

Aus dem Arbeitsbereich für Pädiatrische Neurochirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Stellenwert der intraoperativen elektrischen kortikalen Stimulation
bei Lokalisation des primären Motorkortex
in der pädiatrischen Epilepsiechirurgie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jan Rybář
aus Brandýs nad Labem (Tschechien)

Datum der Promotion: 16.06.2018

INHALTSVERZEICHNIS

1	Abstrakt	5
2	Abstract (Version auf Englisch)	7
3	Einleitung	9
3.1	Epilepsichirurgischen Verfahren und ihre Risiken	9
3.2	Funktionserhaltende Verfahren für die Motorik	11
3.2.1	Die intraoperative direkte elektrische kortikale Stimulation	14
3.2.2	Das intraoperative Monitoring zur Überwachung der Integrität des Motorsystems	14
3.2.3	Anästhesie beim intraoperativen Mapping und Monitoring	15
3.3	Besonderheiten des Kindesalters	16
3.3.1	Ein anderes ätiologisches Spektrum der pharmakoresistenten Epilepsie	16
3.3.2	Relevante Entwicklungsaspekte	16
3.3.3	Epileptogenität der Stimulation	17
4	Fragestellung	18
5	Methodik	19
5.1	Patientencharakteristiken	19
5.1.1	Zeitraum und Ort der Behandlung	19
5.1.2	Alter und Gruppenzuordnung	19
5.1.3	Geschlechtsverteilung	20
5.1.4	Epileptologische Charakteristiken der Patienten	20
5.1.5	Präoperativer neurologischen Befund	25
5.1.6	Nebenerkrankungen	26
5.1.7	Voroperationen am Gehirn	26
5.2	Lokalisation der Resektion	27
5.3	Operationstechnik	28

5.4	Technik der intraoperativen direkten elektrischen kortikalen Stimulation	29
5.4.1	Ziel der intraoperativen direkten elektrischen kortikalen Stimulation	29
5.4.2	Das angewandte Gerät und seine Einstellung	29
5.4.3	Registrierung der motorisch evozierten Potenziale (MEPs)	31
5.4.4	Intraoperatives Mapping	31
5.4.5	Intraoperatives Monitoring	33
5.5	Vergleich der Schwellenwerte des Stimulationsstroms vor und nach der Resektion	35
5.6	Extraoperative direkte elektrische kortikale Stimulation (EDECS)	36
5.7	Statistische Auswertung	36
6	Ergebnisse	38
6.1	Analyse der Patientencharakteristiken (Vergleich der Altersgruppen)	38
6.2	Ergebnisse der Stimulation	42
6.2.1	Vergleich der betrachteten Parameter zwischen Altersgruppen bei IDECS	42
6.2.2	Vergleich der betrachteten Parameter zwischen Subgruppen bei IDECS unter spezifischen Bedingungen	52
6.2.3	Zusammenhang zwischen den betrachteten Parameter bei IDECS	67
6.2.4	Anfallshäufigkeit während der IDECS	75
6.2.5	Extraoperative direkte elektrische kortikale Stimulation (EDECS)	75
6.3	Ergebnisse der Operation	76
6.3.1	Besserung der pharmakoresistenten Epilepsie	77
6.3.2	Komplikationen der Operation	77
6.4	Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der Operation und den Ergebnissen der Stimulation	83
7	Diskussion	89
7.1	Diskussion der Methodik	90

7.1.1	Patientencharakteristiken	90
7.1.2	Operationstechnik und technische Voraussetzungen der IDECS	91
7.1.3	Das Stimulationsprotokoll	97
7.1.4	Das Anästhesieprotokoll	99
7.2	Diskussion der Ergebnisse	101
7.2.1	Lokalisation des primären Motorkortex	101
7.2.2	Vergleich des Schwellenwertes des Stimulationsstroms vor und nach der Resektion und Zusammenhang mit Ergebnissen der Operation	102
7.2.3	Vergleich der Subgruppen und Zusammenhang zwischen betrachteten Parametern	104
7.2.4	Intraoperativer epileptischer Anfall und seine Folgen	107
7.2.5	Postoperative Folgen	108
7.3	Anwendungsmodalitäten der direkten elektrischen kortikalen Stimulation	109
7.4	Zusammenfassung in Bezug auf die klinische Praxis und mögliche weiterführende Studien	111
8	Abkürzungsverzeichnis	114
9	Literaturverzeichnis	116
10	Eidesstattliche Versicherung	126
11	Lebenslauf	127
12	Publikationsliste	129
13	Danksagung	130

1 Abstrakt

Einleitung

Eines der Ziele der epilepsiechirurgischen Verfahren ist die epileptogene Zone zu entfernen, ohne primär funktionelle Regionen zu verletzen. Zur Lokalisation der motorischen Region gilt die intraoperative direkte elektrische kortikale Stimulation (IDECS) als so genannter Goldstandard. Die Verlässlichkeit der IDECS insbesondere bei kleinen Kindern ist umstritten. Ziel der vorgelegten Studie ist, die Machbarkeit und Verlässlichkeit in Bezug auf Alter, Sicherheit, die klinischen Ergebnissen und die Korrelationen im Rahmen epilepsiechirurgischer Eingriffe zu untersuchen.

Methodik

In dieser Studie wurden Daten von 32 epilepsiechirurgischen Eingriffen mit Einsatz der IDECS bei 31 Kindern im Alter von 1 Jahr und 7 Monaten bis 18 Jahren (Median=8,15 Jahre, Interquartilsabstand(IQR)=4,48-14,50 Jahre) retrospektiv ausgewertet. 6 Patienten litten präoperativ an einer Hemiparese. Bei 6 Patienten wurde bereits eine vorherige Hirnoperation durchgeführt. Für die pharmakoresistente Epilepsie wurden kortikale Dysplasien (n=15), benigne Tumoren (n=7), tuberöse Sklerose (n=5) und andere Pathologien (n=5) ursächlich beurteilt. Relevante präoperative Daten (Alter, neurologischer Befund, neurochirurgische Voroperation), intraoperative Daten (motorisch evozierte Potentiale, Schwellenwerte der Stimulationsstromstärke, Zeitdauer der Operation) und postoperative Daten (neurologischer Befund, chirurgische Komplikationen) wurden miteinander korreliert.

Ergebnisse

Das von uns eingesetzte Protokoll ermöglichte es bei allen Patienten, den primären Motorkortex zu lokalisieren. Von allen einstellbaren Parametern war es ausreichend, nur die Stimulationsstromstärke von 2-90mA (Median=15,50mA, IQR=8,00-45,50mA) zu modifizieren. Vor allem bei neurochirurgisch voroperierten aber auch bei kleineren Kindern waren tendenziell höhere Stimulationsstromstärken notwendig. Es wurden keine durch die Stimulation verursachten postoperativen Komplikationen beobachtet. Eine Verschlechterung der Motorik trat postoperativ bei 4 Kindern bis 7 Jahren und 3 Kindern ab 7 Jahren auf. Keines dieser Kinder wurde neurochirurgisch voroperiert. Die

Verschlechterung trat trotz erfolgreicher Lokalisation des Motorkortex aufgrund einer intraoperativen Verletzung des Motorsystems (n=6) und einer Nachblutung (n=1) auf. In 5 von 6 Fällen mit der intraoperativen Verletzung wurde die Veränderung des Motorsystems intraoperativ mit Anstieg des Schwellenwertes der Stimulationsstromstärke von 3-35mA (Median=8,00mA, IQR=4,30-30,00mA) verbunden. Eine Schwellenwertsteigerung wies für eine Vorhersage einer motorischen Verschlechterung eine Sensitivität von 71% und eine Spezifität von 84% auf.

Schlussfolgerung

Entsprechend der hier erhobenen Daten ist die Lokalisation des primären Motorkortex anhand der IDECS in der pädiatrischen Epilepsiechirurgie unter Beachtung höherer Schwellenwerte bei kleinen und/oder voroperierten Kindern gut machbar und in Hinblick auf die Vorhersage einer intakten postoperativen Motorik weitgehend verlässlich. Das Risiko eines neu auftretenden postoperativen motorischen Defizits bei kleineren Kindern scheint im Vergleich mit älteren bei ähnlicher Lokalisation altersunabhängig.

2 Abstract

Introduction

The main goal of epilepsy surgery is the resection of the epileptogenic zone without an injury of the primary functional cortex. Intraoperative direct electrical cortical stimulation (IDECS) is considered to be the gold-standard method to define the motor cortical areas and pathways. However, evidence to support its reliability particularly in small children is matter of an ongoing debate. The main goal of this study is to evaluate the feasibility and reliability of IDECS in relation to age, safety and clinical results.

Methodology

Retrospectively, the patient data from 32 operations were reviewed in 31 children, aged 19months to 18years (median=8,15years, interquartile range(IQR)=4,48-14,50years), who did undergo resective epilepsy surgery in proximity to the motor cortical areas and pathways using IDECS. 6 patients had preexisting hemiparesis. 6 patients underwent brain surgery previously. The most common etiology was cortical dysplasia (n=15), followed by epilepsy-associated tumors (n=7), tuberous sclerosis (n=5) and others (n=5). Preoperative variables (age at surgery, neurological status, previous brain surgeries), intraoperative variables (motor evoked potentials, stimulation thresholds, surgery duration) and surgical outcome (neurological deficits, surgical complications) were correlated.

Results

The used protocol made it possible to localize the motor cortex in all children. It was sufficient to change only stimulation intensity ranging between 2-90mA (median=15,50mA, IQR=8,00-45,50mA). Both, younger age and previous brain surgery were associated with an increase in the voltage threshold needed to elicit a sufficient motor evoked potential response. IDECS resulted in no postoperative complications in our cohort. The motor function showed worsening in 4 children younger than 7years and 3 children older than 7years. There is no child with both worsening of the motor function and a previous brain surgery. The worsening was observed despite of successful localization of the motor cortex because of intraoperative lesion of the motor system (n=6) and one postoperative hemorrhage (n=1). The worsening was associated with an

increase in the stimulation threshold from 3 to 35mA (median=8,00mA, IQR=4,30-30,00mA) in 5 of 6 cases with intraoperative lesion. The increase of stimulation threshold offers 71% sensitivity and 84% specificity for developing a postoperative motor deficit.

Conclusions

We showed that IDECS is useful to define the motor cortical areas and pathways with consideration of higher thresholds in small children and children with previous brain surgery and seems reliable with regard of predicting postoperative intact motor function. The risk of a new motor deficit in small children is not dependent on age in comparison with older children with similar location of resection.

3 Einleitung

3.1 Epilepsiechirurgischen Verfahren und ihre Risiken

Bei ca. 30% der Epilepsie-Patienten ist es nicht möglich, allein mit Medikamenten einen anfallsfreien Zustand zu erreichen. (1, 2) Aussichten auf eine Besserung der Lebensqualität stellt die chirurgische Therapie dar. Das Spektrum der epilepsiechirurgischen Verfahren umfasst resektive, diskonektive, palliative und radiochirurgische Verfahren. (2, 3)

Die resektiven Verfahren repräsentieren die Mehrheit und darüber hinaus erlauben diese die höchsten Aussichten auf die Anfallsfreiheit. Ziel der resektiven Verfahren ist die für die Initiation der Anfälle verantwortlichen Regionen des Hirns (sog. epileptogene Zone) zu entfernen, ohne die der konkreten Fähigkeiten zuzuordnenden Regionen (sog. eloquente Regionen) zu verletzen. Eine unvollständige Resektion hat eine schlechtere Aussicht auf die Anfallsfreiheit zur Folge. (4-7) Die Verletzung der eloquenten Regionen verursacht in der Regel ein zusätzliches postoperatives neurologisches Defizit. Aus diesem Grund stellt eine chirurgische Resektion in der unmittelbaren Nähe der eloquenten Regionen eine besondere Herausforderung dar. Es gibt mehrere Möglichkeiten, wie eloquente Regionen im Zusammenhang mit der Resektion potentiell beschädigt werden können. Als erste Möglichkeit ist eine mechanische Verletzung während der Resektion ursächlich. Zweitens kann eine indirekte ischämische Beschädigung eine Funktionsstörung verursachen, die aufgrund eines intraoperativen Verschlusses eines versorgenden Gefäßes zustande kommt. Darüber hinaus können die eloquenten Regionen auch durch intraoperative oder postoperative Blutungen beschädigt werden. Um eine operationsbedingte Morbidität möglichst zu vermeiden, sind verschiedene Punkte zu beachten: Zum einen ist eine genaue Lokalisation der sich in der unmittelbaren Nähe der Resektion befindenden eloquenten Regionen notwendig. Dies gilt vor allem in Bezug auf die Vermeidung einer direkten mechanischen Verletzung während der Resektion. Die ischämisch bedingte Funktionsstörung kann durch diese Maßnahme nur teilweise vermieden werden, da während der Resektion aufgrund der eingeschränkten Zugänglichkeit nicht sicher jedes Gefäß entschieden werden kann, ob dieses den als eloquent festgelegten Kortex versorgt. Die durch eine Blutung oder eine Nachblutung verursachte Beschädigung eloquenter Regionen kann

mittels ihrer Lokalisation nicht vermieden werden, da das Ereignis davon unabhängig auftritt. Zur Vermeidung letzterer Komplikationsmöglichkeiten gilt es eine optimale Resektionsplanung durchzuführen, ggf. mit Computer-assistierten Verfahren, die mikrochirurgische Technik zu perfektionieren und Gefäße wenn immer möglich zu schonen.

Die eloquenten Regionen sind verschiedene anatomische Strukturen des Gehirns zuzuordnen. Ein Teil der eloquenten Region befindet sich im Kortex, der bereits im Jahre 1870 von Fritsch und Hitzig als Funktionseinheit definiert wurde. (8) Angesichts der Funktion unterscheidet man den eloquenten Kortex vom Assoziationskortex. Der eloquente Kortex ist derjenige Teil des Kortex, der einer konkreten neurologischen Funktion zuzuordnen ist und dessen Beschädigung zur Verlust der entsprechenden Funktion führt. Hingegen Assoziationskortex dient zur Integration der Signale aus dem eloquenten Kortex und aus subkortikalen Hirnregionen und seine Beschädigung zu einer Störung (jedoch nicht zwangsweise zum Verlust) einer oder mehrerer Funktionen führt. Zu den neurologischen Funktionen, die durch eine neurochirurgische Operation beschädigt werden können, gehört vor allem die Motorik, Sensibilität, Sprache und Sehvermögen. Der eloquente Motorkortex entspricht dem somatomotorischen Primärfeld, das weitgehend in der Vorderwand des Sulcus centralis („präzentral“) liegt. Der eloquente sensorische Kortex entspricht dem somatosensorischen Primärfeld, das größtenteils in der Tiefe des Sulcus centralis („postzentral“) liegt. Die motorische Sprachregion von Broca befindet sich im Bereich des Gyrus frontalis inferior. Die sensorische Sprachregion von Wernicke liegt weitgehend im Gyrus temporalis superior. Der eloquente visuelle Kortex befindet sich an der medialen Oberfläche des Occipitallappens dem Sulcus calcarinus entlang.

Verschiedene Verfahren können für die Lokalisation des eloquenten Kortex angewandt werden. Hierzu zählen vor allem die funktionelle Bildgebung mittels der funktionellen Kernspintomographie, mit der funktionelle Hirnareale mit hoher räumlicher Auflösung abgebildet werden können, und die elektrophysiologischen Verfahren. Der Einsatz des konkreten elektrophysiologischen Verfahrens ist davon abhängig, um welchen Typ der eloquenten Zone es sich handelt. Sollte der Motorkortex lokalisiert werden und anschließend die Integrität des Motorsystems überwacht werden, gilt die intraoperative direkte elektrische kortikale Stimulation (IDECS) als so genannter Goldstandard. (9-13) Zur Lokalisation des somatosensorischen Kortex und Funktionsüberwachung der Sensibilität kann die Stimulation des Nervus tibialis und/oder Nervus medianus mit der

direkten oder transkraniellen Registrierung der somatosensorisch-evozierten Potentiale angewandt werden. (14, 15) Zur Lokalisation des Sprachzentrums wird die IDECS des Sprachzentrums oder der Assoziationsfasern der Sprachzentren mit gleichzeitiger Beobachtung Sprachinhibition angewandt. Das letztere Verfahren ist jedoch nur in Rahmen einer Wachoperation unter Kooperation des Patienten durchführbar. (14, 16) Zur Lokalisation des visuellen Kortex und Überwachung der Sehbahnfunktion kann eine Ableitung der visuell evozierten Potentiale angewandt werden, was intraoperativ häufig technisch schwierig ist und daher nur äußerst begrenzt eingesetzt werden kann. (17, 18)

Diese Arbeit befasst sich mit der Problematik der Verhinderung des Verlustes oder der Verschlechterung der motorischen Funktionen. Daher wird Abstand von der ausführlichen Einführung in die Problematik der funktionserhaltenden Verfahren für Sensibilität, Sprache und Sehvermögen genommen und weiter wird ausführlich nur über die funktionserhaltenden Verfahren für die Motorik berichtet.

