 352 Patient*innen (192 Männer). Das mediane Alter beim letzten OF-VEM betrug 32 Jahre (Spanne, 4 bis 72 Jahre). 37 Patient*innen (10,5%) waren zu diesem Zeitpunkt noch nicht volljährig, fünf Patient*innen (1,4%) waren über 65 Jahre alt. 52 Patient*innen (14,8%) hatten eine nachgewiesene Intelligenzminderung. Das mediane Alter bei Manifestation der Epilepsie betrug 12 Jahre (Spanne, 0 bis 52 Jahre), die mittlere Zeit seit Manifestation betrug zum Zeitpunkt des letzten OF-VEM 16 Jahre (Spanne, 1 bis 65 Jahre). In 208 Fällen (58,1%) konnte eine strukturelle Ursache der Epilepsie mittels kranialer Bildgebung nachgewiesen werden (n=190, 1,5 Tesla MRT; n=160, 3 Tesla MRT; n=2, cCT, bei diesen beiden Patient*innen konnte wegen

implantierter Metallteile kein MRT durchgeführt werden), die übrigen Patient*innen wurden ätiologisch als unklar klassifiziert (Tabelle 1).

Ausgewertet wurden insgesamt 544 stationäre Aufenthalte mit mehrtägigem Video-EEG-Monitoring innerhalb des genannten Beobachtungszeitraumes. Die Dauer des VEM betrug im Median fünf Tage (Spanne, 1 bis 21 Tage). Diese beinhalteten 451 Untersuchungen mit Oberflächenflächenelektroden (OF-VEM), 36 mit Foramen ovale Elektroden, in den meisten Fällen in Verbindung mit Peg-Elektroden (n=31) (sem-VEM), sowie 57 mit entweder nur Subdural- (n=53) oder nur Tiefenelektroden (n=2) oder beiden Elektrodenarten (n=2) (in-VEM).

3.2. Prädiktoren für die ärztliche Empfehlung zur Resektion des Anfallsfokus

In 202 Fällen konnte im Beobachtungszeitraum die notwendige Diagnostik abgeschlossen und somit eine endgültige Empfehlung für oder gegen eine Resektion ausgesprochen werden. 96 Patient*innen wurde eine Resektion empfohlen, 106 waren nicht geeignet für einen epilepsiechirurgischen Eingriff. In 127 Fällen war für eine endgültige Empfehlung bereits die Diagnostik mit OF-VEM in Zusammenschau mit Neuropsychologie und Bildgebung aussagekräftig genug. Bei 22 Patient*innen konnte eine abschließende Empfehlung nach sem-VEM und bei 53 nach in-VEM gegeben werden (Abbildung 1).

Variablen, die nach letztem VEM jedweder Invasivität unabhängig mit einer Resektionsempfehlung assoziiert waren, umfassten die Gesamtanzahl antiepileptischer Medikamente seit Erstdiagnose (OR 0,861; 95% KI 0,767-0,967; p=0,011), fokale bewusst erlebte Anfälle („Aura“) mit mutmaßlichem Ursprung im Temporallappen (OR 2,705; 95% KI 1,154-6,342; p=0,022), das Auftreten fokaler nicht-bewusst erlebter Anfälle (OR 5,438; 95%KI 1,116-5,407; p=0,019) und unilaterale MRT-Pathologien im Vergleich zu unauffälligen cMRT-Befunden (OR 5,438; 95% KI 2,440-12,123; p<0,001) (Tabelle 2).

Tabelle 1 Neuroradiologische Befunde

Pathologie	Patient*innen n = 352
Keine epileptogene Pathologie, n	144 (40,9%)
<i>Normales MRT, n</i>	113 (32,1%)
<i>Neurochirurgische Narbe¹, n</i>	23 (6,5%)
<i>Neokortikale Atrophie, n</i>	8 (2,3%)
Hippokampuspathologie, n	78 (22,1%)
<i>Sklerose, n</i>	56 (15,9%)
<i>Inhomogene Signalintensität, n</i>	16 (4,5%)
<i>Atrophie, n</i>	6 (1,7%)
Duale Pathologie ² , n	7 (2,0%)
Kortikale Malformation, n	44 (12,6%)
<i>Fokale kortikale Dysplasie, n</i>	27 (7,7%)
<i>Heterotopie, n</i>	9 (2,6%)
<i>Polymikrogyrie, n</i>	6 (1,7%)
<i>Komplexe kortikale Malformation, n</i>	2 (0,6%)
Vaskuläre Malformation, n	7 (2,0%)
Erworbene Läsion, n	50 (14,2%)
<i>Niedriggradiger Hirntumor, n</i>	30 (8,5%)
<i>Vaskulär, n</i>	12 (3,4%)
<i>Traumatisch, n</i>	5 (1,4%)
<i>Diffuse Narbe, n</i>	2 (0,6%)
<i>Postinfektiös, n</i>	1 (0,3%)
Zystische Läsion, n	3 (0,9%)
Läsion unklarer Herkunft, n	19 (5,4%)

n, Anzahl; MRT, Magnetresonanztomographie

¹ 11 Patient*innen waren epilepsiechirurgisch voroperiert, ohne dass MRT-morphologisch aktuell eine epileptogene Läsion gesehen werden konnte.

² Alle Patient*innen hatten eine Hippokampussklerose, fünf zusätzlich eine fokale kortikale Dysplasie, ein Patient zusätzlich eine Heterotopie und ein Patient zusätzlich eine Läsion unklarer Herkunft.

Quelle: Nach Tabelle 1^[24].

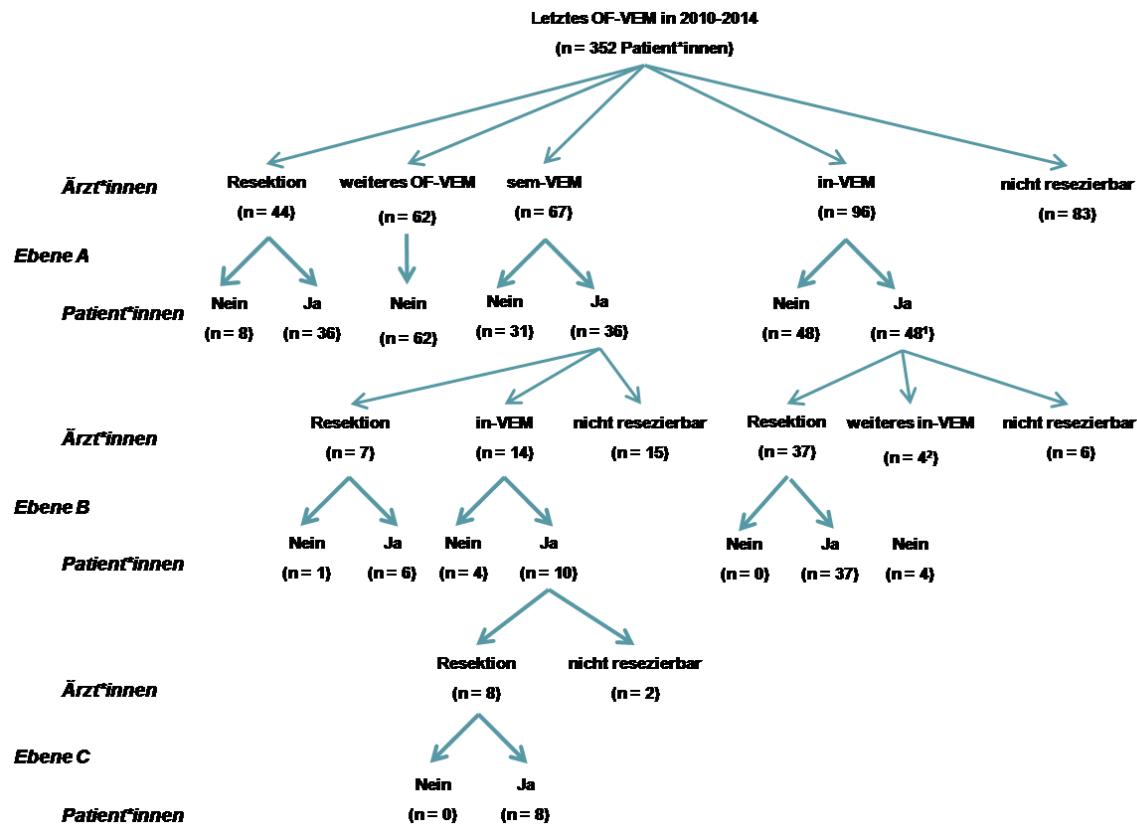


Abbildung 1 Entscheidungswege aller Patient*innen, die am EZBB in den Jahren 2010-2014 mindestens ein OF-VEM zur prächirurgischen Diagnostik durchliefen. Auf Ebene A bis C sind die einzelnen Empfehlungen der behandelnden Ärzt*innen und die nachfolgenden Entscheidungen der Patient*innen aufgeführt

n, Anzahl; OF-VEM, Monitoring mit Oberflächenelektroden; sem-VEM, semiinvasives Monitoring; in-VEM, invasives Monitoring

¹ Ein Patient entschied sich für in-VEM (Ebene A), verstarb jedoch vor Durchführung der geplanten Untersuchung, sodass er auf Ebene B nicht mehr aufgeführt wird.

²Vier Patient*innen, die ein in-VEM (Ebene A) durchliefen, wurde eine Wiederholung empfohlen, alle lehnten diese jedoch ab (Ebene B).

Quelle: Nach Abbildung 1^[24].

Tabelle 2 Ärztliche Empfehlung für eine Resektion vs. Inoperabilität nach abgeschlossener Diagnostik

Variablen	Resektion empfohlen (n = 96)	Resektion nicht möglich (n = 105) ¹	OR; 95% KI; p-Wert
Männliches Geschlecht, n	52 (54,2%)	53 (50,5%)	1,943; 0,965-3,914; p=0,063
Alter bei VEM, a (M ± SD)	35,0 ± 12,7	31,8 ± 15,3	0,989; 0,962-1,016; p=0,442
Alter bei Erstmanifestation, a (M ± SD)	15,2 ± 10,8	12,5 ± 9,8	1,005; 0,969-1,043; p=0,772
Anzahl der Antiepileptika seit Erkrankungsbeginn, n (M ± SD)	5,6 ± 2,5	6,9 ± 3,7	0,861; 0,767-0,967; p=0,011
Depression, aktuell oder in der Vorgeschichte, n	16 (16,7%)	16 (15,2%)	2,266; 0,998-5,147; p=0,051
Intelligenzminderung, n	4 (4,2%)	24 (22,9%)	0,395; 0,108-1,440; p=0,159
Fokale bewusst erlebte Anfälle			
keine, n	29 (30,2%)	51 (48,6%)	1,000 (Bezugswert)
temporal, n	37 (38,5%)	20 (19,0%)	2,705; 1,154-6,342; p=0,022
extratemporal, n	30 (31,3%)	34 (32,4%)	1,408; 0,639-3,101; p=0,396
Fokale nicht-bewusst erlebte Anfälle, n	80 (83,3%)	62 (59,0%)	2,511; 1,116-5,407; p=0,019
Tonisch-klonische Anfälle, n	52 (54,2%)	59 (56,2%)	1,042; 0,523-2,079; p=0,906
Klinische Lateralisationszeichen, n	58 (60,4%)	63 (60,0%)	0,994; 0,484-2,042; p=0,986
Neuroradiologisch epileptogene Pathologie			
keine, n	13 (13,5%)	46 (43,8%)	1,000 (Bezugswert)
unilateral, n	75 (78,1%)	42 (40,0%)	5,438; 2,440-12,123; p=0,000
bilateral, n	8 (8,4%)	17 (16,2%)	1,284; 0,404-4,087; p=0,672

n, Anzahl; a, Jahre; OR, Odds Ratio; KI, Konfidenzintervall; M, Mittelwert; SD, Standardabweichung; n.s., nicht signifikant

¹ bei einem Patienten waren die Daten unvollständig, die Daten wurden in der multivariaten Datenanalyse nicht berücksichtigt.

Quelle: Nach Tabelle 3^[24].

3.3. Prädiktoren für die Ablehnung ärztlicher Empfehlungen seitens der Patient*innen

Bei 120 Patient*innen war die Anzahl der im OF-VEM aufgezeichneten Anfälle nicht ausreichend, um eine Empfehlung bezüglich Resektion oder invasiver Diagnostik auszusprechen. Stattdessen wurde die Wiederholung des OF-VEM mit einem Abstand von einigen Wochen empfohlen. 62 Patient*innen (50,8%) entschieden sich im Beobachtungszeitraum jedoch gegen diese erneute Diagnostik (Abbildung 1, Ebene A). Die Gesamtzahl antiepileptischer Medikamente seit Erstdiagnose (OR 0,818; 95% KI 0,703-0,951; $p=0,009$) war hierfür ein unabhängiger Prädiktor.

Nach abgeschlossener Diagnostik mit OF-VEM konnten bei 67 Patient*innen die aufgezeichneten epileptischen Anfälle trotz hochgradigem Verdacht auf eine Temporallappenepilepsie nicht eindeutig einer Seite zugeordnet werden. In diesen Fällen wurde ein sem-VEM mit beidseitigen Foramen ovale- und in der Regel zusätzlichen Peg-Elektroden empfohlen. 31 Patient*innen (46,2%) entschieden sich gegen die empfohlene Diagnostik. Von den übrigen 36 Patient*innen konnten durch sem-VEM 15 als nicht geeignet für eine Resektion identifiziert werden (Abbildung 1, Ebene B), bei den meisten Patient*innen basierte diese Entscheidung auf dem Nachweis bilateraler Anfallsursprünge (Tabelle 3). Das Alter beim letzten OF-VEM war ein positiver Prädiktor für die Ablehnung semi-invasiver Video-EEG-Diagnostik (OR 1.046; 95% KI 1.004-1.090; $p=0,031$).

Tabelle 3 Gründe für den Ausschluss einer Resektion nach letztem Video-EEG-Monitoring

Gründe für Ausschluss	Nach OF-VEM n = 83	Nach sem-VEM n = 15	Nach in-VEM n = 8	Alle n = 106
Bilateraler Anfallsursprung, n	36 (43,4%)	11 (73,3%)	1 (12,5%)	48 (45,4%)
Keine Indikation für Resektion, n	23 (27,7%)	1 (6,7%)	-	24(22,6%)
<i>Weiterhin unklare Epilepsie-Ätiologie nach VEM</i>	16	-	-	
<i>Kontralateraler Anfallsursprung bei Zustand nach TLR</i>	3	1	-	
<i>Genetische generalisierte Epilepsie</i>	3	-	-	
<i>Nur psychogene nicht epileptische Anfälle im VEM, ansonsten anfallsfrei</i>	1	-	-	
Überlappung mit eloquentem Kortex, n	9 (10,8%)	-	7 (87,5%)	16 (15,1%)
Niedrige Anfallsrate nach VEM, n	9 (10,8%)	1 (6,7%)	-	10 (9,4%)
Sonstige Faktoren, die Diagnostik- und Therapieerfolg erschweren, n	6 (7,2%)	2 (13,3%)	-	8 (7,5%)

OF-VEM, Video-EEG-Monitoring mit Oberflächenelektroden; sem-VEM, semiinvasives Video-EEG-Monitoring; in-VEM, invasives Video-EEG-Monitoring; n, Anzahl; TLR, Temporallappenresektion.

¹ Vier Patient*innen zeigten im OF-VEM unkontrollierbare Handlungen während oder nach den Anfällen, sodass die Komplikationsgefahr bei sem- oder in-VEM als zu hoch eingeschätzt wurde; bei drei Patient*innen war der Anfallsfokus neurochirurgisch nicht zugänglich; ein Patient wurde aufgrund von Komorbiditäten für neurochirurgisch nicht operationsfähig erachtet.

Quelle: Nach Tabelle 2^[24].

Während 96 Patient*innen nach Auswertung der Ergebnisse des OF-VEM die Empfehlung zur weiterführenden Diagnostik mittels in-VEM gegeben wurde, erhielten 14 Patient*innen dieselbe Empfehlung erst nach Abschluss eines sem-VEM (Abbildung 1, Ebenen A und B). Mit dem Ziel, die epileptogene Zone zu identifizieren und diese von eloquentem Kortex abzugrenzen, wurde die zumeist einseitige Implantation subduraler Elektroden (n=94) empfohlen. In 16 Fällen wurde die Implantation von Tiefenelektroden empfohlen, entweder in Kombination mit einseitigen subduralen Elektroden (n=7) oder ausschließlich (n=9). In elf von 16 Fällen konnte durch die Implantation beidseitiger Tiefenelektroden die Lateralisierung des Anfallsfokus gesichert werden. Zweiundfünfzig der 110 Patient*innen (47,2%) entschieden sich gegen die invasive Diagnostik (40/95 mit einseitigen Subduralelektroden (43,2%), 5/7 mit zusätzlichen Tiefenelektroden (66,7%), 7/9 mit ausschließlichen Tiefenelektroden (77,8%). Ein Patient starb nach seiner Zustimmung zum in-VEM, aber vor dessen Durchführung, wahrscheinlich im Rahmen eines SUDEP (engl. für *sudden unexpected death in epilepsy*, plötzlicher unerwarteter Tod bei Epilepsie). Der Großteil der 57 Patient*innen mit in-VEM (n=45, 78,9%) konnte anschließend einer neurochirurgischen Therapie zugeführt werden. Bei sieben Patient*innen wurde hingegen eine Überlappung des Anfallsursprungs mit eloquentem Kortex gezeigt, bei einem Patienten erwiesen sich die Anfälle als bilateral (Tabelle 3). Vier Patient*innen hatten trotz dreiwöchigem Beobachtungszeitraum im Video-EEG keine Anfälle, sodass die Wiederholung der Diagnostik empfohlen werden musste; dies wurde in allen Fällen abgelehnt. Variablen, welche mit einer Ablehnung des in-VEM seitens der Patient*innen oder ihrer gesetzlichen Betreuer*innen assoziiert waren, umfassten eine Intelligenzminderung mit $IQ < 70$ (OR 4,721, 95% KI 1,047-21,284, $p=0,043$), fokale bewusst erlebte Anfälle („Aura“ mit mutmaßlichem Ursprung außerhalb des Temporallappens versus keine Anfälle dieses Typs (OR 0,338, 95% KI 0,124-0,923, $p=0,034$) sowie uni- oder bilaterale MRT-Pathologien im Vergleich zu einem unauffälligen cMRT (OR 0,248, 95% KI 0,100-0,614, $p=0,003$ und 0,149, 95% KI 0,027-0,829, $p=0,03$) (Tabelle 4). Somit führt ein $IQ < 70$ häufiger zu einer Ablehnung, fokale bewusst erlebte Anfälle („Aura“) mit extra-temporalem Ursprung sowie eine vermeintlich epileptogene, uni- oder bilaterale MRT-Pathologie häufiger zur Umsetzung der Empfehlung eines in-VEM.

Tabelle 4 Patientenentscheidung gegen vs. für in-VEM nach letztem OF- oder sem-VEM

Variablen	Entscheidung gegen in-VEM (n = 52)	Entscheidung für in-VEM (n = 58)	OR; 95% KI; p-Wert
Männliches Geschlecht, n	29 (55,8%)	31 (53,4%)	1,176; 0,488-2,834; p=0,718
Alter bei VEM, a (M ± SD)	31,7 ± 13,4	31,7 ± 11,1	0,983; 0,940-1,027; p=0,439
Alter bei Erstmanifestation, a (M ± SD)	14,8 ± 10,5	14,4 ± 9,6	1,020; 0,977-1,063; p=0,369
Anzahl der Antiepileptika seit Erkrankungsbeginn, n (M ± SD)	6,4 ± 3,3	5,6 ± 2,4	1,047; 0,887-1,236; p=0,586
Depression, aktuell oder in der Vorgeschichte, n	12(23,1%)	12 (20,7%)	1,067; 0,329-3,462; p=0,915
Intelligenzminderung, n	9 (17,3%)	3 (5,2%)	4,721; 1,047-21,284; p=0,043
Fokale bewusst erlebte Anfälle			
keine, n	27 (51,9%)	21 (36,2%)	1,000 (Bezugswert)
temporal, n	15 (28,8%)	13 (22,4%)	1,311; 0,472-3,640; p=0,603
extratemporal, n	10 (19,2%)	24 (41,4%)	0,338; 0,124-0,923; p=0,034
Fokale nicht-bewusst erlebte Anfälle, n	32 (61,5%)	39 (67,2%)	0,747; 0,296-1,887; p=0,538
Tonisch-klonische Anfälle, n	28 (53,8%)	32 (55,2%)	0,635; 0,268-1,507; p=0,303
Klinische Lateralisationszeichen, n	28 (53,8%)	39 (67,2%)	0,750; 0,286-1,970; p=0,560
Neuroradiologisch epileptogene Pathologie			
keine, n	27 (51,9%)	14 (24,1%)	1,000 (Bezugswert)
unilateral, n	22 (42,3%)	38 (65,5%)	0,248; 0,100-0,614; p=0,003
bilateral, n	3 (5,8%)	6 (10,3%)	0,149; 0,027-0,829; p=0,030

OF-VEM, Video-EEG-Monitoring mit Oberflächenelektroden; sem-VEM, semiinvasives Video-EEG-Monitoring; in-VEM, invasives Video-EEG-Monitoring; n, Anzahl; a, Jahre; OR, Odds Ratio; KI, Konfidenzintervall; M, Mittelwert; a, Jahre; SD, Standardabweichung; n.s., nicht signifikant
Quelle: Nach Tabelle 4^[24].

3.4. Anfallsprognose zwölf Monate nach Resektion bzw. letztem VEM

Im Beobachtungszeitraum von 2010-2014 konnten 96 Patient*innen (27,3%) als geeignete Kandidat*innen für eine Resektion des vermeintlichen epileptogenen Fokus identifiziert werden. Von diesen stimmten 87 (90,6%; 24,7% von allen Patient*innen) dem chirurgischen Eingriff zu. Durch die regelhafte stationäre Kontrolluntersuchung der Patient*innen zwölf Monate nach epilepsiechirurgischem Eingriff konnte in 81 Fällen (93,1%) die Anfallsprognose entsprechend der Engel-Klassifikation^[23] erhoben und dokumentiert werden.

Einhundertsechs Patient*innen (30,1%) waren in Zusammenschau der Befunde nicht für einen epilepsiechirurgischen Eingriff geeignet (Tabelle 2), 158 (44,9%) lehnten entweder die Resektion oder weitere Video-EEG-Untersuchungen ab. Für beide Gruppen wurde ebenfalls versucht, die Anfallsprognose zwölf Monate nach letztem VEM zu ermitteln. Bei den Patient*innen mit nicht resezierbarem epileptogenen Fokus gelang dies in 83 Fällen (78,3%), bei jenen, die keine weitere Diagnostik bzw. keine Resektion wünschten, in 124 Fällen (78,5%). Ein Patient verstarb, wie bereits zuvor beschrieben, vor dem bereits geplanten in-VEM.

Abschließend konnte für insgesamt 288 Patient*innen die Anfallsfrequenz zwölf Monate nach Resektion oder Diagnostikende ermittelt werden. Siebenundfünfzig von 81 Patient*innen (70,4%) hatten nach Resektion des epileptogenen Fokus keine hindernden Anfälle mehr (Klasse I entsprechend der Engel Klassifikation). Die Rate an Anfallsfreiheit nach einem Jahr war in der Resektionsgruppe signifikant höher, verglichen mit allen Patient*innen ohne Resektion, für die eine entsprechende Angabe zur Anfallsfrequenz verfügbar war (n=207). In dieser Gruppe erreichten lediglich 27 Patient*innen durch die alleinige medikamentöse Therapie Engel Klasse I (13%, $p < 0,001$). Hierbei fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patient*innen, welche eine Resektion oder weiterführende Diagnostik abgelehnt hatten (18/124, 14,5%), und jenen, welche nach abgeschlossener Diagnostik als ungeeignet für eine Resektion des Anfallsfokus identifiziert worden waren (9/83, 10,8%) (Abbildung 2).

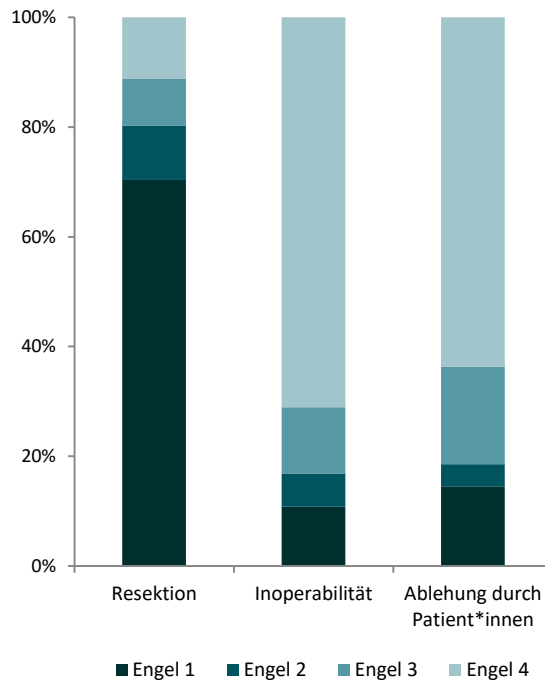


Abbildung 2 Anfallsprognose entsprechend der Engelklassifikation ein Jahr nach Resektion beziehungsweise bei Patient*innen ohne Resektion, ein Jahr nach letztem Video-EEG-Monitoring. Quelle: Nach Abbildung 2^[24].

4. Diskussion

Die vorliegende retrospektive Arbeit zu Entscheidungswegen in der prächirurgischen Diagnostik bei pharmakoresistenter fokaler Epilepsie hatte das Ziel, sowohl die Empfehlungen seitens des behandelnden multiprofessionellen Teams als auch die Entscheidungen der Patient*innen bzw. ihrer gesetzlichen Vertreter*innen zu analysieren. Hierfür identifizierten wir klinische Variablen, welche mit der ärztlichen Empfehlung zur Resektion oder mit einer Ablehnung der empfohlenen Resektion oder weiterer Video-EEG-Monitoring-Untersuchungen seitens der Patient*innen unabhängig assoziiert waren. Abschließend verglichen wir die Rate an Anfallsfreiheit zwölf Monate nach Resektion bzw. nach letztem VEM.