3.2 Funktionserhaltende Verfahren für die Motorik

Um den Verlust oder die Verschlechterung der motorischen Funktionen zu vermeiden, kommen sowohl präoperative als auch intraoperative Verfahren zum Einsatz. (14)

Die präoperative Verfahren umfassen erstens radiologische und nuklearmedizinische Verfahren, die präoperativ eine bildgebende Darstellung von motorischen kortikalen Funktion (funktionelles MRT für Motorik, PET unter Aktivierungsbedingungen) und von der Pyramidenbahn (MRT-Traktographie (19)) ermöglichen, und zweitens elektrophysiologische Verfahren, unter die sich die extraoperative direkte elektrische kortikale Stimulation (EDECS) mittels der zuvor implantierten Strip- und Grid-Elektroden (10, 20, 21) und die transkranielle Magnetstimulation des Motorkortex (22) rechnen.

Im Bereich der intraoperativen Verfahren hat die radiologische Bildgebung eine deutlich schwächere Position. Ein intraoperatives MRT ist prinzipiell durchführbar, diese stellt jedoch in erster Linie anatomische Strukturen dar. Mit Hilfe des funktionellen MRT können zwar detaillierte anatomische Daten mit präzisen Informationen über Lokalisation der funktionell relevanten Regionen kombiniert werden, aber da für diese Methode eine Kooperation mit dem Patienten notwendig ist, kann das Verfahren intraoperativ nicht angewandt werden. (23, 24) Die intraoperative Traktographie der

Pyramidenbahn stellt den Motorkortex allenfalls nur indirekt dar und darüber hinaus ist Anwendbarkeit dieser Methode aufgrund Verschiebung des Hirngewebes während der Operation eingeschränkt. Diese ist natürlich geringer im Vergleich zur präoperativen Traktographie, allerdings immer noch zu hoch, um sich nur auf diese Methode verlassen zu können. (14, 19, 25) Eine dritte Methode stellt das so genannte „resting state fMRT“ (rs-fMRT) dar, welches zurzeit noch nicht in der Klinik etabliert ist. Prinzipiell wird hierbei durch das Erkennen gleicher oder ähnlicher Frequenzen der normalerweise oszillierenden Oxygenisierung des Hirnparenchyms ein funktionelles Netzwerk visualisiert, welches auch die motorischen Aktivitäten beinhaltet. (26, 27)

Aufgrund der technischen Schwierigkeiten bildgebende Verfahren unter Narkose einzusetzen, werden vor allem elektrophysiologische Verfahren intraoperativ angewandt. Die intraoperativen elektrophysiologischen Verfahren sind durch die IDECS vertreten. Mittels der IDECS kann sowohl eine intraoperative Funktionslokalisierung (sog. intraoperatives Mapping) als auch eine intraoperative Funktionsüberwachung (sog. intraoperatives Monitoring) durchgeführt werden. Das Mapping dient zur Lokalisation des Motorkortex und/oder zur Lokalisation der subkortikalen Teile der Pyramidenbahn. Das Monitoring dient zur Überwachung der Integrität der kortikalen und subkortikalen Strukturen des motorischen Systems. Lediglich, aus praktischen Gründen wird im ersten Fall meistens eine Stimulationssonde und im zweiten Fall eine so genannte Strip-Elektrode, bestehend aus mehreren linear hintereinander geschalteten Elektroden angewandt.

Bei den intraoperativen Mapping und Monitoring führt die Registrierung der motorisch evozierten Potentiale (MEPs) mittels der elektromyographischen Aufzeichnung (EMG-Aufzeichnung) aus den in den abgeleiteten Muskeln platzierten Nadelelektroden zur Senkung der notwendigen Stromstärke des Stimulationsimpulses. (28) Dabei wird es untersucht, ob ein Stimulationsimpuls mit einem eindeutig interpretierbaren motorisch evozierten Potential (MEP) gefolgt wird. Auch bei präoperativen Verfahren ist dies von Vorteil, soweit es von Patienten toleriert wird. Ansonsten lassen sich bei ausreichender Stimulationsstärke und korrekter Platzierung der Stimulation entsprechende motorische Antworten auch als sichtbare Bewegungen der stimulierten Muskulatur beobachten.

Für die extraoperative Lokalisation des Motorkortex bieten sich auch neue, standardmäßig noch nicht angewandte Verfahren an, wie die Ko-registrierung der elektrokortikographischen Änderungen mit spontanen, mittels einer Videokamera registrierten Bewegungen, die nach einer Arbeit von Vansteensel et. al. (29)

vergleichbare Ergebnisse bringt. Hierbei wurde eine Frequenzanalyse der elektrokortikographischen Aufzeichnung durchgeführt. Diejenigen Elektroden, die eine signifikante Änderung der Frequenz aufwiesen, entsprachen den Elektroden, die zur Aktivierung der entsprechenden Muskeln mittels der EDECS führten. (29)

Trotz der ganzen Palette der Verfahren gilt die IDECS als Goldstandard zur Lokalisation des Motorkortex, da es sich in Bezug auf die Operation um die genaueste Methode handelt. Die Genauigkeit bezieht sich vor allem auf den Vorteil, unmittelbar vor der Resektion, die Lokalisation des Motorkortex verifizieren zu können und daher die Resektionslinie unter Berücksichtigung der funktionell identifizierten Lokalanatomie zu präzisieren. (9, 10, 12, 30) Als Goldstandard gilt sie auch für die Überwachung der Integrität der Strukturen des motorischen Systems während der Resektion, denn Anwendung dieser Methode das Verletzungsrisiko des motorischen Systems während der Resektion minimiert. (11, 12, 31, 32)

Wie bereits erwähnt, kann die direkte elektrische kortikale Stimulation sowohl intraoperativ als auch extraoperativ durchgeführt werden. Um die EDECS durchzuführen, ist eine vorherige Implantation von intrakraniellen Elektroden notwendig. Anschließend wird beim wachen Patienten die Stimulation durchgeführt. Neben der Belastung des Patienten gehört zu den weiteren Nachteilen die Notwendigkeit einer guten Kooperation des Patienten und das Risiko der Verschiebung der implantierten Elektroden mit anschließendem Verlust der Information über die tatsächliche Lokalisation des Motorkortex. Gegenüber der IDECS ist es ein Vorteil, dass kein Einfluss der Anästhetika auf die Messungen verursacht wird. Die Durchführung im ungestörten Umfeld des Patientenzimmers mit gleichzeitigem EEG Monitoring ist ebenfalls vorteilhaft.

In der Literatur gibt es keine eindeutige Meinung, ob die IDECS oder die EDECS zur Lokalisation des primären Motorkortex geeigneter ist. Mehrere Autoren bevorzugen die EDECS (10, 12, 20) und begründen es damit, dass sie mit der IDECS bei Lokalisation des Motorkortex weniger erfolgreich waren. (10, 12) Im Gegensatz dazu berichten Ng et. al. (33), dass sowohl die intraoperative als auch extraoperative Lokalisation des primären Motorkortex mittels einer kortikalen Stimulation bei 10 Kindern (2-18 Jahre) durchgeführt wurde. Bei 9 Kindern stimmten die Ergebnisse überein, nur bei einem Kind war das nicht der Fall. Die Autoren berichten, dass der primäre Motorkortex bei diesem Kind mittels der EDECS in den anterioren Gyrus (cinguli) lokalisiert wurde. Mittels der IDECS konnte es jedoch nicht bestätigt werden. Es wurden keine weiteren Angaben zur

Erklärung der Diskonkordanz gemacht. Es lässt sich jedoch vermuten, dass es zu einer Verschiebung der implantierten Elektroden kam.

3.2.1 Die intraoperative direkte elektrische kortikale Stimulation

Historisch sind zwei Techniken für die Durchführung der IDECS zu unterscheiden. (34) Die ältere wurde von Penfield et. al. beschrieben. (35) Der Kortex wurde innerhalb von 1-3sek. mit einer bipolaren Stimulationssonde mit Frequenz 50-60Hz stimuliert. Die Dauer eines Pulses betrug 0,5-1msek. Die Stimulation ist mit einer hohen Epileptogenität verbunden. Die Häufigkeit von intraoperativen Krampfanfällen liegt bei bis zu 24%. (28, 33, 36-40) Einzelne Studien zeigten auch häufigere intraoperative Anfälle, bis 36%. (41) Die neuere Technik wurde von Taniguchi et. al. vorgestellt. (42) Es wird entweder bipolar oder monopolar mit der Anode stimuliert (die Katode befindet sich in diesem Fall am Skalp). Die Stimulation ist hochfrequent (300-500Hz). Es wird mit 5-7Pulsen stimuliert. Die Dauer eines Pulses ist bis 0,5msek. und der Zeitabstand zwischen zweien Pulsen beträgt 2-3msek. Beim vergleichbaren Erfolg während der Lokalisation des Motorkortex kommen bei dieser Methode die intraoperativen Anfälle bedeutend seltener vor. (33, 42-44) Im Allgemeinen kann die Stimulationsfrequenz auf das Auftreten der Anfälle mit einer extrem niedrigen Frequenz (0,9Hz) und einer niedrigen Stromstärke (0,5mA) einen Inhibitionseffekt auf einen epileptischen Fokus haben. (45)

3.2.2 Das intraoperative Monitoring zur Überwachung der Integrität des Motorsystems

Während der Resektion wird das intraoperative Monitoring durchgeführt, um die Integrität des potentiell gefährdeten Motorsystems überwachen zu können. Die aktuellere Literatur weist hierbei auf ein sehr kontroverses Thema hin, da keine einheitliche Meinung bezüglich der Wertigkeit des Monitorings besteht. Vadivelu et. al. zeigen neben der steigenden Anzahl der Eingriffe mit Einsatz des intraoperativen Monitorings auch eine höhere Frequenz der postoperativen neurologischen Komplikationen bei Eingriffen mit Einsatz des Monitorings im Vergleich zu denen ohne dessen Einsatz. Die Autoren der Arbeit stellen sich die Frage, ob das Monitoring

überhaupt als Standard in der pädiatrischen Neurochirurgie betrachtet werden sollte. (46) Dazu gibt es zur Zeit immer noch Autoren, die gar nicht erwähnen, ob ein intraoperatives Monitoring (und Mapping) bei der epilepsiechirurgischen Behandlung der Kinder angewandt wurde. Diese erwähnen auch keine Daten über mögliche Änderungen des neurologischen Befundes postoperativ. (47) Andere Autoren sehen das intraoperative Monitoring auch bei Kindern als Standard an, denn Anwendung dieser Methode erhöht die Chancen auf Erhalt der motorischen Funktion. (11, 12, 31, 40)

3.2.3 Anästhesie beim intraoperativen Mapping und Monitoring

Epilepsiechirurgische Eingriffe mit dem Einsatz des intraoperativen Mapping und Monitoring zum Zwecke der Lokalisation des Motorkortex und Überwachung der Integrität der Strukturen des Motorsystems werden in Vollnarkose durchgeführt. Eine Anästhesie kann prinzipiell entweder als ausschließliche intravenöse Anästhesie (TIVA) mit Propofol oder als Inhalationsanästhesie mit Fluranen (Isofluran, Sevofluran) geführt werden.

Die Applikation der Flurane führt zur Senkung der Amplitude der MEPs, sodass diese reduziert sind oder sogar fehlen. (40, 48-50) Die Inhalationsanästhetika und Distickstoffmonoxid potenzieren sich einander. (51) Propofol-Applikation führt ebenfalls zur Senkung der Amplitude der MEPs, diese ist jedoch bei einer kontinuierlichen Applikation eher mild ausgeprägt. (52-54) Daher gilt Propofol als das Anästhetikum der Wahl für das intraoperative Mapping und Monitoring des Motorsystems. (25, 31, 40, 43, 52, 55, 56) Die Sicherheit der Propofol-Anästhesie bei Kindern ist umstritten. Im Zusammenhang mit Propofol-Anästhesie bei schwer kranken Kindern wurde über häufigeres Auftreten eines sog. Propofol-Syndroms berichtet. Es handelt sich um einen lebensbedrohlichen Zustand, der durch metabolische Azidose, hämodynamische Instabilität, Multiorganversagen, Hepatomägalie und Rhabdomyolyse charakterisiert ist. (57, 58) Darüber hinaus wurde bei Tiermodellen nachgewiesen, dass Propofol zur Inhibition des mitochondrialen Metabolismus bei sich entwickelnder Hirnrinde führt. (59) Da das Propofol-Syndrom sehr selten auftritt, kann man sagen, dass das Nutzen das Risiko überwiegt.

3.3 Besonderheiten des Kindesalters

3.3.1 Ein anderes ätiologisches Spektrum der pharmakoresistenten Epilepsie

Nach den klassischen anatomischen Vorstellungen liegt das somatomotorische Primärfeld weitgehend in der Vorderwand des Sulcus centralis. (60) Dieses entspricht dem primären Motorkortex. Die Lokalisation des primären Motorkortex kann jedoch von kortikalen Atypien beeinflusst werden, sodass der Homunkulus oft individuell aufgeteilt ist. (12, 33, 61-64) Da eine kortikale Fehlbildung bei bis zu 50% der Fälle in der pädiatrischen Epilepiechirurgie ursächlich gefunden wird (4, 33, 65-68), trägt dies zur Erhöhung des Risikos eines neuen postoperativen neurologischen Defizits bei. Bei Kindern bis zu 4 Jahren steigt der Anteil der Fälle mit einer ursächlich gefundenen kortikalen Fehlbildung auf 60% (67) und bei Kindern bis 3 Jahren sogar auf 80%. (20) Nachweise der Verlagerung der kortikalen Repräsentation für Motorik können auch bei anderen, nicht angeborenen Zuständen mit der pharmakoresistenten Epilepsie vorliegen, wie zum Beispiel Zustände nach perinatalen Insulten. (69)

3.3.2 Relevante Entwicklungsaspekte

Angesichts der anzuwendenden Verfahren zur Lokalisation des primären Motorkortex muss beachtet werden, dass sich pädiatrische Patienten noch in Entwicklung befinden. Infolgedessen weisen diese Patienten zum einen eine limitierte Compliance und zum anderen eine niedrigere Leitfähigkeit des Nervengewebes auf. (12, 70) Erfahrungsgemäß kooperieren Kinder, insbesondere kleinere Kinder, bei Untersuchungen schlechter als Erwachsene. Nicht selten ist gar keine Kooperation des Kindes vorhanden. Präoperative Verfahren wie das funktionelle MRT fällt aus dem gleichen Grund in vielen Fällen als mögliche Untersuchung aus. Ähnlich ist die Aussagekraft der EDECS oft nicht ausreichend. Das einzige präoperative Verfahren, dessen Aussagekraft sich mittels einer Kurznarkose erfolgreich steuern lässt, ist die MRT-Traktographie. Auch diese zeigt allerdings nur indirekt den primären Motorkortex und kann aufgrund der geringeren Myelinisierung erschwert sein. Unter dem Begriff *Myelinisierung* versteht sich die Ausstattung der Nervenfasern mit Myelin, was eine schnellere Erregungsleitung der Nervenfasern erlaubt. Die Myelinisierung beginnt

pränatal im 4. Entwicklungsmonat und wird regional erst postnatal beendet, sodass die Myelinisierung der Axone in der Pyramidenbahn erst im Laufe des zweiten Lebensjahres vollständig ist. (60) Da sich die myelinisierten Fasern einfacher als die nicht myelinisierten Fasern stimulieren lassen (70), ist eine höhere Stimulationsstromstärke notwendig, um die MEPs registrieren zu können. (12)

3.3.3 Epileptogenität der Stimulation

Die kortikale Stimulation wirkt auf das Hirngewebe epileptogen, sodass das Gewebe nach der Stimulation mit spezifischen Änderungen auf elektrokortikographischer Aufzeichnung reagiert. Diese Änderungen bezeichnet man als epilepsietypische Graphoelemente (sog. „*afterdischarges*“). (71) Wenn sie auftreten, besteht bei Erwachsenen der Grund, eine Pause einzulegen und/oder die Parameter der Stimulation umzustellen. Sollten die Graphoelemente nach der Stimulation persistieren (sog. „*self-sustained afterdischarges*“) ist Indikation zur lokalen Applikation einer kalten Kochsalz- oder Ringer-Lösung auf das Hirngewebe gegeben, um die Verbreitung der epileptischen Aktivität und das Auftreten des Krampfanfalls zu vermeiden. (72) Die elektrische Stromstärke des Stimulationsstroms (Stimulationsstärke), bei der die epilepsietypischen Graphoelemente auftreten, entspricht einem epileptogenen Schwellenwert (sog. „*afterdischarge threshold*“). (12, 73) Die Schwellenwerte zur Auslösung der MEPs liegen bei Erwachsenen in der Regel unter dem epileptogenen Schwellenwert. (74) Bei Kindern liegen diese oberhalb des epileptogenen Schwellenwertes. Insbesondere die Kinder im Alter bis 6 Jahren können bei der Stimulation keine motorische Antwort bieten, ohne die epilepsietypischen Graphoelemente zu produzieren. (12, 71)

Dies hat zur Folge, dass die bei Erwachsenen problemlos funktionierenden Protokolle der IDECS bei Kindern, insbesondere bei kleineren Kindern, versagen. (12, 40, 63, 75, 76) Sogar der Einsatz der speziell für Kinder vorgeschlagenen Protokolle (12, 40, 77) führt oft bei kleinen Kindern bei Lokalisation des primären Motorkortex zum Misserfolg. (20) Die häufige Absenz der motorischen Antwort bei kleineren Kindern darf man jedoch keinesfalls so interpretieren, dass das somatomotorische Primärfeld bei Kindern noch nicht entwickelt ist. (78)

4 Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit wurden relevante Daten von pädiatrischen Patienten, die einer IDECS im Rahmen einer epilepsiechirurgischen Operation unterzogen wurden, untersucht und miteinander korreliert. Die IDECS wurde mit einem von uns entwickelten Stimulationsprotokoll durchgeführt. Es wurden zwei Gruppen von Patienten gebildet. Die erste Gruppe setzte sich aus Patienten zusammen, die vor dem siebten Geburtstag operiert wurden. Die zweite Gruppe bildeten Patienten, die nach dem siebten Geburtstag operiert wurden. Beide Gruppen wurden in Anbetracht der relevanten präoperativen Daten (neurologischer Befund, neurochirurgische Voroperation), intraoperative Daten (MEPs, Schwellenwerte der Stimulationsstromstärke, Zeitdauer der Operation) und postoperativen Daten (neurologischer Befund, chirurgische Komplikationen) miteinander verglichen. Darüber hinaus wurden das Alter und der Schwellenwert der Stimulationsstärke in verschiedenen Subgruppen der Patienten miteinander korreliert.

Ziel der vorgelegten Arbeit ist die Machbarkeit und Verlässlichkeit der IDECS bei Lokalisation des primären Motorkortex in der pädiatrischen Epilepsiechirurgie zu untersuchen. Hierfür sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Ist der primäre Motorkortex nach einem festgelegten Protokoll verlässlich identifizierbar?
2. Sind die Ergebnisse der IDECS bei Kindern altersabhängig und durch welche anderen Faktoren werden diese beeinflusst?
3. Ist die IDECS mit unserem Stimulationsprotokoll gefahrlos?
4. Haben die während der IDECS gewonnenen Daten einen Prädiktionwert für den postoperativen neurologischen Befund?

5 Methodik

5.1 Patientencharakteristiken

5.1.1 Zeitraum und Ort der Behandlung

In unserer Studie werden retrospektiv Daten von insgesamt 32 epilepsiechirurgischen Operationen mit Durchführung einer IDECS ausgewertet. Die gesamte Anzahl von Patienten in der Studie beträgt 31, da eine Patientin der Studie zweimal operiert wurde. Es handelt sich um Patienten des Epilepsiezentrum am Universitätsklinikum Motol (Prag, Tschechien), die im Zeitraum vom Februar 2010 bis zum September 2013 in der Abteilung für Kinderneurochirurgie des Klinikums operiert wurden. Die Auswertung der Daten wurde gemeinsam mit dem Arbeitsbereich der Pädiatrischen Neurochirurgie der Charité Universitätsmedizin Berlin durchgeführt.

5.1.2 Alter und Gruppenzuordnung

Das Alter zum Zeitpunkt der Operation befindet sich in der Spanne von 1 Jahr und 7 Monaten bis einschließlich 18 Jahre (Median=8,15 Jahre, IQR=4,48-14,50 Jahre). 15 Operationen fanden vor dem siebten Geburtstag der Patienten statt (Median=4,40 Jahre, IQR=2,55-6,20 Jahre), 17 Operationen wurden danach durchgeführt (Median=14,00 Jahre, IQR=10,80-17,00 Jahre). Zur Datenanalyse der Altersabhängigkeit wurden die Patienten in folgende Gruppen unterteilt: Gruppe der vor dem siebten Geburtstag operierten Patienten (weiter *Gruppe A* genannt) und Gruppe der nach dem siebten Geburtstag operierten Patienten (weiter *Gruppe B* genannt). Eine Patientin wurde zweimal operiert, wobei das erste Mal im Alter von 6 Jahren und 8 Monaten und das zweite Mal im Alter von 7 Jahren und 8 Monaten operiert wurde. Diese Patientin wurde in zwei Fällen betrachtet und für die statistische Auswertung in beiden Gruppen eingeteilt. Zudem wurden hierbei die beiden erhobenen Messdaten miteinander verglichen. 6 aus 15 Patienten der Gruppe A bilden ganz kleine Kinder, die im Alter bis einschließlich 35 Monaten operiert wurden.

5.1.3 Geschlechtsverteilung

Unser Patientenkollektiv besteht aus 16 männlichen Patienten (n=7 Patienten der Gruppe A; n=9 Patienten der Gruppe B) und 15 weiblichen Patientinnen (n=7 Patientinnen der Gruppe A; n=7 Patientinnen der Gruppe B, zuzüglich der zweimal operierten Patientin in beiden Gruppen). Im Weiteren wird der Begriff *Patient* grundsätzlich geschlechtsneutral verwendet.

5.1.4 Epileptologische Charakteristiken der Patienten

5.1.4.1 Alter zum Zeitpunkt der ersten Epilepsie-Manifestation

Spanne des Alters der ersten Epilepsie-Manifestation befindet sich von wenigen Stunden nach der Geburt bis zum Alter von 12Jahren und 7Monaten (Median=1,65, IQR=0,48-5,2Jahre). Für die Gruppe A beträgt diese von wenigen Stunden nach dem Geburt bis 6Jahren (Median=1,1Jahre, IQR=0,33-2,2Jahre), für die Gruppe B von wenigen Stunden nach dem Geburt bis 12Jahren und 7Monaten (Median=2,5Jahre, IQR=0,6-6,8Jahre). Übersichtlich ist die Anzahl von Patienten mit entsprechenden Angaben zum Zeitpunkt der ersten Epilepsie-Manifestation aus der Tabelle Nr. 1 zu entnehmen.

Tabelle Nr. 1: Zeitpunkt der ersten Epilepsie-Manifestation aufgeteilt nach Altersgruppen

	Gr. A	Gr. B	Alle
Anzahl der Fälle	15	17	32
Minimaler Wert [Jahre]	0,1	0,1	0,1
Maximaler Wert [Jahre]	6,0	12,6	12,6
Median (IQR) [Jahre]	1,10 (0,33-2,20)	2,50 (0,60-6,80)	1,65 (0,48-5,20)
Mittelwert±SD [Jahre]	1,49±1,5	4,53±4,3	3,10±3,6

Abkürzungen: Gr. = Gruppe, IQR = Interquartilabstand, SD = Standardabweichung

5.1.4.2 Typen und Frequenz der Anfälle

Für die Einordnung der epileptischen Anfälle unserer Patienten wurde die Internationale Klassifikation der epileptischen Anfälle (ILAE Classification) angewandt. (79) Insgesamt 24 Patienten litten an einem Anfall im Zeitraum von 3Monaten vor Operation, davon

handelte es sich bei 12 Patienten um einen einfach fokalen Anfall (n=6 Patienten der Gruppe A; n=6 Patienten der Gruppe B). Bei 4 Patienten wurde ein komplex fokaler Anfall (n=3 Patienten der Gruppe A; n=1 Patient der Gruppe B), bei 2 Patienten ein sekundär generalisierter tonisch-klonischer Anfall (n=2 Patienten der Gruppe B), bei einem Patienten ein „primär“ generalisierter Anfall (n=1 Patient der Gruppe A) und bei 5 Patienten ein nicht klassifizierbarer Anfall beschrieben (n=4 Patienten der Gruppe A; n=1 Patient der Gruppe B). Insgesamt 8 Patienten litten an heterogenen Anfallstypen in den oben genannten Zeitraum (n=1 Patient der Gruppe A; n=7 Patienten der Gruppe B). Übersichtlich ist die Anzahl von Patienten mit einem entsprechenden Typ des Anfalls aus der Tabelle Nr. 2 zu entnehmen.

Tabelle Nr. 2: Anzahl der Fälle unterteilt nach Typen der epileptischen Anfälle

		Gr. A	Gr. B	Alle
ein Typ der Anfälle	SPS	6	6	12
	CPS	3	1	4
	SGTCS	0	2	2
	generalisierter Anfall	1	0	1
	nicht klassifizierbarer Anfall	4	1	5
heterogene Anfälle		1	7	8

Abkürzungen: Gr. = Gruppe, SPS = einfach fokaler Anfall, CPS = komplex fokaler Anfall, SGTCS = sekundär generalisierter tonisch-klonischer Anfall

25 Patienten (n=12 Patienten der Gruppe A; n=13 Patienten der Gruppe B) erlitten mindestens einen epileptischen Anfall täglich im Zeitraum von mindestens 3 Monaten vor der Indikationsstellung zur Operation. 7 Patienten (n=3 Patienten der Gruppe A; n=4 Patienten der Gruppe B) erlitten mindestens einen epileptischen Anfall pro Woche, jedoch weniger als einen pro Tag im oben genannten Zeitraum. In der Studie gibt es keinen Patienten, der weniger als 1 Anfall wöchentlich im oben genannten Zeitraum erlitt. Perioden der Häufigkeitsvermehrung von Anfällen aufgrund Reduktion der antiepileptischen medikamentösen Therapie im Rahmen der präoperativen Diagnostik (Video-EEG-Monitoration, Ausfertigung der ictalen Phase der SPECT-Untersuchung) blieben im oben genannten Zeitraum von 3 Monaten unberücksichtigt. Übersichtlich sind die Angaben über die Frequenz der Anfälle mit der entsprechenden Anzahl von Patienten aus der Tabelle Nr. 3 zu entnehmen.

Tabelle Nr. 3: Anzahl der Patienten unterteilt nach Frequenz der epileptischen Anfälle im Zeitraum von 3 Monaten vor Stellung der Indikation zur Operation

	Gr. A	Gr. B	Alle
mindestens einmal täglich	12	13	25
mindestens einmal wöchentlich, jedoch weniger als täglich	3	4	7

Abkürzungen: Gr.= Gruppe

5.1.4.3 Ätiologie der pharmakoresistenten Epilepsie

Die Ursache der Epilepsie betreffend, handelte es sich bei 7 Patienten (n=4 Patienten der Gruppe A; n=3 Patienten der Gruppe B) um einen Tumor, davon in 5 Patienten um einen Dysembryoplastischen Neuroektodermalen Tumor (DNET) (n=3 Patienten der Gruppe A; n=2 Patienten der Gruppe B) und in 2 Patienten um ein Gangliogliom (n=1 Patient der Gruppe A; n=1 Patient der Gruppe B). Bei 15 Patienten (n=7 Patienten der Gruppe A; n=8 Patienten der Gruppe B) wurde die Epilepsie durch eine kortikale Dysplasie verursacht. Bei 9 Patienten (n=4 Patienten der Gruppe A; n=5 Patienten der Gruppe B) handelte es sich um eine noch nicht operierte fokale kortikale Dysplasie (FCD). Eine Resektion des Residuums einer FCD wurde bei 4 Patienten durchgeführt (n=1 Patient der Gruppe A; n=3 Patienten der Gruppe B). Bei 2 Patienten wurde eine multilobäre kortikale Dysplasie (MCD) (n=2 Patienten der Gruppe A) ursächlich diagnostiziert. Bei 5 Patienten wurde eine Tuberöse Sklerose festgestellt (n=4 Patienten der Gruppe A; n=1 Patienten der Gruppe B). In den übrigen 5 Fällen (n=5 Fälle der Gruppe B) wurde die Epilepsie durch eine Erkrankung, die in der Regel weniger häufig mit Anfallsleiden verbunden ist, verursacht. Es handelte sich um einen ischämischen Schaden der rechten Hemisphäre als Folge einer embolischen Komplikation nach einer kardiochirurgischen Operation wegen Fallot-Tetralogie (n=1), einen Zustand nach einem Schädel-Hirn-Trauma mit Hirnkontusionen (n=1), einen Zustand nach operativer und radiotherapeutischer Behandlung eines Primitiven Neuroektodermalen Tumors (n=1), eine porencephale Zyste vaskulärer Ätiologie (n=1) und eine komplexe Malformation mit zahlreichen Zysten, Agenesie des Corpus callosum und einen nicht shuntabhängigen Hydrocephalus e vacuo (n=1). Bei Dualpathologien (z.B. Tumor mit dysplastischen Änderungen des angrenzenden Kortex) wurde nur die histopathologisch führende Pathologie berücksichtigt. Übersichtlich sind die Angaben über die Ursache der Epilepsie mit der entsprechenden Anzahl von Patienten aus der Tabelle Nr. 4 zu entnehmen.

Tabelle Nr. 4: Anzahl der Patienten unterteilt nach Ursache der Epilepsie

	Gr. A	Gr. B	Alle
Tumor	4	3	7
DNET	3	2	5
Gangliogliom	1	1	2
kortikale Dysplasie	7	8	15
FCD (die erste Resektion)	4	5	9
FCD (Resektion des Residuums)	1	3	4
MCD	2	0	2
TSC	4	1	5
Andere	0	5	5

Abkürzungen: Gr.= Gruppe, DNET = Dysembryoplastischer Neuroektodermaler Tumor, FCD = fokale kortikale Dysplasie, MCD = multilobäre kortikale Dysplasie, TSC = Tuberöse Sklerose

5.1.4.4 Lokalisation der epileptogenen Zone

Die Lokalisation der epileptogenen Zone wurde anhand der präoperativen Untersuchungen bestimmt. Für die Bestimmung war derjenige pathologische Befund einer Bildgebung entscheidend, der mit dem auffälligen Befund eines Video-EEG-Monitorings korreliert hat. Als Bildgebung wurde an erster Stelle ein MRT angewandt (Abbildung Nr. 1a). Bei MRT-negativem Befund war der pathologische Befund der Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) und seine Korregistration mit dem MRT Befund wegweisend (Abbildung Nr. 1b). Bei SPECT-negativem Befund wurde auf den Befund der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zurückgegriffen (Abbildung Nr. 1c). Sollte sich der oben genannte pathologische Befund ausschließlich in einem Hirnlappen erstrecken, wurde die epileptogene Zone als monolobär bezeichnet. In Fällen mit dem pathologischen Befund in mehreren Lappen wurde diese als multilobär bezeichnet. In 24 Fällen wurde die epileptogene Zone monolobär lokalisiert (n=10 Fälle der Gruppe A; n=14 Fälle der Gruppe B). In 8 Fällen wurde die Zone multilobär lokalisiert (n=5 Fälle der Gruppe A; n=3 Fälle der Gruppe B). Übersichtlich sind die Angaben über die bildmorphologische Lokalisation der epileptogenen Zone mit der entsprechenden Anzahl von Patienten aus der Tabelle Nr. 5 zu entnehmen.