4.1. Empfehlung zur Resektion

Die Empfehlung zur Resektion nach abgeschlossener prächirurgischer Diagnostik war mit einer niedrigen Anzahl bisher eingesetzter antiepileptischer Medikamente, mit fokalen bewusst erlebten Anfällen ohne motorische Zeichen („Auren“), welche ihrer Semiologie nach im Temporallappen generiert werden, mit fokalen nicht-bewusst erlebten Anfällen und mit dem Nachweis einer unilateralen MRT-Pathologie assoziiert. Sowohl Anfälle mit

Ursprung im Temporallappen als auch unilaterale MRT-Pathologien waren bereits zuvor als positive Prädiktoren für eine Eignung für einen epilepsiechirurgischen Eingriff beschrieben worden^[20, 25]. Insbesondere für unilaterale temporale Pathologien konnte in mehreren früheren Studien eine hohe Rate postoperativer Anfallsfreiheit gezeigt werden^[9, 26], während eine Resektion bei unauffälligem MRT-Befund sowohl temporal als auch extra-temporal mit einer niedrigeren Rate an Anfallsfreiheit assoziiert war^[26-28]. Sicherlich spiegelt sich das Wissen um die höhere Wahrscheinlichkeit für eine Anfallsreduktion nach Resektion bei MRT-positiven Epilepsien auch in der Empfehlungspraxis seitens der behandelnden Ärzt*innen wider.

Eine geringe Anzahl an im gesamten Krankheitsverlauf eingenommenen Antiepileptika als Prädiktor für eine ärztliche Empfehlung zur Resektion kann ein Hinweis dafür sein, dass dies eher weniger komplexe Fälle mit niedrigerer Schwelle zur Operationsempfehlung sind. Hingegen ist denkbar, dass das Vorliegen prognostisch ungünstiger Faktoren seitens der ambulant behandelnden Ärzt*innen zu mehr Zurückhaltung in der Zuweisung von Patient*innen führt. Damit verbunden wäre, wie bereits in anderen Arbeiten diskutiert, ein vermehrter Einsatz antiepileptischer Medikamente, bevor besagte Patient*innen schließlich epilepsiechirurgisch vorstellig werden^[29].

4.2. Entscheidungen seitens der Patient*innen

Nach jedem stationären Aufenthalt mit VEM wurde seitens der behandelnden Ärzt*innen eine Empfehlung zum weiteren diagnostischen oder therapeutischen Prozedere ausgesprochen. Patient*innen, die der Empfehlung nicht nachkommen, sei es hinsichtlich weiterer VEM unterschiedlicher Invasivität oder hinsichtlich einer Resektion des epileptogenen Fokus, stellen eine wenig zufriedenstellende Gruppe im Rahmen prächirurgischer Diagnostik dar.

In unserer Studie konnte bei 120 von 352 Patient*innen nach initialem OF-VEM keine abschließende Aussage getroffen werden, größtenteils aufgrund fehlender Anfälle im Beobachtungszeitraum, sodass weitere OF-VEM notwendig waren. Die Hälfte der Patient*innen entschied sich im Verlauf jedoch gegen weitere Diagnostik mit OF-VEM. Interessanterweise war eine niedrige Anzahl eingenommener antiepileptischer Medikamente seit Beginn der Erkrankung ein positiver Prädiktor für die Ablehnung, während, wie oben beschrieben, diese Variable die Wahrscheinlichkeit erhöht, eine Resektionsempfehlung seitens der Behandelnden zu erhalten. Eine niedrige Anzahl von

antiepileptischen Medikamenten seit Erstdiagnose könnte Hinweis für eine tolerable Anfallsanzahl und -schwere sowie für moderate bis fehlende unerwünschte Arzneimittelwirkungen sein. Dies lässt eine niedrigere „burden of disease“ als bei jenen Patient*innen mit hoher Zahl bereits eingenommener Antiepileptika vermuten. Zudem haben diese Patient*innen wahrscheinlich die Hoffnung, dass andere, bisher bei Ihnen noch nicht eingesetzte Antiepileptika zu Anfallsfreiheit führen. Dieser Hoffnung auf Anfallskontrolle durch die alleinige medikamentöse Therapie^[30] stehen jedoch Studien gegenüber, welche bei pharmakoresistenter Epilepsie insgesamt schlechte dauerhafte Behandlungserfolge trotz vielfacher Medikamentenwechsel oder Kombinationstherapien belegen^[8, 31].

Sicherlich kann man angesichts einer Ablehnungsquote von 50% bereits auf dieser nicht-invasiven diagnostischen Stufe die Frage stellen, inwieweit iktale Video-EEG-Aufnahmen in jedem Fall zur chirurgischen Indikationsstellung erforderlich sind. Tatsächlich konnte eine 2017 veröffentlichte prospektive Studie bei Patient*innen mit unilateraler Hippokampussklerose und entsprechender Anfallssemiologie gleiche Behandlungserfolge nach Resektion dokumentieren, unabhängig davon, ob die Patient*innen im Vorfeld ein mehrtägiges Video-EEG-Monitoring erhielten oder lediglich wiederholte ambulante EEGs von bis zu vier Stunden Länge^[32]. Ähnliche Beobachtungen wurden kürzlich in einer deutlich kleineren Kohorte gezeigt, ohne jedoch signifikante Unterschiede nachweisen zu können^[33]. Allerdings ist in den vergangenen 30 Jahren in den großen europäischen Epilepsie-Zentren der Anteil an chirurgischen Eingriffen bei klassischer Temporallappenepilepsie mit MRT-morphologisch nachweisbarer Hippokampussklerose zurückgegangen, während extra-temporale Resektionen deutlich zunahmten. Während die Temporallappenresektion 1990 noch 39% der Eingriffe ausmachte, waren es 2010 nur noch 20%^[34], wobei in der aktuellen Studie nur 16% der Patient*innen eine Hippokampussklerose aufwiesen. Somit wird auch zukünftig in der Regel kaum auf ein VEM im Rahmen der prächirurgischen Diagnostik verzichtet werden können.

In unserem Epilepsie-Zentrum werden beidseitige Foramen ovale-Elektroden bei mesialer Temporallappenepilepsie eingesetzt, wenn vorherige OF-VEM keine Lateralisierung zuließen^[35]. Patient*innen mit temporaler MRT-Pathologie zeigten in einer früheren Studie hierbei eine höhere Wahrscheinlichkeit für aussagekräftige Ergebnisse und scheinen somit besonders geeignet zu sein^[27]. Die Hälfte der Patient*innen entschied

sich in unserer Studie gegen das empfohlene sem-VEM. Die Ablehnung war statistisch signifikant mit höherem Alter der Patient*innen zum Zeitpunkt des letzten OF-VEM assoziiert. Gründe hierfür sind unklar, denkbar wäre jedoch eine zunehmende generelle Zurückhaltung gegenüber invasiven Prozeduren im Rahmen der Epilepsiediagnostik mit steigendem Lebensalter.

In dieser Arbeit haben wir gezeigt, dass fast 20% der Patient*innen mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie trotz abgeschlossener Diagnostik mit OF- oder Foramen ovale/Peg-Elektroden und eindeutiger Empfehlung zur Resektion diese dann ablehnten. Vermutlich aufgrund der geringen Fallzahl konnten hier keine Prädiktoren festgestellt werden. Studien der Epilepsie-Zentren Bethel und Bonn zu Entwicklungen in der Epilepsiechirurgie im Zeitraum der späten 1980er bis in die 2010er Jahre zeigten unter anderem, dass der Anteil der Patient*innen, welche die Resektion im Verlauf trotz eindeutiger Empfehlung ablehnten, von ca. 1-5% zu Beginn bis 20% zum Ende des Untersuchungszeitraums stetig zunahm^[17-19]. In der Studie aus Bethel wurde die zunehmende Länge der schriftlichen Einwilligungserklärung als Hinweis für eine ausführlichere Aufklärung über operative Risiken als eine mögliche Ursache für die vermehrte Ablehnung diskutiert^[18]. Gerade bei sinkendem Anteil prognostisch günstiger Temporallappenresektionen bei nachgewiesener Hippokampussklerose ist der Einfluss der ärztlichen Aufklärung somit nicht zu unterschätzen. Weiterhin könnte auch die teilweise bessere Verträglichkeit neuerer antiepileptischer Medikamente zu den steigenden Ablehnungsraten resektiver Epilepsiechirurgie der vergangenen Jahrzehnte geführt haben. Bei Patient*innen mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie ist hier beispielsweise der in den 2000er Jahren zunehmende Einsatz von Lamotrigin zu nennen^[36]. Weniger invasive chirurgische Interventionsmöglichkeiten, wie die Laserablation, waren zum Zeitpunkt unserer Studie in Deutschland nicht verfügbar, könnten aber zukünftig dazu beitragen, dass mehr Patient*innen der Empfehlung zu einer chirurgischen – in diesem Fall minimal-invasiven – Therapie der Epilepsie zustimmen. In unserem Zentrum benötigten 110 Patient*innen (31%) im Beobachtungszeitraum ein invasives Video-EEG-Monitoring mit subduralen oder Tiefenelektroden, was Ergebnissen einer früheren europaweiten Studie zu Entwicklungen in der Epilepsiechirurgie entspricht (29%)^[34]. Von den 110 Patient*innen lehnte fast die Hälfte diese Diagnostik ab, was im Vergleich zu anderen Studien zwar keine ungewöhnlich hohe Ablehnungsrate darstellt^[20], in einigen jedoch mit ca. 30% auch deutlich niedriger beschrieben werden konnte^[17, 21, 22]. In unserer Studie zeigte sich eine signifikante Assoziation der Ablehnung empfohlener

in-VEM mit einem unauffälligen MRT-Befund, einer Intelligenzminderung sowie dem Fehlen fokaler nicht-bewusst erlebter Anfälle ohne motorische Zeichen („Aura“). Wie bereits diskutiert, ist die Wahrscheinlichkeit für Anfallsfreiheit nach Resektion bei Patient*innen mit nachgewiesener epileptogener MRT-Pathologie höher als bei jenen ohne entsprechende Veränderungen. Zusätzlich haben wir gezeigt, dass zumindest eine unilaterale MRT-Pathologie mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine Resektionsempfehlung assoziiert ist. Die geringere Wahrscheinlichkeit von Anfallsfreiheit bei MRT-negativen Epilepsien muss natürlich Teil des Beratungsgesprächs zu einer empfohlenen invasiven Video-EEG-Diagnostik sein. Denkbar ist, dass dies auf Seiten der Patient*innen zu einer höheren Skepsis gegenüber empfohlener invasiver Diagnostik und somit höheren Raten an Ablehnung eben solcher führt.

Bei Patient*innen mit Intelligenzminderung trifft die Entscheidung über die Resektion oder vorherige invasive Diagnostik der/die gesetzliche Vertreter*in, in vielen Fällen sind dies die Eltern. Ob gesetzliche Vertreter*innen von Patient*innen mit Intelligenzminderung insgesamt skeptischer gegenüber der Epilepsiechirurgie sind, kann aktuell allerdings nur gemutmaßt werden. Während die Akzeptanz gegenüber epilepsiechirurgischen Eingriffen von Eltern mit Kindern mit Epilepsie bereits in der Vergangenheit untersucht wurde^[37] fehlen vergleichbare Studien für die gesetzlichen Vertreter *innen von Patient*innen mit IQ<70.

4.3. Anfallsprognose nach zwölf Monaten

Übereinstimmend mit den meisten Studien zur Anfallsprognose nach epilepsiechirurgischem Eingriff erreichten 70% unserer Patient*innen nach einem Jahr Anfallsfreiheit. Zusätzlich untersuchten wir die Anfallsprognose für Patient*innen, welche nicht reseziert wurden. Hier sahen wir ähnlich niedrige Raten für Anfallsfreiheit sowohl bei denen, die nach abgeschlossener Diagnostik als ungeeignet für einen resektiven Eingriff identifiziert wurden, als auch bei jenen, die eine weitere VEM-Diagnostik oder eine Resektion im Verlauf abgelehnt hatten (11 bzw.15%). Ähnliche Ergebnisse unter rein konservativer Therapie zeigten bereits frühere Studien aus Kanada und Israel mit 8% Anfallsfreiheit nach einem Jahr^[10] und 17% nach vier Jahren^[38]. Über diese deutlich schlechtere Prognose bezüglich Anfallsfreiheit müssen Patient*innen, die sich gegen die Fortsetzung prächirurgischer Diagnostik oder gar gegen eine Resektion entscheiden, durch die behandelnden Ärzt*innen aufgeklärt werden.

4.4. Limitationen

Eine Limitation der vorliegenden Arbeit ist ihr monozentrisches Studiendesign. Verschiedene demographische und klinische Daten der Studienpopulation sowie die Häufigkeit der angewandten diagnostischen Verfahren ähnelten jedoch denen von Studien aus anderen Zentren. Gleiches gilt für die Daten zu Resektionsraten oder postoperativer Anfallsprognose. Dies erlaubt zumindest in gewissem Umfang die Verallgemeinerung der gewonnenen Erkenntnisse.