Tabelle Nr. 5: Anzahl der Patienten unterteilt nach bildmorphologischer Lokalisation der epileptogenen Zone

	Gr. A	Gr. B	Alle
monolobäre Lokalisation	10	14	24
multilobäre Lokalisation	5	3	8

Abkürzungen: Gr.= Gruppe

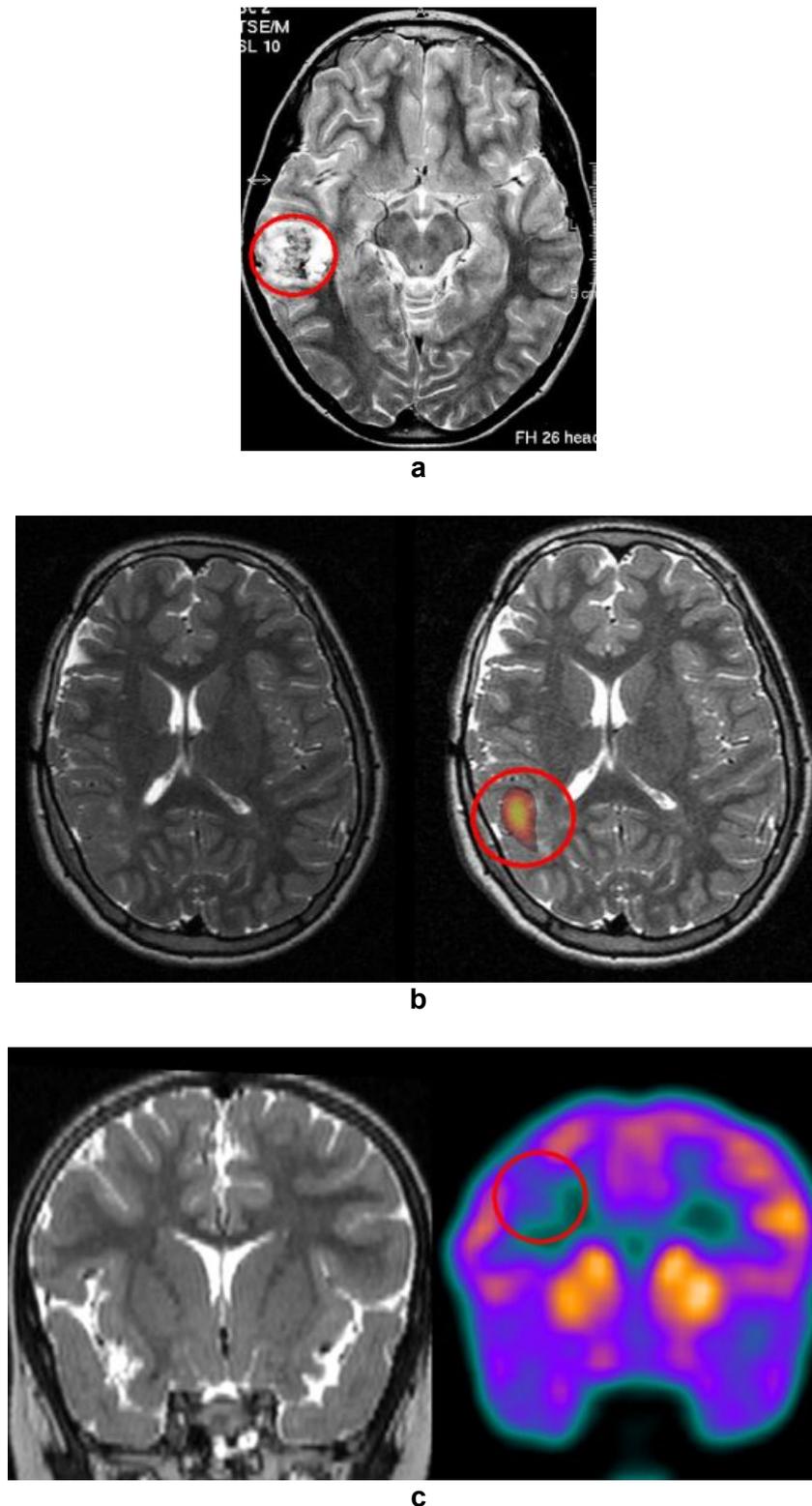


Abbildung Nr. 1: Radiologische und nuklearmedizinische Befunde. **(a)** eindeutig identifizierbare Raumforderung temporal rechts (DNET= Dysembryoplastischer Neuroektodermaler Tumor) mittels einer MRT-Untersuchung, **(b)** links - ursprünglich negativ ausgewertete MRT-Untersuchung, rechts - Korregistration der MRT-Untersuchung mit auffälligem Befund aus sog. iktalem SPECT (SPECT-Untersuchung, die unmittelbar nach einem epileptischen Anfall durchgeführt wurde) zeigt Hinweis auf eine fokale kortikale Dysplasie parietal rechts, **(c)** links - ursprünglich negativ ausgewertete MRT-Untersuchung, rechts - PET-Untersuchung mit auffälligem Hypometabolismus frontal rechts als möglicher Hinweis auf eine fokale kortikale Dysplasie

5.1.5 Präoperativer neurologischen Befund

In insgesamt 6 Fällen wurde bereits präoperativ eine Hemiparese nachgewiesen (n=3 Fälle der Gruppe A; n=3 der Gruppe B). In allen 6 Fällen befand sich die Hemiparese kontralateral zur Hemisphäre, an der die Resektion anschließend durchgeführt wurde. In 5 Fällen entsprach die Kraftminderung einem Kraftgrad 4 auf der Kraftgradskala des British Medical Research Council. (80) Im übrigen Fall, der aus der Gruppe B stammte, entsprach die Kraftminderung dem Kraftgrad 3. Zwischen den Patienten mit Hemiparese des Kraftgrades 4 gab es zwei Patienten mit leichter psychomotorischer Retardierung (PMR).

In 8 Fällen (n=4 Patienten der Gruppe A; n=4 Patienten der Gruppe B) war der präoperative neurologische Befund abnormal, jedoch ohne Hemiparese. Es handelte sich um eine Broca-Aphasie (n=1 Patienten der Gruppe A; n=1 Patienten der Gruppe B), eine Kombination von Gangstörung, Rumpfataxie und Gleichgewichtsstörung, dem sog. paleo-cerebellären Syndrom entsprechend, bei Zustand nach Masern Infektion (n=1 Patienten der Gruppe A), eine leichte PMR (n=1 Patienten der Gruppe A; n=1 Patienten der Gruppe B), eine Kombination einer leichten PMR und Strabismus (n=2 Patienten der Gruppe B), eine Kombination einer mittelschweren PMR und eines paleo-cerebellären Syndroms bei Frühgeburtlichkeit (n=1 Patienten der Gruppe A).

In den übrigen 18 Fällen (n=8 Patienten der Gruppe A; n=10 Patienten der Gruppe B) war der präoperative neurologische Befund unauffällig. Übersichtlich sind die Angaben zum präoperativen neurologischen Befund mit der entsprechenden Anzahl von Patienten aus der Tabelle Nr. 6 zu entnehmen.

Tabelle Nr. 6: Anzahl der Patienten unterteilt nach dem präoperativen neurologischen Befund

	Gr. A	Gr. B	Alle
Hemiparese	3	3	6
Kraftgrad 4/5	3	2	5
...davon gleichzeitig mit leichter PMR	1	1	2
Kraftgrad 3/5	0	1	1
Abnormaler neurologischer Befund ohne Hemiparese	4	4	8
Broca-Aphasie	1	1	2
paleo-cerebelläres Syndrom	1	0	1
leichte PMR	1	1	2
leichte PMR und Strabismus	0	2	2
MS PMR und paleo-cerebelläres Syndrom	1	0	1
Intakter präoperativer neurologischer Befund	8	10	18

Abkürzungen: Gr. = Gruppe, PMR = psychomotorische Retardierung, MS PMR = mittelschwere psychomotorische Retardierung

5.1.6 Nebenerkrankungen

Insgesamt 11 Patienten litten an einer Nebenerkrankung. Es handelte sich um gastroösophagealen Reflux (n=2 Patienten der Gruppe A), Zöliakie (n=1 Patient der Gruppe A), benigne Hyperbilirubinämie (n=1 Patient der Gruppe A; n=2 Patienten der Gruppe B), rezidivierende Entzündungen der Atemwege (n=1 Patient der Gruppe A; n=2 Patienten der Gruppe B), Angiomyolipome der Niere (n=1 Patient der Gruppe B), postinfektiöse Hepatopathie bei Zustand nach Varizellen Infektion (n=1 Patient der Gruppe B). Übersichtlich sind die Angaben zu den Nebenerkrankungen mit der entsprechenden Anzahl von Patienten aus der Tabelle Nr. 7 zu entnehmen.

Tabelle Nr. 7: Anzahl der Fälle unterteilt nach Nebenerkrankungen

	Gr. A	Gr. B	Alle
Fälle mit einer Nebenerkrankung	5	6	11
gastroösophagealer Reflux	2	0	2
Zöliakie	1	0	1
benigne Hyperbilirubinämie	1	2	3
rezidivierende Entzündungen der Atemwege	1	2	3
Angiomyolipome der Niere	0	1	1
postinfektiöse Hepatopathie	0	1	1
Fälle ohne eine Nebenerkrankung	10	11	21

Abkürzungen: Gr. = Gruppe

5.1.7 Voroperationen am Gehirn

In insgesamt 6 Fällen wurde vor der ausgewerteten epilepsiechirurgischen Operation bereits eine Hirnoperation durchgeführt. In 2 Fällen handelte es sich um keine epilepsiechirurgische Operation (dekompressive Kraniektomie bei einem Schädel-Hirn-Trauma (n=1), mikrochirurgische Exstirpation eines PNETs (n=1)). Beide Patienten stammen aus der Gruppe B. In 2 Fällen handelte es sich um eine epilepsiechirurgische Operation, die ohne IDECS durchgeführt wurde (n=1 Patient der Gruppe A; n=1 Patient der Gruppe B). In einem Fall handelte es sich um epilepsiechirurgische Operation mit der IDECS, bei der jedoch nicht protokollgemäß ein anderes Gerät zur Durchführung der IDECS verwendet wurde. Das andere Gerät hat im Vergleich mit dem protokollgemäß verwendeten Gerät andere Stimulationsparameter und lässt keine Möglichkeit der EMG-Aufzeichnung zu, deswegen wurde diese

Operation nicht in die Auswertung aufgenommen. Sowohl die nicht ausgewertete als auch die ausgewertete Operation dieses Patienten fanden im Alter von mehr als 7 Jahre statt (n=1 Patient der Gruppe B).

Bei einer Patientin, wurden zwei Operationen als zwei Fälle ausgewertet. Als pharmakoresistente Epilepsie wurde eine FCD bei der Patientin ursächlich beurteilt. Die erste Operation brachte keine zufriedenstellende Reduktion der Frequenz der epileptischen Anfälle. Es korrelierte mit dem postoperativ durchgeführten MRT, in dem ein Residuum der FCD nachgewiesen werden konnte. Bei erfolglosen Versuchen, die Frequenz der Anfälle medikamentös zu reduzieren, wurde eine neue Operationsindikation gestellt. Die erste Operation wurde im Alter von 6 Jahren und 8 Monaten durchgeführt und daher wurde sie als Fall der Gruppe A ausgewertet. Die zweite Operation wurde im Alter von 7 Jahren und 8 Monaten und daher wurde sie als Fall der Gruppe B ausgewertet.

Eine Implantation der intrakraniellen Elektroden zum Zwecke eines invasiven Video-EEG-Monitorings ist nicht als Voroperation eingeordnet worden. Übersichtlich sind die Angaben zu den Fällen mit und ohne eine Hirnoperation vor der ausgewerteten epilepsiechirurgischen Operation mit der entsprechenden Anzahl von Patienten aus der Tabelle Nr. 8 zu entnehmen.

Tabelle Nr. 8: Anzahl der Fälle unterteilt abhängig davon, ob eine Hirnoperation vor der ausgewerteten epilepsiechirurgischen Operation durchgeführt wurde

		Gr. A	Gr. B	Alle
Fälle mit Voroperation am Gehirn		1	5	6
	...keine EO	0	2	2
Bei der Hirnoperation handelte es sich um...	...EO ohne IDECS	1	1	2
	...EO mit nicht protokollgemäß durchgeführter IDECS	0	1	1
	...EO mit protokollgemäß durchgeführter IDECS	0	1	1
Fälle ohne Voroperation am Gehirn		14	12	26

Abkürzungen: Gr. = Gruppe, EO = epilepsiechirurgische Operation, IDECS = intraoperative direkte elektrische kortikale Stimulation

5.2 Lokalisation der Resektion

In insgesamt 17 Fällen (n=8 Fälle der Gruppe A; n=9 Fälle der Gruppe B) wurde die Resektion oberhalb der Sylvischen Fissur (d.h. im Bereich des frontalen und/oder parietalen Lappens) vorgenommen, in 15 Fällen (n=7 Fälle der Gruppe A; n=8 Fälle der

Gruppe B) wurde diese unterhalb der Fissur durchgeführt (d.h. im Bereich des temporalen Lappens). Multilobäre Resektion, die sowohl oberhalb als auch unterhalb der Fissur vorgenommen wurden, waren anhand des überwiegenden Anteils der Resektion einer der beiden oben genannten Lokalisationen zugeordnet. Übersichtlich sind die Angaben zur Lokalisation der Resektion mit der entsprechenden Anzahl von Patienten aus der Tabelle Nr. 9 zu entnehmen.

Tabelle Nr. 9: Anzahl der Patienten unterteilt nach Lokalisation der Resektion

	Gruppe A	Gruppe B	Alle
Oberhalb der Sylvischen Fissur	8	9	17
Unterhalb der Sylvischen Fissur	7	8	15

5.3 Operationstechnik

Es handelte sich ausnahmslos um Resektionseingriffe, die in mikrochirurgischer Technik durchgeführt wurden. Die Eingriffe wurden in Vollnarkose mit Propofol durchgeführt. Die Propofol-Dosis betrug vom 8 bis 10 mg/kg/Stunde. Alle Eingriffe wurden von demselben Operateur vorgenommen. Die Spanne der Zeitdauer des Eingriffs befindet sich in der Spanne von 3,8 bis 7,7 Stunden (Median=5,05 Stunden, IQR=4,68-5,63 Stunden). In der Gruppe A dauerte der Eingriff von 3,8 bis 5,9 Stunden (Median=4,70 Stunden, IQR=4,50-5,35 Stunden), in der Gruppe B von 4,4 bis 7,7 Stunden (Median=5,10 Stunden, IQR=4,70-6,70 Stunden). Übersichtlich sind die Angaben über die Zeitdauer des Eingriffs mit der entsprechenden Anzahl von Patienten aus der Tabelle Nr. 10 zu entnehmen.

Tabelle Nr. 10: Zeitdauer des Eingriffs aufgeteilt nach Altersgruppen

	Gruppe A	Gruppe B	Alle
Anzahl der ausgewerteten Fälle	15	17	32
Minimaler Wert [Stunden]	3,8	4,4	3,8
Maximaler Wert [Stunden]	5,9	7,7	7,7
Median (IQR) [Stunden]	4,70 (4,50-5,35)	5,10 (4,70-6,70)	5,05 (4,68-5,63)
Mittelwert±SD [Stunden]	4,88±0,6	5,67±1,2	5,30±1,0

Abkürzungen: IQR = Interquartilabstand, SD = Standardabweichung

5.4 Technik der intraoperativen direkten elektrischen kortikalen Stimulation

5.4.1 Ziel der intraoperativen direkten elektrischen kortikalen Stimulation

Das Ziel der IDECS unterschied sich dahingehend, ob es sich um das intraoperative Mapping oder um das intraoperative Monitoring handelte. Das intraoperative Mapping war auf die intraoperative Identifizierung des primären Motorkortex vor der Resektion und gegebenenfalls der nahe liegenden Teilen der Pyramidenbahn im Laufe der Resektion gezielt. Hingegen war das intraoperativen Monitoring auf eine frühzeitige Benachrichtigung des Neurochirurgen über Gefahr der Verletzung der Pyramidenbahn durch kontinuierliche Ableitung der motorisch evozierten Potentiale (MEPs) ausgerichtet.

5.4.2 Das angewandte Gerät und seine Einstellung

Zur Stimulation wurde das Gerät *Endeavor™ IOM System* der Firma *Natus Medical Incorporated* (Pleasanton, Kalifornien, USA) angewandt. (Abbildung Nr. 2) Das Gerät



Abbildung Nr. 2: *Gerät Endeavor™ IOM System* der Firma *Natus Medical Incorporated* (Pleasanton, Kalifornien, USA), Quelle: <http://www.youngwoomeditech.com/?author=1&paged=2&ckattempt=1> (Zugriff: 12.05.2015)

stimuliert mit monophasischen Pulsen und ermöglicht die Frequenz des Stimulationsstroms, die Dauer eines Pulses und die Anzahl der Pulse in einer Serie (sog. *train*) einzustellen. Dazu ermöglicht es die EMG-Aufzeichnung zur Registrierung der MEPs.

Es wurde mit Wechselstrom stimuliert. Die von uns verwendete Frequenz des Stimulationsstroms beträgt 500Hz. Daher beträgt das sog. „*after stimulus interval*“ 0,002sek. Da wir die Anzahl der Pulse in einem *train* auf 15 einstellten, beträgt die Dauer eines *train* 0,03sek. Es handelte sich um monophasische Pulse. Bezüglich der Dauer eines Pulses entschieden wir uns für 0,0004sek. Die Pause zwischen zwei Pulsen beträgt daher 0,0016sek. Das Gerät ermöglicht Stimulation mit Stromstärke bis zum 100mA. Die Abbildung Nr. 3 zeigt eine graphische Darstellung eines *trains*, das mittels Oszilloskop des Herstellers *Hantek*® (Qingdao City, Shandong Province, China) abgebildet werden konnte.

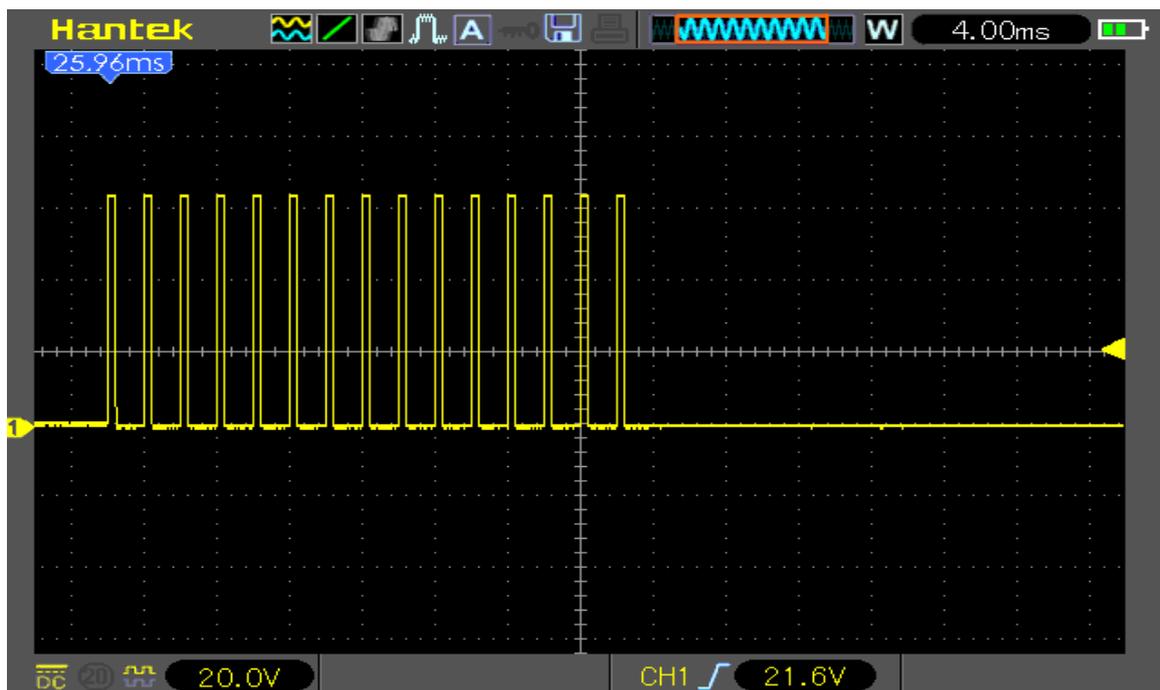


Abbildung Nr. 3: Graphische Darstellung eines *trains*, das mittels Oszilloskop des Herstellers *Hantek*® (Qingdao City, Shandong Province, China) abgebildet werden konnte

5.4.3 Registrierung der motorisch evozierten Potenziale (MEPs)

Um festzustellen, ob die Stimulation einer konkreten Stelle des Kortex zur Aktivierung der bestimmten Muskeln führt, wurde das EMG-Signal zur Registrierung der MEPs von bestimmten Muskeln abgeleitet. Zur Registrierung des EMG-Signals wurden EMG-Nadeln (Zubehör des Endeavor Geräts, Firma *Natus Medical Incorporated* (Pleasanton, Kalifornien, USA)) angewandt. Von welchen Muskeln das EMG-Signal abgeleitet wurde, entschied sich abhängig von der anhand der präoperativen Untersuchungen geplanten Resektionslokalisierung. Sollte sich diese im Bereich der kortikalen Repräsentation für das Gesicht befinden, wurde das Signal von *Musculus orbicularis oculi* und *Musculus orbicularis oris* abgeleitet. Im Falle der Resektionslokalisierung im Bereich der kortikalen Repräsentation für die oberen Extremitäten wurde das Signal von Thenar und Hypothenar abgeleitet und für die unteren Extremitäten von *Musculus tibialis anterior*, *Musculus gastrocnemius*, *Musculus abductor hallucis* und *Musculus abductor digiti minimi*. Das EMG-Signal wurde ausschließlich aus kontralateralen Muskeln abgeleitet.

5.4.4 Intraoperatives Mapping

5.4.4.1 Stimulationssonde für das intraoperative Mapping

Zur Stimulation wurde eine bipolare Kugelsonde verwendet. Die Kugelsonde ist Zubehör des Ojemann Cortical Stimulator und wird von Integra LifeSciences (Plainsboro, New Jersey, USA) hergestellt. Durchmesser der Kugel der Sonde beträgt 1,5 mm. Der Abstand der Kugeln ist nicht einstellbar und beträgt 5 mm (Abbildung Nr. 4).

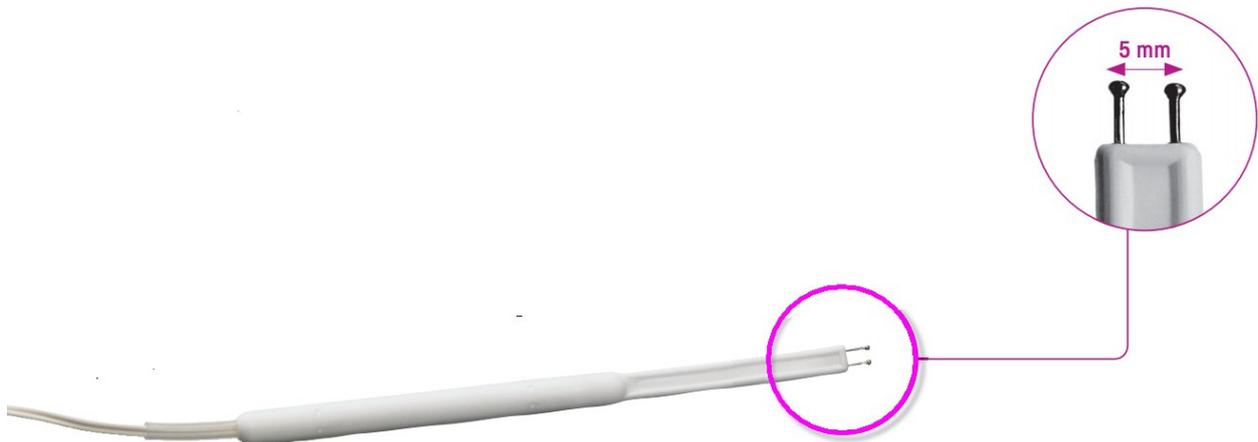


Abbildung Nr. 4: Bipolare Kugelsonde des Herstellers Integra LifeSciences (Plainsboro, New Jersey, USA), Quelle: <https://www.integralife.com/stimulators-probes/product/bipolar-probe-for-ocs2-cortical-stimulator> (Zugriff: 12.05.2015, überarbeitet)

5.4.4.2 Ablauf des intraoperativen Mapping

Der Neurochirurg legt die Stimulationssonde an einen zu messenden Punkt des Kortex an. Sobald die Sonde angelegt ist, setzt er davon den am Gerät sitzenden Neurophysiologen in Kenntnis. Der Neurophysiologe löst nun eine sog. *train-Stimulation* der oben genannten Charakteristiken aus. Anschließend informiert er den Neurochirurgen, ob die MEPs eines der abgeleiteten Muskeln an der laufenden EMG-Aufzeichnung zu beobachten waren. Danach legt der Neurochirurg die Sonde an einen anderen zu messenden Punkt des Kortex und der ganze Vorgang wird wiederholt, bis diejenige Grenze des primären Motorkortex, die nah der geplanten Resektionsgrenze liegt, eindeutig definiert ist. Die anhand der präoperativen Untersuchungen und der intraoperativen Elektrokortikographie geplante Resektionsgrenze ist somit präzisiert und gilt nun als die definitive Resektionsgrenze zum eloquenten Kortex.

Die Stimulation fing mit Stromstärke des Stimulationsstroms von 30-40mA an. Sollten keine MEPs auslösbar sein, wurde die Stromstärke stufenweise bis zum maximalen Wert von 100mA erhöht. Sollten die MEPs lebhaft auslösbar sein, wurde die Stromstärke gesenkt und mit Identifizierung der entblößten Teile des primären Motorkortex fortgesetzt. Nach der erfolgreichen Identifizierung des primären Motorkortex wurde die Stromstärke gesenkt, um die niedrigste Stromstärke, die noch zum eindeutig interpretierbaren MEP mit Amplitude von mehr als 50 μ V führt,

festzustellen. Die hiermit festgestellte Stromstärke wurde als Ausgangsstromstärke beim intraoperativen Monitoring verwendet. Ein Beispiel des Verlaufs des intraoperativen Mapping stellt die Abbildung Nr. 5 dar.

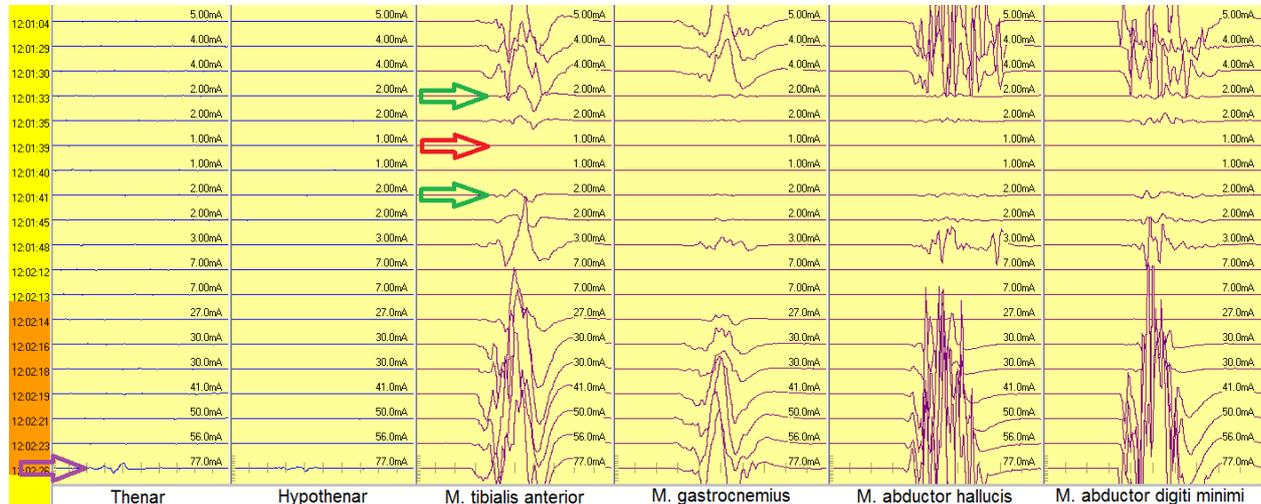


Abbildung Nr. 5: Aufzeichnung der motorisch evozierten Potentiale (MEPs) beim Mapping im Zeitverlauf. Bei Auslösung jeder *train-Stimulation* wird in der linken Spalte die Zeit der Auslösung abgebildet. Dabei werden EMG-Kurven für alle abgeleiteten Muskeln aufgezeichnet. Die Aufzeichnung befindet sich in der jeweiligen Zeile rechts von der Spalte mit der Zeitangabe. Nachdem die motorische Repräsentation für die untere Extremität festgelegt worden war (ist nicht abgebildet), erfolgte die sukzessive Senkung der Stromstärke, um die Stromstärke, die noch zum eindeutig interpretierbaren MEP führt, festzustellen. Bei Stromstärke von 2mA zeigte sich noch ein eindeutig reproduzierbares MEP (grüner Pfeil), das bei 1mA schon fehlt (roter Pfeil). Anschließend wurde versucht, die motorische Repräsentation für die obere Extremität festzulegen. Zu diesem Zweck wurde die Stimulationsstärke wieder erhöht und der Kortex an der Stelle der vermutlichen motorischen Repräsentation für die obere Extremität stimuliert, wobei die Muskeln der unteren Extremität massiv mitreagiert haben. Die ersten MEPs von Muskeln der oberen Extremität konnten jedoch erst bei Stromstärke von 77mA (lila Pfeil) abgeleitet werden und dazu noch mit der gleichzeitigen massiven Aktivierung der Muskeln der unteren Extremität.

5.4.5 Intraoperatives Monitoring

5.4.5.1 Strip-Elektroden für das intraoperative Monitoring

Das intraoperativen Monitoring wurde mittels eines der Strip-Elektroden durchgeführt, der bereits bei der Elektrokortikographie verwendet war. Strip-Elektrode ist ein Streifen, das aus mehreren hintereinander geschalteten Kontakten besteht (Abbildung Nr. 6). Es wurden Strip-Elektroden mit verschiedener Anzahl (4, 6 oder 8) der Kontakte des Herstellers *Natus Medical Incorporated* (Pleasanton, Kalifornien, USA) verwendet.



Abbildung Nr. 6: Strip-Elektrode mit 8 Kontakten des Herstellers Natus Medical Incorporated (Pleasanton, Kalifornien, USA), Quelle: <http://www.natus.com/documents/015195E1%20Supply%20catalog%20bookmarks.pdf> (Zugriff: 28.05.2017, überarbeitet)

5.4.5.2 Ablauf des intraoperativen Monitoring

Die Strip-Elektrode wurde befeuchtet und anschließend auf den durch Mapping lokalisierten primären Motorkortex angelegt. Die Anlage erfolgte so, dass möglichst viele Elektroden der Strip-Elektrode mit dem primären Motorkortex in Kontakt sind. Die Stimulationsparameter waren weitgehend gleich wie beim intraoperativen Mapping bis auf folgende zwei Unterschiede:

1. Die Stimulation war kontinuierlich, d.h. das Gerät löste einmal pro Sekunde ein *train* mit 15 Pulsen, der Dauer eines Pulses 0,0004sek. und der Frequenz 500Hz aus. Die Stimulation erfolgte über die gesamte Dauer der Resektion.
2. Um die durch Stimulation bedingte Belastung des Hirngewebes möglichst zu vermeiden, wurde die Ausgangsstromstärke so eingestellt, dass sie der niedrigsten Stromstärke, die beim Mapping (d.h. bei IDECS mit Kugelsonde) noch zum eindeutig interpretierbaren MEP mit Amplitude von mehr als 50 μ V führte, entsprach. Abhängig von der jetzigen EMG-Antwort (d.h. bei IDECS mit Strip-Elektrode) wurde die Einstellung der Stromstärke weiter optimiert, bis die niedrigste Stromstärke, die noch zum eindeutig interpretierbaren MEP mit Amplitude von mehr als 50 μ V führte, festgestellt wurde. Dieser Wert der Stromstärke gilt nun als *Schwellenwert des Stimulationsstroms vor der Resektion*.

Im Verlauf der Resektion musste die Stromstärke gelegentlich geändert werden, sodass die Stromstärke am Ende der Resektion dem *Schwellenwert des Stimulationsstroms vor der Resektion* nicht immer gleich war. Die niedrigste Stromstärke, die noch zum eindeutig interpretierbaren MEP mit Amplitude von mehr als 50 μ V am Ende der

Resektion führte, gilt als *Schwellenwert des Stimulationsstroms nach der Resektion*. Diese Abschlusskontrolle wurde jedoch vor allem aus akademischen Gründen durchgeführt, um sie mit dem postoperativen neurologischen Zustand des Patienten zu korrelieren. Aus klinischer Sicht bietet diese dem Operateur lediglich eine unsichere Prädiktion über mögliche Änderungen der motorischen Funktionen des Patienten.

Während der Resektion wurde die Strip-Elektrode entweder gar nicht oder nur geringfügig bewegt, sodass beide Schwellenwerte (vor und nach der Resektion) anhand IDECS desselben Teils des primären Motorkortex bestimmt und verglichen werden konnten.

Aufgrund der Verwachsungen zwischen der Dura mater und der Hirnoberfläche musste beim Mapping in einem Fall (n=1 Fall der Gruppe B) transdural stimuliert werden. Das Monitoring konnte wiederum protokollgemäß (d.h. mittels eines direkten Kontakts der Strip-Elektrode und der Hirnoberfläche) durchgeführt werden, da das Abpräparieren der Dura von der Hirnoberfläche im Bereich der beim Mapping festgestellten kortikalen Repräsentation später möglich wurde.

5.5 Vergleich der Schwellenwerte des Stimulationsstroms vor und nach der Resektion

Es wurden Schwellenwerte des Stimulationsstroms vor der Resektion (weiter *Ausgangswert* genannt) mit den Schwellenwerten des Stimulationsstroms nach der Resektion (weiter *Endwert* genannt) verglichen. Der Vergleich des Ausgangswertes mit dem Endwert ermöglicht, alle durchgeführten Stimulationen in folgende 4 Gruppe zu verteilen:

1. Stimulationen mit Steigerung des Schwellenwertes ("increased threshold")
2. Stimulationen mit Senkung des Schwellenwertes ("decreased threshold")
3. Stimulationen ohne Änderung des Schwellenwertes ("no change")
4. Stimulationen, bei denen kein Vergleich möglich ist, da kein Endwert festgestellt werden konnte ("no response after surgery")

Für die Beurteilung von geringen Unterschieden wurden folgende Kriterien angewandt:

1. Beim Endwert von weniger als 10% einschließlich des Unterschieds zwischen dem Ausgangs- und Endwert wurde der Fall als *Stimulation ohne Änderung des Schwellenwertes* bewertet.