Eine weitere Limitation liegt im retrospektiven Studiendesign. Hierdurch konnten möglicherweise relevante klinische Variablen, wie die genaue Anfallsfrequenz einzelner Anfallstypen, Gründe für den Wechsel der Antiepileptika oder Details zu weiteren psychiatrischen Komorbiditäten jenseits der Depression nicht ausreichend erfasst werden. Auch ein Blick auf die jeweilige sozioökonomische Situation und das soziale Netzwerk der Patient*innen war so nicht möglich. Weiterhin konnten die Patient*innen retrospektiv nicht zu Motivation bzw. Gründen für ablehnende Entscheidungen, sei es hinsichtlich weiterführender Diagnostik oder einer Resektion, befragt werden. Insbesondere aufgrund der in den vergangenen Jahren zunehmenden Zahl an Patient*innen, die die Diagnostik nicht abschließen oder eine Resektion final ablehnen, ist hier weitere Forschung notwendig. Prospektive, bestenfalls multizentrische Studien unter Verwendung von Fragebögen oder persönlichen Interviews^[39], wären hier optimal.

4.5. Fazit und klinische Implikationen

Epilepsiechirurgie stellt eine effektive Therapiemöglichkeit für Patient*innen mit therapierefraktärer fokaler Epilepsie dar. Die ökonomischen Kosten der Diagnostik sind hoch, und der zeitliche Aufwand kann sowohl für Patient*innen als auch die behandelnden Ärzt*innen immens sein. Daher wäre es hilfreich, bereits prästationär Patient*innen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für einen erfolgreichen Abschluss der Diagnostik zu identifizieren. In Übereinstimmung mit vorherigen Studien konnten wir zeigen, dass unter anderem der Bildgebung mittels MRT hierbei weiterhin eine hohe prognostische Bedeutung zukommt.

Unbefriedigend sind die in den vergangenen Jahren steigenden Raten jener Patient*innen, die die begonnene Diagnostik mit VEM nicht zu Ende führen und weitere notwendige VEM oder eine Resektionsempfehlung ablehnen. In unserer Studie wurde jede fünfte Resektionsempfehlung trotz hoher Aussicht auf postoperative Anfallsfreiheit abgelehnt, jede*r zweite Patient*in setzte die Diagnostik nach Empfehlung zu VEM mit

Oberflächen- oder intrakraniellen Elektroden nicht fort. Dies trägt sicherlich zu der allgemein beschriebenen Diskrepanz zwischen niedrigen Resektionszahlen auf der einen Seite und theoretisch geeigneten Patient*innen auf der anderen Seite bei. Die Identifikation von Variablen, die mit einer Ablehnung diagnostischer und therapeutischer Empfehlungen verbunden sind, kann helfen, diejenigen Patient*innen zu ermitteln, die hierfür ein höheres „Risiko“ haben. Diese Patient*innen sollten bereits vorab frühzeitig und gründlich über Chancen, realistische Risiken und den Ablauf sowohl der prächirurgischen Diagnostik als auch der Resektion aufgeklärt werden.

5. Literaturverzeichnis

1. 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, Watanabe M, Wiebe S (2014) ILAE official report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 55(4): 475–482. doi: 10.1111/epi.12550
2. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J (2005) Epileptic seizures and epilepsy: Definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 46(4): 470–472. doi: 10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x
3. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon C-S, Dykeman J, Pringsheim T, Lorenzetti DL, Jetté N (2017) Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology* 88(3): 296–303. doi: 10.1212/WNL.0000000000003509
4. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang Y-H, Zuberi SM (2017) ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 58(4): 512–521. doi: 10.1111/epi.13709
5. 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 (2017) Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 58(4): 522–530. doi: 10.1111/epi.13670
6. 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
7. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J (2010) Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 51(6): 1069–1077. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x
8. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P (2018) Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A

- 30-Year Longitudinal Cohort Study. *JAMA Neurol* 75(3): 279–286. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.3949
9. West S, Nolan SJ, Cotton J, Gandhi S, Weston J, Sudan A, Ramirez R, Newton R (2015) Surgery for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*(7): CD010541. doi: 10.1002/14651858.CD010541.pub2
 10. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M (2001) A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 345(5): 311–318. doi: 10.1056/NEJM200108023450501
 11. Tisi J de, Bell GS, Peacock JL, McEvoy AW, Harkness WFJ, Sander JW, Duncan JS (2011) The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: A cohort study. *The Lancet* 378(9800): 1388–1395. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60890-8
 12. Sperling MR, Barshow S, Nei M, Asadi-Pooya AA (2016) A reappraisal of mortality after epilepsy surgery. *Neurology* 86(21): 1938–1944. doi: 10.1212/WNL.0000000000002700
 13. Ryvlin P, Cross JH, Rheims S (2014) Epilepsy surgery in children and adults. *The Lancet Neurology* 13(11): 1114–1126. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70156-5
 14. Rosenow F, Bast T, Czech T, Hans V, Helmstaedter C, Huppertz H-J, Seeck M, Trinka E, Wagner K (2014) Qualitätsleitlinien für prächirurgische Epilepsiediagnostik und operative Epilepsitherapie: 1. Neufassung (Quality guidelines for presurgical epilepsy diagnosis and operative epilepsy therapy: 1st revised version). *Nervenarzt* 85(6): 753–756. doi: 10.1007/s00115-014-4070-2
 15. Jetté N, Sander JW, Keezer MR (2016) Surgical treatment for epilepsy: The potential gap between evidence and practice. *The Lancet Neurology* 15(9): 982–994. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30127-2
 16. Steinbrenner M, Kowski AB, Holtkamp M (2019) Referral to evaluation for epilepsy surgery: Reluctance by epileptologists and patients. *Epilepsia*. doi: 10.1111/epi.14641
 17. Cloppenburg T, May TW, Blümcke I, Fauser S, Grewe P, Hopf JL, Kalbhenn T, Polster T, Schulz R, Woermann FG, Bien CG (2018) Differences in pediatric and adult epilepsy surgery: A comparison at one center from 1990 to 2014. *Epilepsia*. doi: 10.1111/epi.14627
 18. Cloppenburg T, May TW, Blümcke I, Grewe P, Hopf LJ, Kalbhenn T, Pfäfflin M, Polster T, Schulz R, Woermann FG, Bien CG (2016) Trends in epilepsy surgery:

- Stable surgical numbers despite increasing presurgical volumes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 87(12): 1322–1329. doi: 10.1136/jnnp-2016-313831
19. Bien CG, Raabe AL, Schramm J, Becker A, Urbach H, Elger CE (2013) Trends in presurgical evaluation and surgical treatment of epilepsy at one centre from 1988-2009. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84(1): 54–61. doi: 10.1136/jnnp-2011-301763
 20. Fois C, Kovac S, Khalil A, Uzuner GT, Diehl B, Wehner T, Duncan JS, Walker MC (2016) Predictors for being offered epilepsy surgery: 5-year experience of a tertiary referral centre. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 87(2): 209–211. doi: 10.1136/jnnp-2014-310148
 21. Mansouri A, Fallah A, Ibrahim GM, Valiante TA (2013) Predictors of Surgical Candidacy in 414 Epilepsy Patients Admitted to the EMU. *Can J Neurol Sci* 40(3): 372–377. doi: 10.1017/S0317167100014335
 22. Noe K, Sulc V, Wong-Kisiel L, Wirrell E, van Gompel JJ, Wetjen N, Britton J, So E, Cascino GD, Marsh WR, Meyer F, Horinek D, Giannini C, Watson R, Brinkmann BH, Stead M, Worrell GA (2013) Long-term outcomes after nonlesional extratemporal lobe epilepsy surgery. *JAMA Neurol* 70(8): 1003–1008. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.209
 23. Engel JJ, Van Ness P, Rasmussen (1993) Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel J, ed. *Surgical treatment of the epilepsies*, 2nd edn., New York
 24. Davids R, Kowski AB, Meencke H-J, Oltmanns F, Dehnicke C, Schneider UC, Holtkamp M (2021) Surgery in intractable epilepsy-physicians' recommendations and patients' decisions. *Acta Neurol Scand* 143(4): 421–429. doi: 10.1111/ane.13377
 25. Berg AT, Vickrey BG, Langfitt JT, Sperling MR, Walczak TS, Shinnar S, Bazil CW, Pacia SV, Spencer SS (2003) The multicenter study of epilepsy surgery: Recruitment and selection for surgery. *Epilepsia* 44(11): 1425–1433. doi: 10.1046/j.1528-1157.2003.24203.x
 26. Ramey WL, Martirosyan NL, Lieu CM, Hasham HA, Lemole GM, Weinand ME (2013) Current management and surgical outcomes of medically intractable epilepsy. *Clin Neurol Neurosurg* 115(12): 2411–2418. doi: 10.1016/j.clineuro.2013.09.035
 27. Bick SK, Dolatshahi MS, Grannan BL, Cole AJ, Hoch DB, Eskandar EN (2019) Preoperative MRI findings and prediction of diagnostic utility of foramen ovale electrodes. *J Neurosurg* 132(3): 692–699. doi: 10.3171/2018.12.JNS182093
 28. Téllez-Zenteno JF, Hernández Ronquillo L, Moien-Afshari F, Wiebe S (2010) Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: A systematic review and

- meta-analysis. *Epilepsy Res* 89(2-3): 310–318. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2010.02.007
29. Kwan P, Sperling MR (2009) Refractory seizures: Try additional antiepileptic drugs (after two have failed) or go directly to early surgery evaluation? *Epilepsia* 50 Suppl 8: 57–62. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02237.x
 30. Hrazdil C, Roberts JI, Wiebe S, Sauro K, Vautour M, Hanson A, Murphy W, Pillay N, Federico P, Jetté N (2013) Patient perceptions and barriers to epilepsy surgery: Evaluation in a large health region. *Epilepsy Behav* 28(1): 52–65. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.03.013
 31. Schiller Y, Najjar Y (2008) Quantifying the response to antiepileptic drugs: Effect of past treatment history. *Neurology* 70(1): 54–65. doi: 10.1212/01.wnl.0000286959.22040.6e
 32. Alvim MKM, Morita ME, Yasuda CL, Damasceno BP, Lopes TM, Coan AC, Ghizoni E, Tedeschi H, Cendes F (2018) Is inpatient ictal video-electroencephalographic monitoring mandatory in mesial temporal lobe epilepsy with unilateral hippocampal sclerosis? A prospective study. *Epilepsia* 59(2): 410–419. doi: 10.1111/epi.13977
 33. Chicharro A, Marinis A de, Milán A, Mansilla D, Prat A, Velásquez A, González M, Acevedo H, Kanner AM (2020) Presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy: Is an outpatient prolonged ambulatory EEG study sufficient to recommend a surgical resection? *Epilepsy Behav Rep* 14: 100392. doi: 10.1016/j.ebr.2020.100392
 34. Baud MO, Perneger T, Rácz A, Pensel MC, Elger C, Rydenhag B, Malmgren K, Cross JH, McKenna G, Tisdall M, Lamberink HJ, Rheims S, Ryvlin P, Isnard J, Mauguière F, Arzimanoglou A, Akkol S, Deniz K, Ozkara C, Lossius M, Rektor I, Kälviäinen R, Vanhatalo L-M, Dimova P, Minkin K, Staack AM, Steinhoff BJ, Kalina A, Krsek P, Marusic P, Jordan Z, Fabo D, Carrette E, Boon P, Rocka S, Mameniškienė R, Vulliemoz S, Pittau F, Braun KPJ, Seeck M (2018) European trends in epilepsy surgery. *Neurology* 91(2): e96-e106. doi: 10.1212/WNL.0000000000005776
 35. Wieser HG, Elger CE, Stodieck SRG (1985) The ‘foramen ovale electrode’: A new recording method for the preoperative evaluation of patients suffering from mesio-basal temporal lobe epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 61(4): 314–322. doi: 10.1016/0013-4694(85)91098-3
 36. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, Cramp C, Cockerell OC, Cooper PN, Doughty J, Eaton B, Gamble C, Goulding PJ,

- Howell SJL, Hughes A, Jackson M, Jacoby A, Kellett M, Lawson GR, Leach JP, Nicolaidis P, Roberts R, Shackley P, Shen J, Smith DF, Smith PEM, Smith CT, Vanoli A, Williamson PR (2007) The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: An unblinded randomised controlled trial. *The Lancet* 369(9566): 1000–1015. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60460-7
37. Erba G, Messina P, Pupillo E, Beghi E (2013) Acceptance of epilepsy surgery in the pediatric age - what the parents think and what the doctors can do. *Epilepsy Behav* 29(1): 112–120. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.05.039
38. Gonen OM, Gandelman-Marton R, Kipervasser S, Neufeld MY (2015) The prognosis of refractory epilepsy patients rejected from epilepsy surgery. *Acta Neurol Scand* 131(1): 58–62. doi: 10.1111/ane.12311
39. Shih P, Nikpour A, Bleasel A, Herkes G, Mitchell R, Seah R, Mumford V, Braithwaite J, Vagholkar S, Rapport F (2018) Leading up to saying "yes": A qualitative study on the experience of patients with refractory epilepsy regarding presurgical investigation for resective surgery. *Epilepsy & Behavior* 83: 36–43. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.03.028

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Roman Davids, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Entscheidungen im prächirurgischen Video-EEG-Monitoring - Gibt es Prädiktoren für den erfolgreichen Abschluss der Diagnostik?“ / „Decisions during presurgical evaluation with video-EEG-monitoring: Are there predictors for successful completion“ 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 Roman Davids

Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Roman Davids hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation 1: Roman Davids, Alexander Kowski, Hans-Joachim Meencke, Frank Oltmanns, Christoph Dehnicke, Ulf Schneider, Martin Holtkamp “Surgery in intractable epilepsy-physicians' recommendations and patients' decisions.” *Acta Neurologica Scandinavica*,143(4): 421–429, 2021.

Beitrag im Einzelnen: Die einzelnen Fragestellungen und Hypothesen wurden in Zusammenarbeit mit den anderen Koautoren erarbeitet. Einschluss- und Ausschlusskriterien wurden zusammen mit dem Letztautor festgelegt. Im Anschluss wurde durch mich eine ausführliche Literaturrecherche in Hinblick auf den aktuellen Stand der Forschung bezüglich der Fragestellungen vorgenommen. Die Datenbank wurde mit Microsoft Access 2007 selbstständig durch mich erstellt. Die Daten wurden durch mich retrospektiv aus verschiedenen Quellen extrahiert, in die Datenbank eingegeben und verwaltet. Zusammen mit dem Letztautor wurden die statistischen Auswertungsmethoden ausgewählt. Die statistischen Analysen wurden sämtlich durch mich mit SPSS Statistics 23.0 vorgenommen. Aus meiner statistischen Auswertung gingen die Ergebnisse der Ergebnistabellen 1 – 4, der Abbildungen 1 und 2 sowie sämtliche im Text angegebenen Ergebnisse hervor. Alle Tabellen und Abbildungen wurden durch mich konzipiert und erstellt. Die Ergebnisse wurden in Zusammenarbeit mit dem Letztautor diskutiert und in Hinblick auf die Fragestellungen interpretiert. Im Anschluss wurden sämtliche Teile des Manuskripts von mir entworfen und verfasst und in Zusammenarbeit mit dem Letztautor mehrfach überarbeitet. Das Manuskript wurde im Anschluss eingereicht und Änderungsvorschläge aus dem Reviewprozess in Zusammenarbeit mit dem Letztautor diskutiert, sowie das Manuskript entsprechend angepasst.

Datum, Unterschrift Prof. Dr. med. Martin Holtkamp

Unterschrift Roman Davids

Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of KnowledgeSM)

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2019** Selected Editions: SCIE, SSCI

Selected Categories: **"CLINICAL NEUROLOGY"** Selected Category

Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 204 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	LANCET NEUROLOGY	33,050	30.039	0.062420
2	Nature Reviews Neurology	11,029	27.000	0.028770
3	Alzheimers & Dementia	16,289	17.127	0.042180
4	ACTA NEUROPATHOLOGICA	21,908	14.251	0.040740
5	JAMA Neurology	10,471	13.608	0.043110
6	BRAIN	53,282	11.337	0.067050
7	NEURO-ONCOLOGY	12,950	10.247	0.029050
8	SLEEP MEDICINE REVIEWS	8,077	9.613	0.013000
9	ANNALS OF NEUROLOGY	37,304	9.037	0.044120
10	NEUROLOGY	90,213	8.770	0.103530
11	MOVEMENT DISORDERS	27,638	8.679	0.031140
12	JOURNAL OF NEUROLOGY NEUROSURGERY AND PSYCHIATRY	30,621	8.234	0.028510
13	Neurology-Neuroimmunology & Neuroinflammation	2,232	7.724	0.008400
14	NEUROPATHOLOGY AND APPLIED NEUROBIOLOGY	3,992	7.500	0.005960
15	Journal of Stroke	1,247	7.470	0.004240
16	STROKE	66,466	7.190	0.078010
17	Brain Stimulation	6,537	6.565	0.015580
18	NEUROSCIENTIST	5,188	6.500	0.007220
19	Alzheimers Research & Therapy	3,876	6.116	0.011650
20	EPILEPSIA	26,560	6.040	0.029790

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
21	Neurotherapeutics	4,998	6.035	0.009520
22	Translational Stroke Research	2,274	5.780	0.004520
23	BRAIN PATHOLOGY	5,308	5.568	0.007020
24	Pain and Therapy	354	5.526	0.001230
25	PAIN	37,753	5.483	0.035730
26	Multiple Sclerosis Journal	11,792	5.412	0.019460
27	BIPOLAR DISORDERS	4,838	5.410	0.006610
28	Therapeutic Advances in Neurological Disorders	1,421	5.000	0.002960
29	International Journal of Stroke	4,853	4.882	0.015560
30	CEPHALALGIA	11,053	4.868	0.011970
31	NEUROSURGERY	29,977	4.853	0.021690
32	SLEEP	22,296	4.805	0.024610
33	JOURNAL OF HEADACHE AND PAIN	3,898	4.797	0.007600
34	CNS DRUGS	4,768	4.786	0.007670
35	Stroke and Vascular Neurology	496	4.765	0.002000
36	JOURNAL OF PAIN	10,887	4.621	0.015040
37	EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY	11,015	4.516	0.017330
38	DEVELOPMENTAL MEDICINE AND CHILD NEUROLOGY	13,007	4.406	0.012730
39	Current Neurology and Neuroscience Reports	3,429	4.376	0.006810
40	Nature and Science of Sleep	728	4.375	0.001970
41	PROGRESS IN NEURO-PSYCHOPHARMACOLOGY & BIOLOGICAL PSYCHIATRY	11,179	4.361	0.013670
42	INTERNATIONAL JOURNAL OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	6,749	4.333	0.011150

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
43	CURRENT OPINION IN NEUROLOGY	5,437	4.207	0.008280
44	HEADACHE	8,695	4.041	0.009380
45	NEUROMODULATION	2,895	4.029	0.005770
46	NEUROREHABILITATION AND NEURAL REPAIR	5,448	3.982	0.008230
47	JOURNAL OF NEUROSURGERY	36,589	3.968	0.027880
48	JOURNAL OF NEUROLOGY	15,456	3.956	0.021690
49	PARKINSONISM & RELATED DISORDERS	10,006	3.926	0.017470
50	JOURNAL OF AFFECTIVE DISORDERS	32,869	3.892	0.055920
51	EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	7,597	3.853	0.013120
52	JOURNAL OF NEUROTRAUMA	15,388	3.793	0.021530
53	Expert Review of Neurotherapeutics	4,191	3.743	0.006180
54	Annals of Clinical and Translational Neurology	2,571	3.660	0.011170
55	Neurosurgical Focus	7,703	3.642	0.011260
56	JOURNAL OF SLEEP RESEARCH	5,945	3.623	0.007370
57	Journal of Clinical Sleep Medicine	6,820	3.586	0.012770
58	Neurology-Genetics	804	3.509	0.003670
59	JOURNAL OF NEURAL TRANSMISSION	7,111	3.505	0.007930
60	EUROPEAN JOURNAL OF PAIN	7,579	3.492	0.009730
61	Journal of Neurodevelopmental Disorders	1,342	3.487	0.003300
62	AMERICAN JOURNAL OF NEURORADIOLOGY	23,135	3.381	0.027120
63	CNS SPECTRUMS	2,479	3.356	0.003480
64	PSYCHIATRY AND CLINICAL NEUROSCIENCES	3,696	3.351	0.004260

Selected JCR Year: 2019; Selected Categories: "CLINICAL NEUROLOGY"

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
65	Epilepsy Currents	889	3.345	0.001530
66	Current Treatment Options in Neurology	1,355	3.340	0.002610
67	EUROPEAN ARCHIVES OF PSYCHIATRY AND CLINICAL NEUROSCIENCE	4,136	3.288	0.004760
68	Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration	3,399	3.286	0.005100
69	JOURNAL OF NEURO-ONCOLOGY	12,200	3.267	0.016380
70	Pain Physician	4,529	3.251	0.006930
71	CLINICAL NEUROPHYSIOLOGY	19,764	3.214	0.020260
72	Spine Journal	9,877	3.191	0.018420
73	Clinical Neuroradiology	935	3.183	0.002710
74	JPAD-Journal of Prevention of Alzheimers Disease	275	3.149	0.000860
75	JOURNAL OF PSYCHOPHARMACOLOGY	6,262	3.121	0.009340
76	JOURNAL OF THE NEUROLOGICAL SCIENCES	18,170	3.115	0.022200
76	NEUROMUSCULAR DISORDERS	4,882	3.115	0.008260
78	JOURNAL OF PAIN AND SYMPTOM MANAGEMENT	10,897	3.077	0.014840
79	Current Alzheimer Research	4,243	3.047	0.006240
80	SLEEP MEDICINE	10,630	3.038	0.016490
81	JOURNAL OF NEUROSURGERY-SPINE	8,067	3.011	0.011410
82	Journal of Neurogastroenterology and Motility	1,466	3.008	0.002940
83	Current Pain and Headache Reports	2,448	2.985	0.003730
84	CLINICAL AUTONOMIC RESEARCH	1,674	2.968	0.001880
85	NEUROGASTROENTEROLOGY AND MOTILITY	7,567	2.946	0.011780
86	JOURNAL OF NEUROSURGICAL ANESTHESIOLOGY	1,608	2.928	0.001600

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
87	JOURNAL OF NEUROPATHOLOGY AND EXPERIMENTAL NEUROLOGY	9,263	2.923	0.007160
88	NEUROLOGIC CLINICS	2,443	2.910	0.003310
89	CLINICAL JOURNAL OF PAIN	6,956	2.893	0.008760
89	Journal of Neurologic Physical Therapy	1,128	2.893	0.001630
91	PEDIATRIC NEUROLOGY	5,578	2.890	0.008460
92	Frontiers in Neurology	9,998	2.889	0.028270
92	Multiple Sclerosis and Related Disorders	2,406	2.889	0.006490
94	JOURNAL OF HEAD TRAUMA REHABILITATION	4,642	2.814	0.006070
95	NEUROGENETICS	1,235	2.774	0.002200
96	BRAIN TOPOGRAPHY	2,633	2.759	0.004280
97	Neurocritical Care	4,233	2.720	0.006930
98	CEREBROVASCULAR DISEASES	5,699	2.698	0.005800
99	ACTA NEUROLOGICA SCANDINAVICA	6,983	2.684	0.006610
100	Global Spine Journal	1,410	2.683	0.004360
101	NEUROSURGICAL REVIEW	2,762	2.654	0.003410
102	SPINE	44,797	2.646	0.026250
103	JOURNAL OF THE INTERNATIONAL NEUROPSYCHOLOGICAL SOCIETY	6,899	2.576	0.006490
104	NEUROPHYSIOLOGIE CLINIQUE-CLINICAL NEUROPHYSIOLOGY	1,385	2.553	0.001770
105	SEIZURE-EUROPEAN JOURNAL OF EPILEPSY	5,978	2.522	0.009860
106	JOURNAL OF NEURO-OPTHALMOLOGY	1,731	2.513	0.002130
107	EUROPEAN JOURNAL OF PAEDIATRIC NEUROLOGY	2,834	2.510	0.005740



Surgery in intractable epilepsy—physicians' recommendations and patients' decisions

Roman Davids¹ | Alexander B. Kowski¹ | Hans-Joachim Meencke² | Frank Oltmanns² | Christoph Dehnicke² | Ulf C. Schneider³ | Martin Holtkamp^{1,2} 

¹Department of Neurology, Epilepsy-Center Berlin-Brandenburg, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

²Institute for Diagnostics of Epilepsy, Evangelisches Krankenhaus Königin Elisabeth Herzberge, Epilepsy-Center Berlin-Brandenburg, Berlin, Germany

³Department of Neurosurgery, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

Correspondence

Martin Holtkamp, Department of Neurology, Epilepsy-Center Berlin-Brandenburg, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany.
Email: martin.holtkamp@charite.de

Objectives: To identify demographic and clinical variables independently associated with patients' decisions against their physicians' recommendations for resective epilepsy surgery or further scalp video-EEG monitoring (sca-VEM), semi-invasive (sem-) VEM with foramen ovale and/or peg electrodes, and invasive (in-)VEM.

Methods: Consecutive patients, who underwent presurgical assessment with at least one sca-VEM between 2010 and 2014, were included into this retrospective analysis. Multivariate analysis was used to identify independent variables associated with patients' decisions.

Results: Within the study period, 352 patients underwent 544 VEM sessions comprising 451 sca-, 36 sem-, and 57 in-VEMs. Eventually, 96 patients were recommended resective surgery, and 106 were ineligible candidates; 149 patients denied further necessary VEMs; thus, no decision could be made. After sca- or additional sem-VEM, nine out of 51 eligible patients (17.6%) rejected resection. One hundred and ten patients were recommended in-VEM, 52 of those (47.2%) declined. Variables independently associated with rejection of in-VEM comprised intellectual disability (OR 4.721, 95% CI 1.047–21.284), extratemporal focal aware non-motor seizures ("aura") vs. no "aura" (OR 0.338, 95% CI 0.124–0.923), and unilateral or bilateral vs. no MRI lesion (OR 0.248, 95% CI 0.100–0.614 and 0.149, 95% CI 0.027–0.829, respectively).