2. Beim Endwert von mehr als 10% des Unterschieds zwischen dem Ausgangs- und Endwert wurde der Fall als *Stimulation mit Senkung/Steigerung des Schwellenwertes* bewertet.

5.6 Extraoperative direkte elektrische kortikale Stimulation (EDECS)

In insgesamt 8 Fällen (n=3 Patienten der Gruppe A; n=5 Patienten der Gruppe B) wurde die Indikation zur Implantation von Grid-Elektroden, Strip-Elektroden, intrazerebralen Elektroden und ihrer Kombination mit anschließendem invasivem Video-EEG-Monitoring gestellt. In einer zweiten darauffolgenden Operation wurde die Resektion durchgeführt. Hauptindikation zum beschriebenen Vorgehen war immer die Lokalisation der epileptogenen Zone. Die EDECS zur Lokalisation des primären Motorkortex war bei allen Patienten, die dem invasiven Video-EEG-Monitoring unterzogen wurden, durchgeführt.

Die EDECS wurde am wachen Patienten durchgeführt. Zur EDECS wurde das gleiche Gerät wie bei IDECS verwendet. Die Stimulationsparameter wurden ebenfalls gleich, mit dem Unterschied, dass die Stimulation mit wesentlich niedrigerer Stromstärke (3-4 mA) anging.

Anstatt MEPs mittels einer EMG-Aufzeichnung zu registrieren, wurden die Aktivierungen der stimulierten Muskulatur lediglich als sichtbare Bewegungen der stimulierten Muskulatur beobachtet. Es ist keine retrospektive Erhebung der Daten über die stimulierten kortikalen Repräsentationen und die Schwellenwerte möglich, sodass dies nur anhand der Fallbeispiele erfasst wurde.

5.7 Statistische Auswertung

Die auszuwertenden Daten wurden mittels *Microsoft Office Excel 2003 Professional Edition* der Firma *Microsoft Corporation* (Redmond, Washington, USA) verfasst und anschließend mittels der Statistik-Software *XLStat* der Firma *Addinsoft* (Paris, Frankreich) ausgewertet.

Zur Überprüfung, ob es sich hinsichtlich der betrachteten Parameter um eine Normalverteilung handelt, wurde der Shapiro-Wilk-Test angewandt. Die Entscheidung

für die Anwendung dieses Testes erfolgte vor allem aufgrund der niedrigen Zahl der Fälle. Der Shapiro-Wilk-Test zeichnet sich durch seine hohe Teststärke insbesondere bei der Überprüfung von kleineren Stichproben mit $n < 50$. (81)

Unterschiede in den betrachteten Parametern zwischen den Gruppen mit den nicht normal verteilten Parametern wurden mittels des Mann-Whitney-Tests auf die statistische Relevanz getestet. Die gewonnenen p-Werte bis 0,05 wurden als signifikant gesehen, p-Werte bis 0,01 als hoch signifikant. Bei p-Werten von 0,05 bis 0,1 wurde Bezeichnung *statistischer Trend* verwendet. (82) Der p-Wert wurde auch für solche Auswertungen berechnet, die aufgrund der geringen Fallzahlen keine statistische Testentscheidung erlauben würden. Alle diese Auswertungen mit geringer Fallzahl ergaben keinen statistisch signifikanten Unterschied, so dass hieraus auch keine relevanten Schlussfolgerungen gezogen wurden. Um Interpretation der gewonnenen Daten zu vereinfachen, wurden in der tabellarischen Wiedergabe der Daten neben Median und Interquartilsabstand auch Mittelwert mit Standardabweichung angegeben. Zur Bestimmung des Maßes der Korrelation zwischen den betrachteten Parametern wurden der Korrelationskoeffizient und das Bestimmtheitsmaß mittels des Steigers Z-Testes ausgerechnet. Als statistisch signifikant wurde eine Korrelation mit Korrelationskoeffizient ab 0,3 bei Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5% ($p < 0,05$) angesehen.

Um Unabhängigkeit der Variablen zu überprüfen, wurde der Exakte Fisher-Test angewandt. Das Signifikanzniveau lag ebenfalls bei 5%.

Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mittels Boxplotdiagramme und Korrelationsdiagramme, die mittels der Statistik-Software *XLStat* der Firma *Addinsoft* (Paris, Frankreich) ausgestellt wurden.

6 Ergebnisse

Ergebnisse der ausgewerteten Daten von 32 epilepsiechirurgischen Operationen bei 31 Patienten sind in

- *Analyse der Patientencharakteristiken*
- *Ergebnisse der Stimulation*
- *Ergebnisse der Operation* und
- *Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der Operation und den Ergebnissen der Stimulation*

gegliedert.

6.1 Analyse der Patientencharakteristiken (Vergleich der Altersgruppen)

Hinsichtlich der Geschlechtsverteilung zeigt es sich kein Unterschied zwischen beiden Altersgruppen.

Hinsichtlich des Alters bei der ersten Epilepsie-Manifestation (Tabelle Nr. 1) wurde bei beiden Altersgruppen mittels des Shapiro-Wilk-Testes gezeigt, dass keine normale Verteilung vorliegt. Bei der Testung auf die statistische Relevanz des Unterschieds zwischen den beiden Altersgruppen mittels des Mann-Whitney-Testes war ein statistischer Trend erkennbar ($p = 0,07$, Abbildung Nr. 7).

Hinsichtlich der Anzahl der Fälle mit einer Art des epileptischen Anfalls und der Anzahl der Fälle mit heterogenen Anfällen (Tabelle Nr. 2) lassen sich folgende Unterschiede feststellen: In der Gruppe A dominieren eindeutig Fälle mit homogenem Anfallsmuster ($n=14$ homogenes Anfallsmuster; $n=1$ heterogene Anfälle), während in der Gruppe B diese Dominanz weniger eindeutig ist ($n=10$ homogenes Anfallsmuster; $n=7$ heterogene Anfälle). Bei Betrachtung der Fälle mit homogenem Anfallsmuster zeigt sich, dass die Gruppe A eine höhere Anzahl der nicht klassifizierbaren Anfälle aufweist ($n=4$ Fälle der Gruppe A; $n=1$ Fall der Gruppe B), während die Gruppe B zwei Fälle mit einem sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfall beinhaltet, der in der Gruppe A nicht aufgetreten ist ($n=0$ Fälle der Gruppe A; $n=2$ Fälle der Gruppe B). Hinsichtlich der Frequenz der Anfälle (Tabelle Nr. 3) konnten keine eindeutigen Unterschiede zwischen den beiden Altersgruppen festgestellt werden ($n=12$ Fälle der Gruppe A und $n=13$ Fälle

der Gruppe B mit mindestens einem Anfall täglich; n=3 Fälle der Gruppe A und n=4 Fälle der Gruppe B mit mindestens einem Anfall wöchentlich, jedoch weniger als täglich).

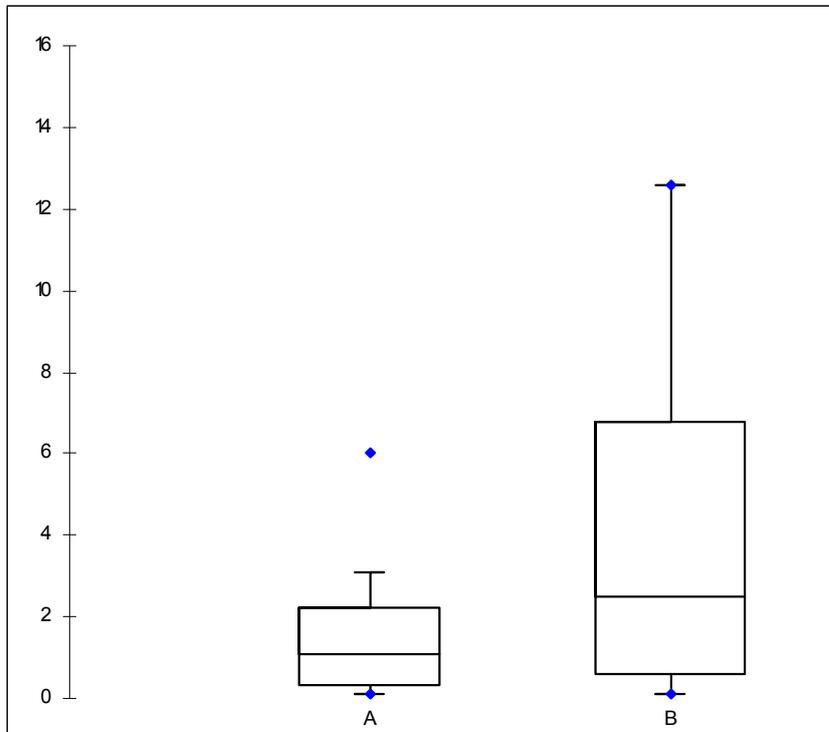


Abbildung Nr. 7: Alter zum Zeitpunkt der ersten Epilepsie-Manifestation in Jahren aufgeteilt nach Altersgruppen zum Zeitpunkt der Operation ($p=0,07$), (Legende: A = Gruppe A, B = Gruppe B, blaue Punkte = Minimum oder Maximum)

Hinsichtlich der Ursache der pharmakoresistenten Epilepsie (Tabelle Nr. 4) konnte folgender Unterschied zwischen beiden Altersgruppen festgestellt werden: In der Gruppe A befinden sich ausnahmslos Fälle mit Erkrankungen, die typischerweise mit Anfallsleiden verbunden sind (kortikale Dysplasie, Tuberöse Sklerose und sog. mit Epilepsie assoziierten Tumoren). In der Gruppe B gibt es zusätzlich 5 Fälle mit Erkrankungen die weniger häufig mit Anfallsleiden verbunden sind (ischämischer Hirnschaden ($n=1$), Zustand nach einem Schädel-Hirn-Trauma ($n=1$), Zustand nach operativer und radiotherapeutischer Behandlung eines Primitiven Neuroektodermalen Tumors ($n=1$), porencephale Zyste ($n=1$) und komplexe Malformation ($n=1$)).

Hinsichtlich der Lokalisation der epileptogenen Zone (Tabelle Nr. 5) sind in beiden Gruppen Fälle vermehrt mit monolobärer Lokalisation ($n=10$ Fälle der Gruppe A; $n=14$

Fälle der Gruppe B) im Vergleich zu den mit multilobärer Lokalisation vertreten (n=5 Fälle der Gruppe A; n=3 Fälle der Gruppe B).

Die Anzahl der Fälle mit Hemiparese präoperativ ist in beiden Altersgruppen gleich (n=3 Fälle der Gruppe A; n=3 Fälle der Gruppe B). In der Gruppe B gibt es einen Patienten mit Hemiparese des Kraftgrads 3/5. In übrigen Fällen konnte lediglich eine Hemiparese des Kraftgrads 4/5 nachgewiesen werden (n=3 Fälle der Gruppe A; n=2 Fälle der Gruppe B). Die Anzahl der Fälle mit eingeschränktem neurologischen Befund ohne Hemiparese ist in beiden Altersgruppen gleich (n=4 Fälle der Gruppe A; n=4 Fälle der Gruppe B). (Tabelle Nr. 6). Hinsichtlich Nebenerkrankungen lassen sich keine Unterschiede feststellen. (Tabelle Nr. 7).

In beiden Altersgruppen sind mehr Fälle vorhanden, bei denen im Vorfeld keine Hirnoperation durchgeführt wurde (n=14 der Gruppe A; n=12 der Gruppe B). In der Gruppe B sind Fälle mit derartiger Voroperation vermehrt vertreten (n=1 Patient der Gruppe A mit Voroperation am Gehirn; n=5 Patienten der Gruppe B mit Voroperation am Gehirn). (Tabelle Nr. 8).

Die Lokalisation der Operation betreffend, lassen sich nur ganz geringfügige Unterschiede erkennen (Tabelle Nr. 9). Hinsichtlich der Zeitdauer der Operation (Tabelle Nr. 10) zeigten beide Altersgruppen mittels des Shapiro-Wilk-Testes, dass keine Normalverteilung vorliegt. Bei der Testung auf die statistische Relevanz des Unterschieds in Zeitdauer der Operation zwischen beiden Altersgruppen mittels des Mann-Whitney-Testes war lediglich ein statistischer Trend erkennbar ($p=0,09$, Abbildung Nr. 8a). In Subgruppen der Patienten mit resp. ohne Voroperation am Gehirn sind die Werte ebenfalls nicht normal verteilt. Die statistische Testung zeigte einen hoch signifikanten Unterschied in Zeitdauer der Operation zwischen voroperierten und nicht voroperierten Patienten ($p=0,0004$; Abbildung Nr. 8b).

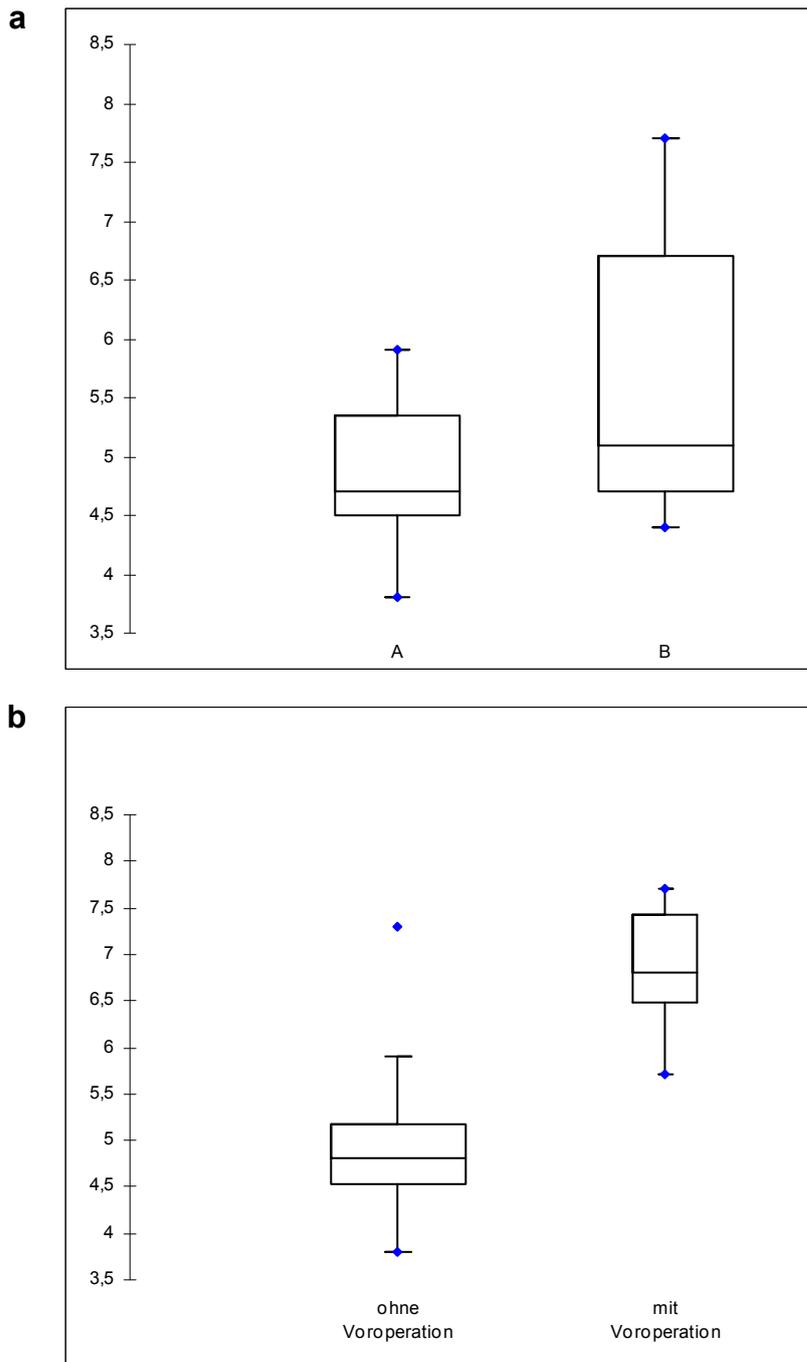


Abbildung Nr. 8: Zeitdauer der Operation in Stunden: **a** - aufgeteilt nach aufgeteilt nach Altersgruppen ($p=0,09$), **b** - bei Patienten ohne und mit Voroperation am Gehirn ($p=0,0004$), (Legende: A - Gruppe A, B - Gruppe B, blaue Punkte - Minimum oder Maximum)

6.2 Ergebnisse der Stimulation

Es erfolgt die Analyse der Ergebnisse der intraoperativen direkten elektrischen kortikalen Stimulation (IDECS). Die Analyse ist in

- *Vergleich der betrachteten Parameter zwischen Altersgruppen bei IDECS*
- *Vergleich der betrachteten Parameter zwischen Subgruppen bei IDECS unter spezifischen Bedingungen*
- *Zusammenhang zwischen den betrachteten Parameter bei IDECS*
- *Intraoperative Komplikationen der IDECS (Anfallshäufigkeit während der IDECS)*

gegliedert. Im Anschluss folgen die Ergebnisse der extraoperativen direkten elektrischen kortikalen Stimulation (EDECS).