Conclusions: During and after presurgical evaluation, patients with intractable focal epilepsy declined resections and intracranial EEGs, as recommended by their epileptologists, in almost 20% and 50% of cases. This calls for early and thorough counseling of patients on risks and benefits of epilepsy surgery. Future prospective studies should ask patients in depth for specific reasons why they decline their physicians' recommendations.

KEYWORDS

intracranial EEG, postoperative outcome, presurgical evaluation, seizure focus resection, video-EEG monitoring

1 | INTRODUCTION

In patients with pharmacoresistant focal epilepsy, removal of the seizure focus renders 50% to 65% of cases seizure-free.¹⁻³ Furthermore, premature mortality is significantly reduced.⁴ But still, epilepsy surgery is considerably underused but reasons for this are not entirely clear.⁵ One problem is the low referral rate to presurgical evaluation. A recent study from our tertiary epilepsy-center has demonstrated that only one in 10 patients with intractable focal epilepsy was referred, either because the epileptologist did not deem the patient to be a successful candidate or because of patients' decline.⁶ After completion of presurgical comprehensive workup including long-term video-EEG monitoring (VEM) with individualized grades of invasiveness, high-resolution cMRI, and neuropsychological testing,⁷ patients may be recommended resective surgery, but over the last 30 years, the rate of eligible candidates has been decreasing.⁸⁻¹⁰ So far, only few studies have assessed clinical variables independently associated with candidacy for surgery, these comprise male sex, unilateral MRI lesion, and seizure onset in the temporal lobe.^{11,12} Surprisingly, after completion of presurgical evaluation, an increasing number of eligible patients decide against their physicians' recommendation for seizure focus resection; in large series from the last years, the rejection rate has risen to 20%.⁹⁻¹¹ If intracranial EEG is necessary, patients' rejection rates are even higher and amount to 35-50%.^{8,11,13} The reasons for high rejection rates of resective surgery and invasive EEG procedures are largely unclear.

The aim of the current study was to analyze patients' decision pathways following physicians' recommendations during and after completion of different phases of presurgical assessment for intractable epilepsy. To that end, we sought to identify clinical variables independently associated with patients' decisions against therapeutic or—if necessary—further diagnostic surgical procedures.

2 | METHODS

2.1 | Study overview

We retrospectively analyzed the data of all patients with pharmacoresistant focal epilepsy treated at the Epilepsy-Center Berlin-Brandenburg (Germany) who underwent a least one VEM with scalp electrodes (sca-VEM) assessing eligibility for resective brain surgery in the years 2010 to 2014. Resective surgeries and semi-invasive (sem-) or invasive (in-)VEMs performed in 2015 were considered in this analysis if they had been recommended following VEM at our center in the 5 years before. Patients may have more than one sca-VEM if previous assessments did not allow to draw reliable conclusions, for example, because no seizures were recorded. After the last sca-VEM, patients were either recommended resection of the seizure focus, were identified to be definitely no candidate for resective surgery, or were advised to undergo semi-invasive (sem-) VEM with foramen ovale and/or epidural peg electrodes or invasive (in-)VEM with subdural and/or depth electrodes. After sem-VEM,

patients were either candidates for resection or not, or further in-VEM was recommended. In the vast majority of patients who underwent in-VEM, a final recommendation for or against resection could be made. In a next step, we assessed if patients, legal representatives (in case of patients with intellectual disabilities) or parents (in minors) followed the epileptologists' recommendations at the different phases of the evaluation process. The flowchart with recommended and eventually performed VEMs with different grades of invasiveness and resections is presented in Figure 1.

In our clinical routine, the findings of the presurgical evaluation process are discussed at weekly interdisciplinary epilepsy surgery conferences, resulting in consensus-based recommendations on how to proceed. Patients—and usually close family members—are promptly informed of these recommendations. Resective surgery or—if necessary—further diagnostic VEMs are individually explained to the patients considering available data on expected seizure outcome as well as short- and long-term risks.

2.2 | Clinical variables

In all patients, we assessed sex, age at epilepsy onset, age at time of each individual VEM, lifetime number of antiseizure medication (ASM) including current compounds at time of each individual VEM, current or previous depression, intellectual disability, clear lateralizing clinical signs or symptoms with respect to the seizure focus, presence of uni- or bilateral epileptogenic brain MRI pathologies (bilateral neocortical atrophy and previous brain surgery were interpreted as non-epileptogenic), and occurrence of focal aware non-motor seizures, focal impaired awareness seizures, and focal to bilateral tonic-clonic seizures within the last 12 months before each individual VEM. Focal aware non-motor seizures (formerly termed "aura") were differentiated into being likely of temporal (epigastric, psychic, or vegetative sensations) or extratemporal (sensory, visual, acoustic, or unspecific sensations) origin. Data were extracted from patients' paper records and electronic protocols of the epilepsy surgery conferences. In resected patients, seizure outcome was assessed one year after the operation using the Engel classification.¹⁴ Seizure outcome following resections was compared to that in patients without resection—due to either non-eligibility or patients' rejection—1 year after last VEM regardless of grade of invasiveness.

Clinical information was obtained from medical records of a database only, and the need to obtain written, informed consent from each patient is waived by our Institutional Review Board. Patient data were pseudonymized for further analysis and cannot be allocated to individuals. Data were handled under the German and the European data protection act.

2.3 | Statistical analysis

SPSS Statistics 23.0 (IBM, NY, U.S.A) was used to perform all statistical analyses. Variables with continuous data, such as age at

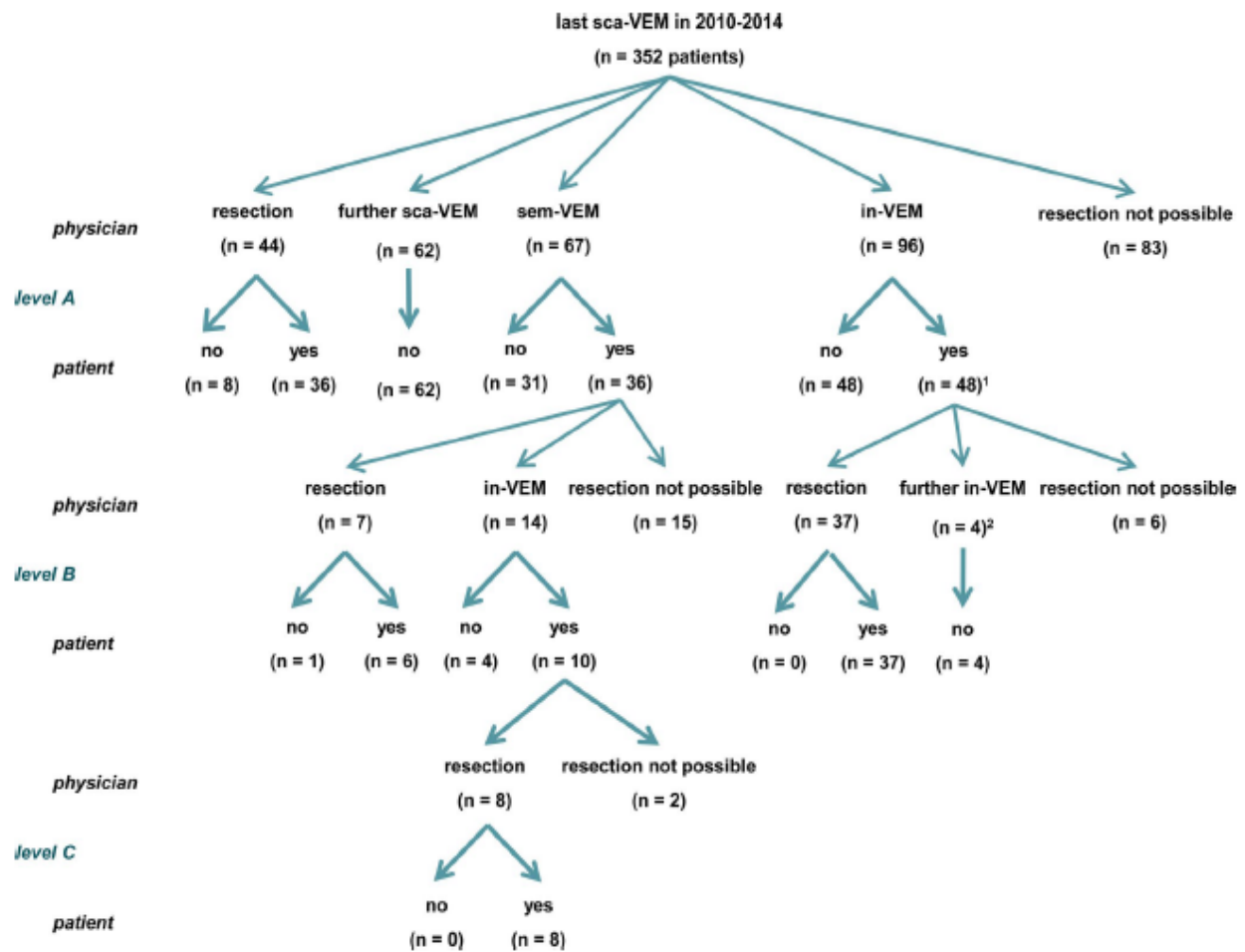


FIGURE 1 Algorithm of decision pathways in consecutive patients with intractable focal epilepsy who underwent at least one presurgical scalp video-EEG monitoring (sca-VEM) between 2010 and 2014 in a tertiary epilepsy-center. On level A to C, physicians' recommendations and patients' decision following recommendations are indicated.¹One patient who agreed on invasive (in)-VEM (level A) died before the examination was performed; thus, he is not considered on level B.²Four patients who underwent in-VEM (level A) required a second in-VEM but all four declined (level B). Sem-VEM, semi-invasive video-EEG monitoring

epilepsy onset, age at examination, and lifetime number of ASM, are presented as median. Categorical variables, such as sex, seizure types, signs of lateralization, current or previous depression, and intellectual disability, are presented binomially with the values "yes" and "no." Focal aware non-motor seizures (temporal, extratemporal, none) and potentially epileptogenic MRI findings (unilateral, bilateral, none) were presented as groups of three different values. All clinical variables were included into multivariate analyses to identify independent predictors for physicians' recommendations for and for patients' decisions against resections or further diagnostic VEMs. Binary logistic regression models were used to calculate odds ratios (inclusion method: stepwise backward; $p < 0.05$ [p in], $p < 0.1$ [p out]; iteration 20; cutoff set at 0.5; constant included). We only assumed significance within the confidence intervals (CI) of 95%.

We used the chi-square test to compare significant differences in excellent seizure outcome (Engel class I) between the three groups, that is, patients with resection and those without resection due to

either non-eligibility or patients' rejection. We defined a p -value < 0.05 as statistically significant.

3 | RESULTS

3.1 | Study population

We included 352 patients (192 males, 54.5%), with a median age at last sca-VEM of 32 years (range, 4 to 72). Thirty-seven patients were 17 years and younger (10.5%), and five patients were 65 years and older (1.4%). Fifty-two patients (14.8%) had intellectual disabilities. Median age at epilepsy onset was 12 years (range, 0 to 52); median duration of epilepsy at last sca-VEM was 16 years (range, 1 to 65). The last available cMRI ($n = 190$, 1.5 Tesla; $n = 160$, 3 Tesla) or cCT ($n = 2$, MRI not feasible due to metallic clips after previous brain surgery) revealed that epilepsy was structural in 208 cases (58.1%) and

of unknown cause in 144 (40.9%). Specific neuroimaging pathologies are presented in Table 1.

Within the study period, these 352 patients underwent a total of 544 VEM sessions. These comprised 451 examinations with scalp electrodes (sca-VEM, depending on the assumed seizure focus, some of those had additional bilateral sphenoidal electrodes), 36 recordings with foramen ovale and/or peg electrodes (sem-VEM), and 57 assessments with only subdural ($n = 53$), subdural and depth ($n = 2$), and only depth electrodes ($n = 2$) (in-VEM).

3.2 | Physicians' recommendations and patients' decisions after last VEM

Eventually, 96 patients were recommended resective surgery, 44 after sur-, 7 after sem-, and 45 after in-VEM. Another 106 patients were regarded as ineligible candidates, 83 after sur-, 15 after sem-, and 8 after in-VEM (for detailed reasons for non-candidacy, see Table 2). One patient was excluded from the following multivariate

TABLE 1 Neuroimaging pathologies

Pathology	$n = 352$
No epileptogenic pathology, n	144 (40.9%)
Normal MRI, n	113 (32.1%)
Neurosurgical scar ^a , n	23 (6.5%)
Neocortical atrophy, n	8 (2.3%)
Hippocampal pathology, n	78 (22.1%)
Sclerosis, n	56 (15.9%)
Inhomogeneous signal intensity, n	16 (4.5%)
Atrophy, n	6 (1.7%)
Dual pathology ^b , n	7 (2.0%)
Malformation of cortical development, n	44 (12.6%)
Focal cortical dysplasia, n	27 (7.7%)
Heterotopia, n	9 (2.6%)
Polymicrogyria, n	6 (1.7%)
Complex, n	2 (0.6%)
Vascular malformation, n	7 (2.0%)
Acquired lesion, n	50 (14.2%)
Low-grade brain tumor, n	30 (8.5%)
Vascular, n	12 (3.4%)
Traumatic, n	5 (1.4%)
Diffuse scar, n	2 (0.6%)
Post-infectious, n	1 (0.3%)
Cystic lesion, n	3 (0.9%)
Lesion of unknown origin, n	19 (5.4%)

Abbreviations: MRI, magnetic resonance imaging; n , number.

^aEleven of those patients had undergone previous resective epilepsy surgery with unsuccessful removal of the epileptogenic zone but no visible epileptogenic lesion in brain MRI.

^bAll patients had hippocampal sclerosis, five patients additional focal cortical dysplasia, one heterotopia, and one a lesion of unknown origin.

analysis due to incomplete data. Variables independently associated with recommendation for resection vs. its rejection after last VEM (any grade of invasiveness) were lifetime number of ASM (OR 0.861, 95% CI 0.767–0.967, $p = 0.011$), focal aware non-motor seizures arising in the temporal lobe vs. no focal aware non-motor seizures within the previous 12 months (OR 2.705, 95% CI 1.154–6.342, $p = 0.022$), focal impaired awareness seizures vs. non-occurrence of this seizure type within the previous 12 months (OR 2.511, 95% CI 1.116–5.407, $p = 0.019$), and unilateral MRI pathology vs. no pathology (OR 5.438, 95% CI 2.440–12.123, $p < 0.001$) (Table 3).

One hundred and twenty patients did not experience any or not enough seizures in previous sca-VEMs to draw any conclusions. All these patients were recommended to undergo at least one additional sca-VEM within the next months, but 62 patients (50.8%) decided against (Figure 1, level A). Lifetime number of ASM (OR 0.818; 95% CI 0.703–0.951; $p = 0.009$) was independently associated with patients' rejection of further sca-VEMs.

After last sca-VEM, 67 patients were recommended sem-VEM with foramen ovale and/or peg electrodes (Figure 1, level A) mostly for the purpose of unequivocal lateralization of the epileptogenic focus in temporal lobe epilepsy; 31 patients (46.2%) decided against this procedure. Patients' rejection of sem-VEM was independently associated with age at last sca-VEM (OR 1.046; 95% CI 1.004–1.090; $p = 0.031$).

After completion of sca-VEM or sem-VEM, 51 patients were recommended resective surgery (Figure 1, levels A and B). Nine patients (17.6%) decided against seizure focus resection. No variables were identified to be independently associated with those patients who declined surgery.

After last sca-VEM or sem-VEM, 110 patients were recommended in-VEM (94 only subdural electrodes, 7 subdural and depth electrodes, 9 only depth electrodes) (Figure 1, level A and B), mostly for the purpose of delineation of the epileptogenic zone from eloquent cortical structures. Fifty-two patients (47.2%) decided against their physicians' recommendation (40/95 with only subdural electrodes [43.2%], 5/7 with subdural and depth electrodes [66.7%], 7/9 with only depth electrodes [77.8%]). Four of the patients who consented to and eventually underwent in-VEM after sca- or sem-VEM had no seizures during 3 weeks of recording. All of these patients refused a second in-VEM after pondering risks and benefits (one was a minor, none with intellectual disability) but due to their initial decision for in-VEM after sca- or sem-VEM, they were included into the consenting group. One patient died shortly before scheduled in-VEM due to probable SUDEP (sudden unexplained death in epilepsy) and was also included into the consenting group. Variables independently associated with patients' decision against vs. for in-VEM were intellectual disability (OR 4.721, 95% CI 1.047–21.284, $p = 0.043$), focal aware non-motor seizures arising in extratemporal structures vs. no focal aware non-motor seizures (OR 0.338, 95% CI 0.124–0.923, $p = 0.034$), and unilateral or bilateral MRI pathology vs. no pathology (OR 0.248, 95% CI 0.100–0.614, $p = 0.003$ and 0.149, 95% CI 0.027–0.829, $p = 0.03$, respectively) (Table 4). Thus, lack of intellectual disability, focal aware non-motor seizures which

TABLE 2 Ineligibility for resective surgery after last video-EEG monitoring

Reason for ineligibility	After last sca-VEM n = 83	After sem-VEM n = 15	After in-VEM n = 8	All n = 106
Bilateral seizure onset, n	36 (43.4%)	11 (73.3%)	1 (12.5%)	48 (45.4%)
No indication for resective surgery, n	23 (27.7%)	1 (6.7%)	—	24 (22.6%)
Still unknown epilepsy type after VEM	16	—	—	
Seizure onset contralateral to previous TLR	3	1	—	
Generalized genetic epilepsy	3	—	—	
Exclusively psychogenic non-epileptic seizures, epilepsy well-controlled	1	—	—	
Presumed overlap with eloquent cortex, n	9 (10.8%)	—	7 (87.5%)	16 (15.1%)
Low seizure frequency after VEM, n	9 (10.8%)	1 (6.7%)	—	10 (9.4%)
Other difficulties complicating diagnostic or resective procedures ^a , n	6 (7.2%)	2 (13.3%)	—	8 (7.5%)

Abbreviations: in, invasive; N, number; sca, scalp; sem, semi-invasive; TLR, temporal lobe resection; VEM, video-EEG monitoring.

^aFour patients demonstrated uncontrollable behavior during or after seizures in sca-VEM, and thus, injuries during semi-/invasive diagnostic procedures were assumed; in three patients, the epileptogenic focus was inaccessible surgically, one patient was not deemed physically fit enough for brain surgery.

are generated beyond the temporal lobe, and evidence for any MRI lesion guide the patient to rather agree on invasive EEG recording.

3.3 | One-year seizure outcome

Eighty-seven out of 352 patients (24.7%) eventually underwent resective surgery, 158 patients were recommended either direct resection ($n = 9$) or further VEM sessions with various grades of invasiveness ($n = 149$) but declined (44.9%), and 106 patients were ineligible for resective surgery (30.1%). Furthermore, one patient died of probable SUDEP 6 months after last sca-VEM, but prior to scheduled in-VEM (0.3%).

For 288 out of all 352 patients (81.8%), 1-year seizure outcome was available. Fifty-seven out of 81 patients (70.4%) with resection and 1-year follow-up data were free of disabling seizures (Engel class I). Following resective surgery, seizure freedom rate was significantly higher compared to 207 patients with 1-year follow-up data who did not undergo resective surgery due to any reason (27 patients Engel class I, 13.0%; $p < 0.001$). There was no significant difference in Engel class I outcome between non-resected patients who were not eligible (9/83 [10.8%]) and those who were recommended

but rejected resection or further necessary VEM (18/124 [14.5%]; $p = 0.443$). Figure 2 depicts 1-year seizure outcomes in the three groups stratified to the four Engel classes.

4 | DISCUSSION

The aim of this retrospective study was to elucidate decision pathways on physicians' and on patients' sides during and after presurgical assessment. To that end, we sought to identify variables associated with candidacy for resection as assessed by physicians and in particular with decisions of patients following physicians' recommendations on seizure focus resection and potentially needed further VEMs. We demonstrated that almost 20% of patients reject resective surgery for intractable focal epilepsy despite successful completion of presurgical evaluation and that almost 50% of patients do not agree on necessary invasive EEG recordings following sca- or sem-VEM; these figures confirm findings from previous large series from other European and North American centers.^{8-11,13}

On the physicians' side, recommendation for resection after completion of presurgical assessment was independently associated with low lifetime number of ASM, focal aware non-motor

Variables	Resection recommended (n = 96)	Resection not possible (n = 105) ^a	OR; 95% CI; p-Value
Male sex, n	52 (54.2%)	53 (50.5%)	1.943; 0.965–3.914; p = 0.063
Age at examination, ys (m ± SD)	35.0 ± 12.7	31.8 ± 15.3	0.989; 0.962–1.016; p = 0.442
Age at epilepsy onset, ys (m ± SD)	15.2 ± 10.8	12.5 ± 9.8	1.005; 0.969–1.043; p = 0.772
Lifetime number of ASM, n (m ± SD)	5.6 ± 2.5	6.9 ± 3.7	0.861; 0.767–0.967; p = 0.011
Current or previous depression, n	16 (16.7%)	16 (15.2%)	2.266; 0.998–5.147; p = 0.051
Intellectual disability, n	4 (4.2%)	24 (22.9%)	0.395; 0.108–1.440; p = 0.159
Focal aware non-motor sz.			
None, n	29 (30.2%)	51 (48.6%)	1.000 (reference)
Temporal, n	37 (38.5%)	20 (19.0%)	2.705; 1.154–6.342; p = 0.022
Extratemporal, n	30 (31.3%)	34 (32.4%)	1.408; 0.639–3.101; p = 0.396
Focal impaired awareness sz, n	80 (83.3%)	62 (59.0%)	2.511; 1.116–5.407; p = 0.019
Focal to bilateral tonic- clonic sz, n	52 (54.2%)	59 (56.2%)	1.042; 0.523–2.079; p = 0.906
Clinical signs of lateralization, n	58 (60.4%)	63 (60.0%)	0.994; 0.484–2.042; p = 0.986
Epileptogenic pathology in neuroimaging			
None, n	13 (13.5%)	46 (43.8%)	1.000 (reference)
Unilateral, n	75 (78.1%)	42 (40.0%)	5.438; 2.440– 12.123; p = 0.000
Bilateral, n	8 (8.4%)	17 (16.2%)	1.284; 0.404–4.087; p = 0.672

Abbreviations: ASM, antiseizure medication; CI, confidence interval; m, mean; N, number; OR, odds ratio; SD, standard deviation; sz, seizure; ys, years.

^aIn one patient, data were incomplete, and this subject was excluded from multivariate analysis.

seizures arising in the temporal lobe, focal impaired awareness seizures, and unilateral MRI pathology, information all of which are available beforehand. While seizures from temporal lobe structures and unilateral lesions have been described previously to predict candidacy for surgery,¹¹ low lifetime number of ASM before presurgical assessment may indicate less complex and challenging cases.

On the patients' side, rejection of both further necessary VEMs at all phases of presurgical evaluation and eventually recommended seizure focus resection presents a paramount problem.

In 120 out of 352 patients, sca-VEM did not allow drawing definite conclusions, mostly due to lack of seizures during VEM; therefore, further sca-VEM was required. Half of the patients decided against this recommendation, and—interestingly—low lifetime number of ASM was independently associated with patients' rejection, while—as demonstrated above—this variable increases the likelihood

TABLE 3 Physicians' recommendation for resective surgery vs. rejection after completion of the evaluation process

of epileptologists' recommendation for surgery. This finding may be explained by patients' hope that further trials with other ASM may result in seizure freedom or significant relief¹⁵ and that surgery may not be necessary, but studies on responsiveness toward increasing numbers of ASM trials have demonstrated the opposite.^{16,17} One may argue that ictal recording is not required in all surgical cases, and that some patients can be offered resection even if they decline further sca-VEM. Indeed, a recent prospective study on patients with unilateral hippocampal sclerosis and compatible seizure semiology has demonstrated similar seizure freedom rates in those with and those without prior ictal VEM.¹⁸ However, the fraction of classical temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis in surgical programs of European epilepsy centers has decreased from 39% in the 1990s to 20% in the 2010s,¹⁹ and in the current study, 16% of patients had hippocampal sclerosis. Thus, most patients still need ictal VEM prior to surgery.

TABLE 4 Patients decision against vs. for in-VEM after last sca- or sem-VEM

Variables	Decision against in-VEM (n = 52)	Decision for in-VEM (n = 58)	OR; 95% CI; p-Value
Male sex, n	29 (55.8%)	31 (53.4%)	1.176; 0.488–2.834; p = 0.718
Age at examination, ys (m ± SD)	31.7 ± 13.4	31.7 ± 11.1	0.983; 0.940–1.027; p = 0.439
Age at epilepsy onset, ys (m ± SD)	14.8 ± 10.5	14.4 ± 9.6	1.020; 0.977–1.063; p = 0.369
Lifetime number of ASM, n (m ± SD)	6.4 ± 3.3	5.6 ± 2.4	1.047; 0.887–1.236; p = 0.586
Current or previous depression, n	12 (23.1%)	12 (20.7%)	1.067; 0.329–3.462; p = 0.915
Intellectual disability, n	9 (17.3%)	3 (5.2%)	4.721; 1.047–21.284; p = 0.043
Focal aware non-motor sz.			
None, n	27 (51.9%)	21 (36.2%)	1.000 (reference)
Temporal, n	15 (28.8%)	13 (22.4%)	1.311; 0.472–3.640; p = 0.603
Extratemporal, n	10 (19.2%)	24 (41.4%)	0.338; 0.124–0.923; p = 0.034
Focal impaired awareness sz, n	32 (61.5%)	39 (67.2%)	0.747; 0.296–1.887; p = 0.538
Focal to bilateral tonic-clonic sz, n	28 (53.8%)	32 (55.2%)	0.635; 0.268–1.507; p = 0.303
Clinical signs of lateralization, n	28 (53.8%)	39 (67.2%)	0.750; 0.286–1.970; p = 0.560
Epileptogenic pathology in neuroimaging			
None, n	27 (51.9%)	14 (24.1%)	1.000 (reference)
Unilateral, n	22 (42.3%)	38 (65.5%)	0.248; 0.100–0.614; p = 0.003
Bilateral, n	3 (5.8%)	6 (10.3%)	0.149; 0.027–0.829; p = 0.030

Abbreviations: ASM, antiseizure medication; CI, confidence interval; in, invasive; m, mean; N, number; OR, odds ratio; sca, scalp; SD, standard deviation; sem, semi-invasive; sz, seizure; VEM, video-EEG monitoring; ys, years.