6.2.1 Vergleich der betrachteten Parameter zwischen Altersgruppen bei IDECS

6.2.1.1 Motorisch evozierte Potentiale vor der Resektion

Bei keiner der 32 epilepsiechirurgischen Operationen kam es vor, dass keine MEPs gewonnen wurden. In 12 Fällen kam es jedoch vor (n=5 Patienten der Gruppe A; n=7 Patienten der Gruppe B), dass mindestens eine der drei kortikalen Repräsentationen (d.h. für Gesicht, für untere Extremitäten und für obere Extremitäten) erfolglos stimuliert wurde. Als *erfolglos stimuliert* wird definiert, dass kein Muskel des entsprechenden Körperteils seine MEPs bot, obwohl ein EMG von den Muskeln des entsprechenden Körperteils abgeleitet wurde. Dies wurde unmittelbar vor der Resektion im Rahmen des intraoperativen Mapping durchgeführt.

In 15 Fällen (n=8 Fälle der Gruppe A; n=7 Fälle der Gruppe B) konnte ein EMG von den Muskeln des Gesichts abgeleitet werden. In 8 Fällen (n=4 Fälle der Gruppe A; n=4 Fälle der Gruppe B) wurden keine MEPs gewonnen. In 24 Fällen (n=10 Fälle der Gruppe A; n=14 Fälle der Gruppe B) konnte ein EMG von den Muskeln der oberen Extremitäten abgeleitet werden. In 3 Fällen (n=1 Fall der Gruppe A; n=2 Fälle der Gruppe B) wurden keine MEPs gewonnen. In 31 Fällen (n=14 Fälle der Gruppe A; n=17 Fälle der Gruppe

B) wurde ein EMG von den Muskeln der unteren Extremitäten abgeleitet. In einem Fall (n=1 Fall der Gruppe B) wurden keine MEPs gewonnen.

Übersichtlich ist die Anzahl von Stimulationen aus der Tabelle Nr. 11 zu entnehmen.

Tabelle Nr. 11: Anzahl der Stimulationen vor Resektion

Körperteil, an dessen Muskeln die MEPs zu erwarten waren	Gr. A		Gr. B		Alle	
	Anzahl der S. ohne MEPs-G.	Gesamte Anzahl der S.	Anzahl der S. ohne MEPs-G.	Gesamte Anzahl der S.	Anzahl der S. ohne MEPs-G.	Gesamte Anzahl der S.
Gesicht	4	8	4	7	8	15
Oberextremitäten	1	10	2	14	3	24
Untere Extremitäten	0	14	1	17	1	31
Insgesamt	5	32	7	38	12	70

Abkürzungen: Gr. = Gruppe, S. = Stimulationen, MEPs = motorisch evozierte Potentiale, MEPs-G. = Gewinnung der motorisch evozierten Potentiale

6.2.1.2 Schwellenwerte des Stimmulationsstroms vor der Resektion

Bei jeder Operation wurde unmittelbar vor der Resektion (d.h. am Anfang des Monitorings) die niedrigste Stromstärke des Stimmulationsstroms, die noch eindeutig interpretierbare MEPs mit Amplitude von mehr als 50 μ V bot, festgestellt. Es handelt sich um den Schwellenwert des Stimmulationsstroms vor der Resektion und zur Vereinfachung der Orientierung im Text wird dieser als *Ausgangswert* im weiteren Text genannt.

In der gesamten Gruppe der Patienten befindet sich der Ausgangswert in der Spanne von 2mA bis 90mA (Median=15,50mA, IQR=8,00-45,50mA), in der Gruppe A von 2mA bis 70mA (Median=23,00mA, IQR=10,50-48,00mA) und in der Gruppe B von 4mA bis 90mA (Median=14,00mA, IQR=8,00-29,00mA). (Tabelle Nr. 12).

Tabelle Nr. 12: Schwellenwerte des Stimmulationsstroms vor der Resektion (Ausgangswerte)

	Gr. A	Gr. B	Alle
Anzahl der ausgewerteten Fälle	15	17	32
Minimaler Wert [mA]	2	4	2
Maximaler Wert [mA]	70	90	90
Median (IQR) [mA]	23,00 (10,50-48,00)	14,00 (8,00-29,00)	15,50 (8,00-45,50)
Mittelwert\pmSD [mA]	30,20 \pm 22,7	26,51 \pm 27,8	28,24 \pm 25,6
p-Wert	0,57		

Abkürzungen: Gr. = Gruppe, mA = Milliampere, IQR = Interquartilsabstand, SD = Standardabweichung

Hinsichtlich der Ausgangswerte wurde bei beiden Altersgruppen mittels des Shapiro-Wilk-Testes gezeigt, dass keine normale Verteilung vorliegt.

Zur Testung auf die statistische Signifikanz des Unterschieds in den Ausgangswerten zwischen den beiden Altersgruppen wurde der Mann-Whitney-Test angewandt. Der p-Wert lag bei 0,57, sodass lediglich kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden konnte (Abbildung Nr. 9).

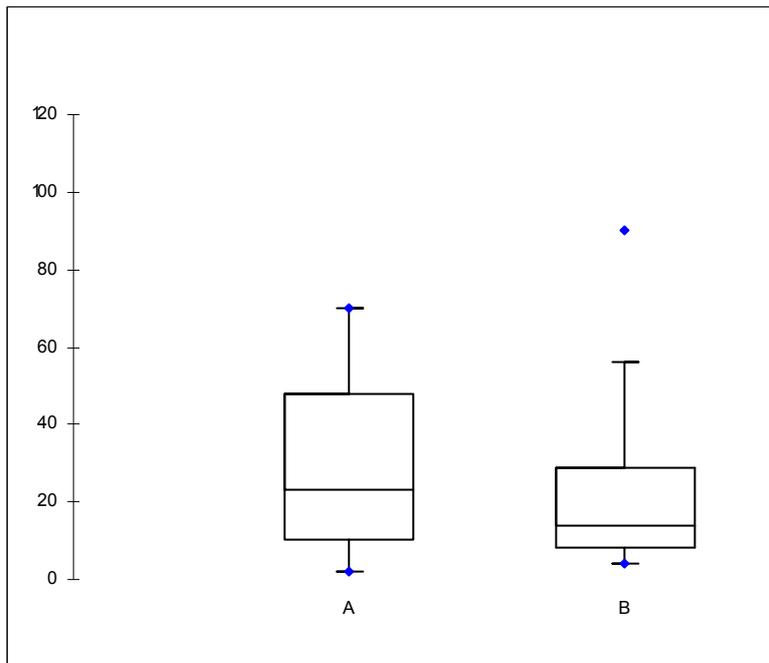


Abbildung Nr. 9: Schwellenwerte des Stimulationsstroms vor der Resektion in Milliampere (Ausgangswerte) aufgeteilt nach Altersgruppen ($p=0,57$) (Legende: A = Gruppe A, B = Gruppe B, blaue Punkte = Minimum oder Maximum)

Es folgt der Vergleich der Ausgangswerte zwischen Subgruppen, die nach Lokalisation der Resektion unterteilt wurden. In den beiden Subgruppen waren die Ausgangswerte nach Shapiro-Wilk-Test nicht normal verteilt. Bei der Testung auf die statistische Relevanz mittels des Mann-Whitney-Testes konnte kein statistischer Unterschied zwischen beiden Subgruppen nachgewiesen werden ($p=0,76$; Tabelle Nr. 13).

Zwecks Vergleichs der Ausgangswerte bei Patienten mit unterschiedlicher Ursache der Epilepsie wurden drei Subgruppen gebildet: Patienten mit einem Tumor, Patienten mit einer kortikalen Dysplasie und Patienten mit anderen Diagnosen. In allen Subgruppen waren die Ausgangswerte nach Shapiro-Wilk-Test nicht normal verteilt. Bei der Testung auf die statistische Relevanz mittels des Mann-Whitney-Testes wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Subgruppe mit einem Tumor und Subgruppe mit

einer kortikalen Dysplasie ($p=0,89$), zwischen Subgruppe mit einem Tumor und allen anderen Patienten ($p=0,96$) und zwischen Subgruppe mit einer kortikalen Dysplasie und allen anderen Patienten ($p=0,88$) nachgewiesen (Tabelle Nr. 14).

Tabelle Nr. 13: Schwellenwerte des Stimulationsstroms vor der Resektion (Ausgangswerte) unterteilt nach Lokalisation der Resektion

	Oberhalb der SF	Unterhalb der SF	Alle
Anzahl der ausgewerteten Fälle	17	15	32
Minimaler Wert [mA]	2	3	2
Maximaler Wert [mA]	90	80	90
Median (IQR) [mA]	15,00 (7,00-45,00)	16,00 (11,00-49,50)	15,50 (8,00-45,50)
Mittelwert\pmSD [mA]	28,18 \pm 27,7	28,38 \pm 25,0	28,24 \pm 25,6
p-Wert	0,76		

Abkürzungen: mA = Milliampere, IQR = Interquartilsabstand, SD = Standardabweichung, SF = Sylvische Fissur

Tabelle Nr. 14: Schwellenwerte des Stimulationsstroms vor der Resektion unterteilt Ursache der Epilepsie

	Tumor	CD	Andere	Alle
Anzahl der ausgewerteten Fälle	7	15	10	32
Minimaler Wert [mA]	3	2	3	2
Maximaler Wert [mA]	45	80	90	90
Median (IQR) [mA]	19,00 (13,50-29,50)	16,00 (7,50-52,50)	14,50 (11,00-57,50)	15,50 (8,00-45,50)
Mittelwert\pmSD [mA]	21,85 \pm 13,9	29,18 \pm 26,6	31,30 \pm 30,8	28,24 \pm 25,6

Abkürzungen: mA = Milliampere, IQR = Interquartilsabstand, SD = Standardabweichung, CD = kortikale Dysplasie

6.2.1.3 Schwellenwerte des Stimulationsstroms nach der Resektion

Auch am Ende der Resektion wurde ein Schwellenwert des Stimulationsstroms festgestellt. Im weiteren Text wird dieser als *Endwert* genannt. Die Feststellung des Endwertes erfolgte protokollgemäß mittels der Strip-Elektrode, die beim intraoperativen Monitoring verwendet wurde. Ein Endwert konnte in 31 Fällen ($n=14$ Fälle der Gruppe A; $n=17$ Fälle der Gruppe B) festgestellt werden. Bei einem Fall der Gruppe A konnte kein Endwert festgestellt werden, da keine MEPs bei der maximalen Stromstärke von 100mA, die das Stimulationsgerät ermöglicht, gewonnen werden konnten.

In der gesamten Gruppe der Patienten befindet sich der Endwert in der Spanne von 2mA bis 90mA (Median=15,00mA, IQR=8,00-36,50mA), in der Gruppe A von 2mA bis

80mA (Median=23,00mA, IQR=12,00-38,75mA) und in der Gruppe B von 3mA bis 90mA (Median=11,00mA, IQR=7,00-29,00mA). (Tabelle Nr. 15).

Tabelle Nr. 15: Schwellenwerte des Stimulationsstroms nach der Resektion (Endwerte)

	Gr. A	Gr. B	Alle
Anzahl der ausgewerteten Fälle	14	17	31
Minimaler Wert [mA]	2	3	2
Maximaler Wert [mA]	80	90	90
Median (IQR) [mA]	23,00 (12,00-38,75)	11,00 (7,00-29,00)	15,00 (8,00-36,50)
Mittelwert±SD [mA]	28,78±23,0	23,11±24,4	25,67±24,0
p-Wert	0,39		

Abkürzungen: Gr. = Gruppe, mA = Milliampere, IQR = Interquartilabstand, SD = Standardabweichung

In beiden Altersgruppen waren die Endwerte nach Shapiro-Wilk-Test nicht normal verteilt. Zur Testung auf die statistische Signifikanz des Unterschieds in den Endwerten zwischen den beiden Altersgruppen wurde der Mann-Whitney-Test angewandt. Der p-Wert lag bei 0,39, sodass kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen wurde (Abbildung Nr. 10).

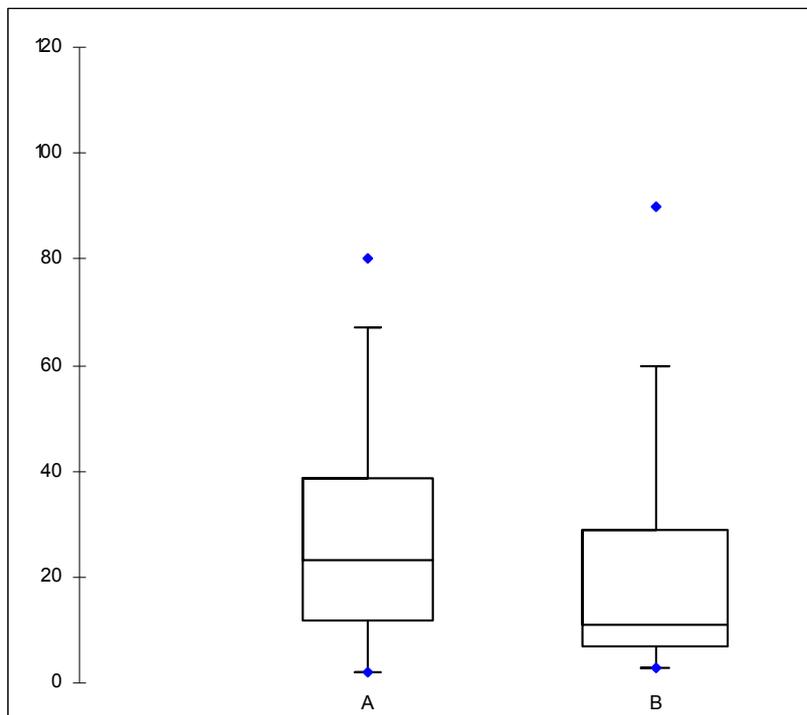


Abbildung Nr. 10: Schwellenwerte des Stimulationsstroms nach der Resektion in Milliampere (Endwerte) aufgeteilt nach Altersgruppen ($p=0,39$) (Legende: A = Gruppe A, B = Gruppe B, blaue Punkte = Minimum oder Maximum)

6.2.1.4 Unterschiede zwischen der Schwellenwerte des Stimulationsstroms vor und nach der Resektion

Bei Unterschieden zwischen Schwellenwerten aller Subgruppen folgender Auswertungen wurde mittels Shapiro-Wilk-Testes gezeigt, dass keine Normalverteilung vorliegt.

In unserer Studie gab es 8 Fälle (n=6 Fälle der Gruppe A; n=2 Fälle der Gruppe B), die beim Vergleich des Ausgangs- und Endwertes eine Steigerung des Schwellenwertes zeigten. Der niedrigste Ausgangswert bei diesen Fällen betrug 2mA, der höchste 51mA (Median=18,00mA, IQR=4,53-28,50mA), der niedrigste Endwert betrug 7mA, der höchste 80mA (Median=23,00mA, IQR=9,75-44,25mA). Der niedrigste Unterschied zwischen dem Ausgangs- und Endwert belief sich auf 2mA, der höchste auf 35mA (Median=6,15mA, IQR=3,00-10,50mA). 6 von den 8 Fällen gehörten in die Gruppe A (Ausgangswert befindet sich in der Spanne von 2 bis 51mA (Median=21,50mA, IQR=17,00-39,50mA), Endwert von 10 bis 80mA (Median=32,50, IQR=22,50-50,75mA) und der Unterschied zwischen den Werten von 2 bis 35mA (Median=8,00mA, IQR=4,25-15,50mA)) und 2 Fälle in die Gruppe B. Ihre Ausgangswerte betrugen 4mA und 4,7mA, ihre Endwerte 7mA und 9mA und somit belaufen sich die Unterschiede auf 3mA und 4,3mA. Bei Testung auf statistische Relevanz mittels Mann-Whitney-Testes konnte bei den Ausgangswerten ($p=0,24$) und Unterschieden Ausgangswert-Endwert ($p=0,5$) kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden, während bei den Endwerten ein statistischer Trend erkennbar war ($p=0,07$). Übersichtlich sind die Werte aus der Tabelle Nr. 16 zu entnehmen.