In our center, foramen ovale electrodes are inserted bilaterally for lateralization in mesial temporal lobe epilepsies if previous sca-VEM has been inconclusive.²⁰ As the electrode position is epidural, this approach is termed semi-invasive. Physicians' recommendation for this diagnostic step was also decided against by almost every other patient, and older age as an independently associated variable for rejection may reflect more reluctance toward diagnostic surgical procedures with increasing age.

After sca- and sem-VEM, resection was recommended to 51 patients, and nine of those denied. Likely due to the small number of patients, associations with independent variables could not be identified. Two German studies from the Epilepsy-Centers Bethel and Bonn on trends in epilepsy surgery from the late 1980s to the 2010s have shown that patients' rejection rate of resective surgery after complete workup has increased from 1 to 5% in the earliest period to 20% in the last period observed.^{8–10} One possible explanation was

that the demonstrated increasing length of consent forms mentioning more possible complications of epilepsy surgery has contributed to growing skepticism in patients.⁹ Less invasive surgical approaches for removal of the seizure focus, such as laser ablation, were not available in Germany at the time period studied, but may increase the rate of patients' consent.

One hundred and ten patients (31%) required invasive EEG recording with subdural and/or depth electrodes, which is in line with data from the recent European survey on trends in epilepsy surgery (29%).¹⁹ Patients' rejection rate was almost 50% which is similar to the findings from the National Hospital, London, UK.¹³ In the current study, patients' decision against in-VEM after sca- or sem-VEM was independently associated with intellectual disability, lack of focal aware seizures, and lack of uni- or bilateral epileptogenic MRI pathologies. Patients with intellectual disability commonly have legal guardianship, and one can assume that legal caretakers are rather

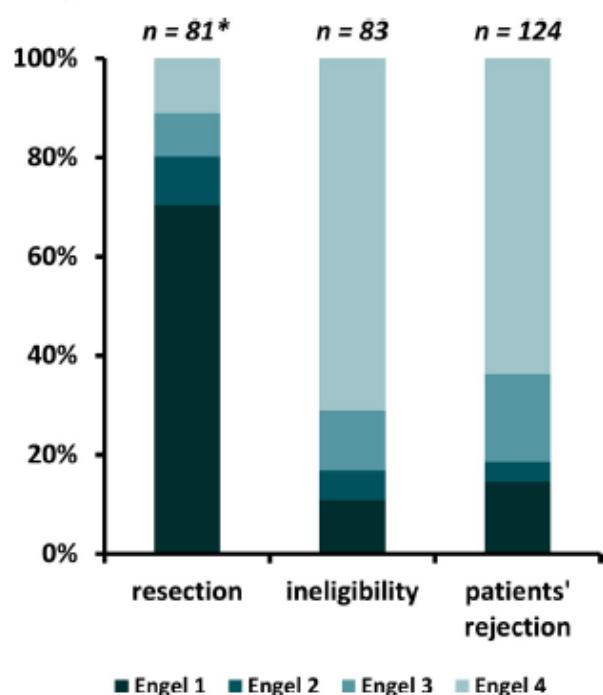


FIGURE 2 Seizure outcome (Engel surgical outcome scale)¹⁴ one year after resection or, in those patients not resected, one year after last video-EEG monitoring (VEM) regardless of grade of invasiveness. Note that patients who were not eligible for resection did not differ from those who were eligible but denied surgery or further necessary VEMs. *In those patients resected, seizure freedom (Engel class 1) was significantly more frequent compared to patients in both groups without resection ($p < 0.001$)

hesitant when it comes to the decision on elective neurosurgery. Presence of brain lesions in preoperative MRI is one of the strongest predictors for seizure freedom after epilepsy surgery.² Thus, it is likely that patients without lesions were counseled on reduced chances to become seizure free, and consequently, more patients decided against invasive EEG. We do not have a reliable explanation why lack of focal aware seizures was associated with decline of in-VEM.

In line with most other studies on seizure outcome after epilepsy surgery, seizure freedom rate after one year was 70%. We also assessed seizure outcome in those patients who did not undergo surgery, and seizure freedom rate was similar in those who were not eligible and those who denied resection or necessary further VEMs (11 to 15%). These figures are in line with previous studies from Canada and Israel on non-operated patients reporting seizure freedom rates of 8% 1 year after presurgical evaluation³ and of 17% after 4 years.²¹ These figures indicate that patients who decline VEM at different phases of the diagnostic evaluation process or who decide against eventual resective surgery must be counseled on unfavorable seizure outcome.

This study is limited by its monocentric design, but various data on the population studied, on the procedures employed and rejected by patients, and on the postoperative seizure outcome

were comparable to other studies and may allow at least some generalization of our findings. Another major limitation is the retrospective approach which prevented to consider further clinically relevant variables such as detailed frequency of different seizure types, possible unpleasant experiences in previous sca-VEM like seizure cluster or status epilepticus, adverse event burden of antiseizure medication, socioeconomic issues, and details on current psychiatric disorders and on supportive networks. Furthermore, the retrospective approach did not allow assessing concrete reasons why patients decided against resections and further necessary VEMs. To overcome these inherent limitations of a retrospective study and to better understand decision pathways in more detail, a prospective and ideally multicentric study, which also employs qualitative measurements such as personal interviews in particular of patients,²² is warranted.

In conclusion, the underuse of epilepsy surgery can, at least in part, be explained by high rejection rates of patients during or after presurgical workup; one in five patients declines resective surgery and every other patient decides against recommended VEM at different phases of the presurgical evaluation process. The independent variables associated with patients' declines of necessary further VEMs and resections may help to identify patients "at risk" for such rejections; those patients in particular may be addressed by early and thorough counseling on risks and benefits of resective epilepsy surgery.

ACKNOWLEDGEMENTS

Martin Holtkamp holds the "Friedrich von Bodelschwing Endowed Professorship for Clinical and Experimental Epileptology" at the Department of Neurology, Charité—Universitätsmedizin Berlin which is funded by the von Bodelschwing Foundation.

CONFLICT OF INTEREST

MH received speaker's honoraria and/or consultancy fees from Arvelle, Bial, Desitin, Eisai, GW Pharma, UCB, and Zogenix within the last 3 years. UCS holds a consulting agreement with LivaNova Germany for training in vagus nerve stimulation. RD, ABK, HJM, FO and CD did not report any disclosures.


AUTHOR CONTRIBUTIONS

Roman Davids acquired the data, interpreted and analyzed the data, and wrote the manuscript. Alexander Kowski interpreted and analyzed the data, and revised the manuscript. Heinz-Joachim Meencke, Frank Oltmanns, Christoph Dehnicke, and Ulf Schneider revised the manuscript. Martin Holtkamp designed the study, interpreted and analyzed the data, and wrote the manuscript. Open access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

Raw data from this study are available for sharing on request.

ORCID

Martin Holtkamp  <https://orcid.org/0000-0003-2258-1670>

REFERENCES

- de Tisi J, Bell GS, Peacock JL, et al. The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study. *The Lancet*. 2011;378(9800):1388-1395. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60890-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60890-8)
- West S, Nolan SJ, Cotton J, et al. Surgery for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;7:CD010541. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010541.pub2>
- 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. <https://doi.org/10.1056/NEJM200108023450501>
- Sperling MR, Barshov S, Nei M, Asadi-Pooya AA. A reappraisal of mortality after epilepsy surgery. *Neurology*. 2016;86(21):1938-1944. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002700>
- Jetté N, Sander JW, Keezer MR. Surgical treatment for epilepsy: the potential gap between evidence and practice. *Lancet Neurol*. 2016;15(9):982-994. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30127-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30127-2)
- Steinbrenner M, Kowski AB, Holtkamp M. Referral to evaluation for epilepsy surgery: reluctance by epileptologists and patients. *Epilepsia*. 2019;60(2):211-219. <https://doi.org/10.1111/epi.14641>
- Ryvlin P, Cross JH, Rheims S. Epilepsy surgery in children and adults. *Lancet Neurol*. 2014;13(11):1114-1126. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70156-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70156-5)
- Cloppenborg T, May TW, Blümcke I, et al. Differences in pediatric and adult epilepsy surgery: a comparison at one center from 1990 to 2014. *Epilepsia*. 2018;60(2):233-245. <https://doi.org/10.1111/epi.14627>
- Cloppenborg T, May TW, Blümcke I, et al. Trends in epilepsy surgery: stable surgical numbers despite increasing presurgical volumes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(12):1322-1329. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-313831>
- Bien CG, Raabe AL, Schramm J, Becker A, Urbach H, Elger CE. Trends in presurgical evaluation and surgical treatment of epilepsy at one centre from 1988-2009. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(1):54-61. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-301763>
- Fois C, Kovac S, Khalil A, et al. Predictors for being offered epilepsy surgery: 5-year experience of a tertiary referral centre. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(2):209-211. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-310148>
- Mansouri A, Fallah A, Ibrahim GM, Valiante TA. Predictors of surgical candidacy in 414 epilepsy patients admitted to the EMU. *Can J Neurol Sci*. 2013;40(3):372-377. <https://doi.org/10.1017/S0317167100014335>
- Noe K, Sulc V, Wong-Kisiel L, et al. Long-term outcomes after nonlesional extratemporal lobe epilepsy surgery. *JAMA Neurol*. 2013;70(8):1003-1008. <https://doi.org/10.1001/jamaeurol.2013.209>
- Engel JJ, Van Ness P, Rasmussen T. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel J, ed. *Surgical treatment of the epilepsies*, 2nd edn. New York, NY: Raven; 1993:609-621.
- Hrazdil C, Roberts JI, Wiebe S, et al. Patient perceptions and barriers to epilepsy surgery: evaluation in a large health region. *Epilepsy Behav*. 2013;28(1):52-65. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.03.013>
- Schiller Y, Najjar Y. Quantifying the response to antiepileptic drugs: effect of past treatment history. *Neurology*. 2008;70(1):54-65. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000286959.22040.6e>
- 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. <https://doi.org/10.1001/jamaeurol.2017.3949>
- Alvim MKM, Morita ME, Yasuda CL, et al. Is inpatient ictal video-electroencephalographic monitoring mandatory in mesial temporal lobe epilepsy with unilateral hippocampal sclerosis? A prospective study. *Epilepsia*. 2018;59(2):410-419. <https://doi.org/10.1111/epi.13977>
- Baud MO, Perneger T, Rácz A, et al. European trends in epilepsy surgery. *Neurology*. 2018;91(2):e96-e106. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005776>
- Wieser HG, Elger CE, Stodieck SRG. The 'foramen ovale electrode': a new recording method for the preoperative evaluation of patients suffering from mesio-basal temporal lobe epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1985;61(4):314-322. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(85\)91098-3](https://doi.org/10.1016/0013-4694(85)91098-3)
- Gonen OM, Gandelman-Marton R, Kipervasser S, Neufeld MY. The prognosis of refractory epilepsy patients rejected from epilepsy surgery. *Acta Neurol Scand*. 2015;131(1):58-62. <https://doi.org/10.1111/ane.12311>
- Shih P, Nikpour A, Bleasel A, et al. Leading up to saying "yes": a qualitative study on the experience of patients with refractory epilepsy regarding presurgical investigation for resective surgery. *Epilepsy Behav*. 2018;83:36-43. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.03.028>

How to cite this article: Davids R, Kowski AB, Meencke HJ, et al. Surgery in intractable epilepsy—physicians' recommendations and patients' decisions. *Acta Neurol Scand*. 2020;00:1-9. <https://doi.org/10.1111/ane.13377>

Lebenslauf

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

Publikationsliste

Originalartikel:

Davids R, Kowski AB, Meencke H-J, Oltmanns F, Dehnicke C, Schneider UC, Holtkamp M (2021) Surgery in intractable epilepsy-physicians' recommendations and patients' decisions. *Acta Neurol Scand* 143(4): 421–429. doi: 10.1111/ane.13377

Impact Factor: 2,684

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Martin Holtkamp, für die intensive und engmaschige Betreuung bedanken. Von ihm wurde ich in allen Phasen der Doktorarbeit mit viel Geduld, gutem Rat und wertvollen Anregungen unterstützt. Ohne seine Hilfe wäre diese Arbeit kaum möglich gewesen.

Des Weiteren möchte ich mich ganz herzlich bei meinen Kolleg*innen aus der Arbeitsgruppe für Klinische und experimentelle Epileptologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin bedanken. Gerade zu Beginn der Arbeit waren der regelmäßige fachliche Austausch und die freundliche Unterstützung für mich eine große Hilfe.

Abschließend möchte ich meiner Familie und meinen Freunden für die anhaltende Ermutigung und Motivation in der gesamten Zeit der Promotion danken.