In der Subgruppe der Fälle mit Steigerung des Schwellenwertes befinden sich mit einer Ausnahme (n=1 Fall der Gruppe A mit Tuberöser Sklerose) nur Fälle, bei denen eine fokale kortikale Dysplasie ursächlich beurteilt wurde (n=5 Fälle der Gruppe A, n=2 Fall der Gruppe B). Hinsichtlich der Lokalisation der Resektion lassen sich nur ganz geringfügige Unterschiede erkennen (n=3 Fälle mit Resektion oberhalb der Sylvischen Fissur, n=5 Fälle mit Resektion unterhalb der Sylvischen Fissur).

In insgesamt 13 Fällen zeigte sich eine Senkung des Schwellenwertes. Ausgangswert dieser Patienten betrug von 3mA bis 80mA (Median=14,00mA, IQR=12,00-54,00mA), Endwert von 2mA bis 60mA (Median=11,00mA, IQR=6,00-32,00mA) und der Unterschied von 1mA bis 22mA (Median=6,00mA, IQR=3,00-16,00mA). 4 Patienten

Tabelle Nr. 16: Fälle mit Steigerung des Schwellenwertes

		Gr. A	Gr. B	Alle
Anzahl der Fälle		6	2	8
Ausgangswert	Minimaler Wert [mA]	2	4	2
	Maximaler Wert [mA]	51	4,7	51
	Median (IQR) [mA]	21,50 (17,00-39,50)	--	18,00 (4,53-28,50)
	Mittelwert±SD [mA]	26,16±18,8	4,35±0,4	20,71±17,4
	p-Wert	0,24		
Endwert	Minimaler Wert [mA]	10	7	7
	Maximaler Wert [mA]	80	9	80
	Median (IQR) [mA]	32,50 (22,50-50,75)	--	23,00 (9,75-44,25)
	Mittelwert±SD [mA]	38,50±23,3	8,00±1,0	30,87±24,1
	p-Wert	0,07		
Unterschied zwischen Ausgangs- und Endwert	Minimaler Unterschied [mA]	2	3	2
	Maximaler Unterschied [mA]	35	4,3	35
	Median (IQR) [mA]	8,00 (4,25-15,50)	--	6,15 (3,00-10,50)
	Mittelwert±SD [mA]	12,33±11,3	3,65±0,7	10,16±10,5
	p-Wert	0,50		

Abkürzungen: Gr. = Gruppe, mA = Milliampere, IQR = Interquartilabstand, SD = Standardabweichung

stammen aus der Gruppe A (Ausgangswert betrug von 3 bis 54mA (Median=37,50mA, IQR=23,25-47,25mA); Endwert von 2 bis 32mA (Median=22,50mA, IQR=15,50-26,75mA) und der Unterschied von 1 bis 22mA (Median=15,00mA, IQR=7,75-20,50mA), übrige 9 Patienten gehören in die Gruppe B (Ausgangswert befand sich in der Spanne von 8 bis 80mA (Median=14,00mA, IQR=12,00-56,00mA); Endwert von 3 bis 60mA (MW=11,00mA, IQR=6,00-50,00mA) und der Unterschied von 2 bis 20mA (Median=3,00mA, IQR=3,00-9,00mA)). Bei Testung auf statistische Relevanz mittels des Mann-Whitney-Testes wurden bei den Ausgangswerten und Endwerten keine statistisch signifikanten Unterschiede nachgewiesen ($p=0,97$; $p=0,95$). Bei den Unterschieden Ausgangswert/Endwert wurde ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen ($p=0,35$). Übersichtlich sind die Werte aus der Tabelle Nr. 17 zu entnehmen.

In der Subgruppe der Fälle mit Senkung der Schwellenwerte befinden sich 3 Fälle mit Epilepsie-assoziierten-Tumoren, 4 Fälle mit fokalen kortikalen Dysplasien, 2 Fälle mit multilobären kortikalen Dysplasie, 2 Fälle mit Tuberöser Sklerose und 2 Fälle mit Erkrankungen, die weniger häufiger mit Anfallsleiden verbunden sind (ein Zustand nach

einem Schädel-Hirn-Trauma (n=1) und eine komplexe Malformation (n=1)). Die Lokalisation der Resektion betreffend sind nur ganz geringfügige Unterschiede erkennbar (n=6 Fälle mit Resektion oberhalb der Sylvischen Fissur, n=7 Fälle mit Resektion unterhalb der Sylvischen Fissur).

Tabelle Nr. 17: Fälle mit Senkung des Schwellenwertes

		Gr. A	Gr. B	Alle
Anzahl der Fälle		4	9	13
Ausgangswert	Minimaler Wert [mA]	3	8	3
	Maximaler Wert [mA]	54	80	80
	Median (Range) [mA]	37,50 (23,25-47,25)	14,00 (12,00-56,00)	14,00 (12,00-54,00)
	Mittelwert±SD [mA]	33±19,3	30,66±28,0	31,38±25,6
	p-Wert	0,97		
Endwert	Minimaler Wert [mA]	2	3	2
	Maximaler Wert [mA]	32	60	60
	Median (Range) [mA]	22,50 (15,50-26,75)	11,00 (6,00-50,00)	11,00 (6,00-32,00)
	Mittelwert±SD [mA]	19,75±11,0	23,55±22,7	22,38±19,9
	p-Wert	0,95		
Unterschied zwischen Ausgangs- und Endwert	Minimaler Unterschied [mA]	1	2	1
	Maximaler Unterschied [mA]	22	20	22
	Median (Range) [mA]	15,00 (7,75-20,50)	3,00 (3,00-9,00)	6,00 (3,00-16,00)
	Mittelwert±SD [mA]	13,25±8,4	7,11±6,2	9,00±7,5
	p-Wert	0,35		

Abkürzungen: Gr. = Gruppe, mA = Milliampere, IQR = Interquartilabstand, SD = Standardabweichung

Es gab 10 Fälle, bei denen der Schwellenwert nach der Resektion gleich dem vor der Resektion war. Zum Zwecke dieser Auswertung sind die Schwellenwerte vor und nach Resektion gleich, wenn der Unterschied zwischen dem Ausgangswert und Endwert nicht größer als 10% des Ausgangswertes ist. Der niedrigste Schwellenwert belief sich auf 3mA, der höchste auf 90mA (Median=15,00mA, IQR=7,75-26,50mA). 4 Patienten stammen aus der Gruppe A (der niedrigste Schwellenwert der Gruppe A betrug 3mA, der höchste 67mA (Median=12,00mA, IQR=4,50-31,00mA), 6 Patienten stammen aus der Gruppe B (der niedrigste Schwellenwert der Gruppe B belief sich auf 7 mA, der höchste auf 90 mA (Median=15,00mA, IQR=11,25-25,50mA). Bei Testung auf statistische Relevanz mittels des Mann-Whitney-Testes konnte bei den

Schwellenwerten kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ($p=0,59$). Übersichtlich sind die Werte aus der Tabelle Nr. 18 zu entnehmen.

Tabelle Nr. 18: Fälle ohne Änderung des Schwellenwertes

	Gr. A	Gr. B	Alle
Anzahl der ausgewerteten Fälle	4	6	10
Minimaler Wert [mA]	3	7	3
Maximaler Wert [mA]	67	90	90
	12,00	15,00	15,00
Median (Range) [mA]	(4,50-31,00)	(11,25-25,50)	(7,75-26,50)
Mittelwert\pmSD [mA]	23,5 \pm 25,8	27,66 \pm 28,7	26,0 \pm 27,6
p-Wert	0,59		

Abkürzungen: Gr. = Gruppe, mA = Milliampere, IQR = Interquartilabstand, SD = Standardabweichung

In der Subgruppe der Fälle ohne Änderung des Schwellenwertes befinden sich ein Fall mit einer fokaler kortikalen Dysplasie, ein Fall mit einer multilobären kortikalen Dysplasie, 4 Fälle mit Epilepsie-assoziierten-Tumoren, ein Fall mit Tuberöser Sklerose und 3 Fälle mit Erkrankungen, die weniger häufiger mit Anfallsleiden verbunden sind (ischämischer Hirnschaden (n=1), Zustand nach operativer und radiotherapeutischer Behandlung eines Primitiven Neuroektodermalen Tumors (n=1), porencephale Zyste (n=1)). Auch in dieser Subgruppe lassen sich nur ganz geringfügige Unterschiede hinsichtlich der Lokalisation der Resektion erkennen (n=6 Fälle mit Resektion oberhalb der Sylvischen Fissur, n=4 Fälle mit Resektion unterhalb der Sylvischen Fissur).

Es gab einen Patienten, bei dem kein Endwert festgestellt werden konnte. Der Patient wurde im Alter von 1 Jahr und 7 Monate (Gruppe A) operiert und sein Ausgangswert betrug 70 mA. Zur Vervollständigung der tabellarischen Darstellung der Daten werden auch diese in dieser Form (Tabelle Nr. 19) abgebildet. Bei diesem Patienten kam es bereits während des Monitoring (im Laufe der Resektion) zum plötzlichen Verlust der MEPs.

Tabelle Nr. 19: Fall, bei dem kein Vergleich möglich ist, da kein Endwert festgestellt werden konnte

	Gr. A	Gr. B	Alle
Anzahl der ausgewerteten Fälle	1	0	1
Ausgangswert [mA]	70	---	70

Abkürzungen: Gr. = Gruppe, mA = Milliampere

Zur Testung auf statistische Signifikanz des Unterschieds in den Veränderungen zwischen Ausgangswert und Endwert zwischen beiden Altersgruppen wurde der Mann-Whitney-Test angewandt. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied

nachgewiesen werden ($p=0,11$, Abbildung Nr. 11). Zum Zwecke dieser Auswertung wurden Veränderungen zwischen den Ausgangs- und Endwerten aller Fälle, bei denen ein Endwert bekannt ist, angerechnet. Somit konnte 31 Fälle ($n=14$ Fälle der Gruppe A; $n=17$ Fälle der Gruppe B) verglichen werden. Unterschiede der gesamten Patientengruppe befinden sich in der Spanne von -22 bis 35mA (Median=0,00mA, IQR=-3,00-0,50mA), in der Gruppe A von -22 bis 35mA (Median=0,00mA, IQR=-0,50-5,00mA) und in der Gruppe B von -20 bis 4,3 mA (Median=-2,00, IQR=-3,00-0,00mA). Übersichtlich sind die Werte aus der Tabelle Nr. 20 zu entnehmen.

Tabelle Nr. 20: Veränderungen zwischen Ausgangswerten und Endwerten für alle Fälle mit bekanntem Endwert

	Gr. A	Gr. B	Alle
Anzahl der ausgewerteten Fälle	14	17	31
Minimaler Wert [mA]	-22	-20	-22
Maximaler Wert [mA]	35	4,3	35
Median (Range) [mA]	0,00 (-0,50-5,00)	-2,00 (-3,00-0,00)	0,00 (-3,00-0,50)
Mittelwert\pmSD [mA]	1,40 \pm 13,28	-3,34 \pm 6,16	1,11 \pm 10,41
p-Wert	0,11		

Abkürzungen: Gr. = Gruppe, mA = Milliampere, IQR = Interquartilabstand, SD = Standardabweichung

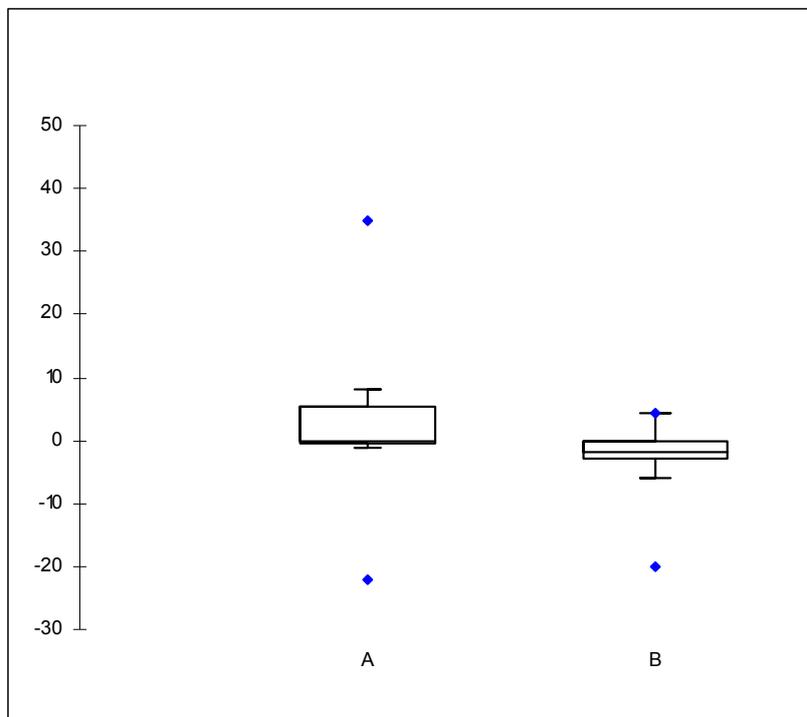


Abbildung Nr. 11: Veränderungen zwischen Ausgangswerten und Endwerten in Milliampere aufgeteilt nach Altersgruppen ($p=0,11$) (Legende: A = Gruppe A, B = Gruppe B, blaue Punkte = Minimum oder Maximum)

6.2.2 Vergleich der betrachteten Parameter zwischen Subgruppen bei IDECS unter spezifischen Bedingungen

In unserer Studie gab es Fälle, bei denen die IDECS unter spezifischen Bedingungen durchgeführt wurde, die die Durchführbarkeit, Qualität und Interpretation der IDECS beeinflussen können.

In diesem Zusammenhang sind spezifische Bedingungen:

1. Patienten mit Voroperation am Gehirn
2. Patienten mit Hemiparese präoperativ
3. IDECS unter Anästhesie mit Isofluran

Hinsichtlich der betrachteten Parameter wurden alle Subgruppen in diesem Kapitel mittels des Shapiro-Wilk-Testes auf die Normalverteilung getestet. Dabei wurde festgelegt, dass keine Normalverteilung vorliegt. Bei Testung auf statistische Signifikanz des Unterschieds in den betrachteten Parameter zwischen den Subgruppen wurde dementsprechend der Mann-Whitney-Test angewandt.

6.2.2.1 Schwellenwerte des Stimulationsstroms vor Resektion (Ausgangswerte) bei Patienten mit und ohne Voroperation am Gehirn

Bei insgesamt 6 Fällen (n=1 Fälle der Gruppe A; n=5 Fälle der Gruppe B) in unserer Studie wurde vor der ausgewerteten epilepsiechirurgischen Operation bereits eine Hirnoperation durchgeführt. Die Ausgangswerte der sechs voroperierten Patienten befinden sich in der Spanne von 8mA bis 90mA (Median=64,00mA, IQR=52,25-78,00mA). Ein der voroperierten Patienten stammt aus der Gruppe A (Ausgangswert betrug 51mA), die übrigen 5 Patienten aus der Gruppe B (Spanne der Ausgangswerte von 8mA bis 90mA, Median=72,00mA, IQR=56,00-80,00mA). Übersichtlich sind die Werte aus der Tabelle Nr. 21 zu entnehmen. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Altersgruppen der voroperierten Patienten nachgewiesen werden ($p=0,56$).

Tabelle Nr. 21: Schwellenwerte des Stimulationsstroms vor der Resektion (Ausgangswerte) bei Patienten mit Voroperation am Gehirn

	Gr. A	Gr. B	Alle
Anzahl der Fälle	1	5	6
Ausgangswert			
Minimaler Wert [mA]	51	8	8
Maximaler Wert [mA]	51	90	90
Median (IQR) [mA]	--	72,00 (56,00-80,00)	64,00 (52,25-78,00)
Mittelwert±SD [mA]	--	61,21±28,8	59,52±26,6
p-Wert	0,56		

Abkürzungen: Gr. = Gruppe, mA = Milliampere, IQR = Interquartilabstand, SD = Standardabweichung

Bei insgesamt 26 Fällen (n=14 Fälle der Gruppe A; n=12 der Gruppe B) wurde vor der ausgewerteten epilepsiechirurgischen Operation keine Hirnoperation durchgeführt. Die Ausgangswerte befanden sich in der Spanne von 2mA bis 70mA (Median=14,50mA, IQR=7,25-27,50mA), in der Gruppe A von 2mA bis 70mA (Median=21,50mA, IQR=7,75-45,00mA) und in der Gruppe B von 4mA bis 29mA (Median=12,00mA, IQR=7,75-14,25mA). (Tabelle Nr. 22). Bei Testung auf statistische Relevanz des Unterschieds in den Ausgangswerten zwischen beiden Altersgruppen der nicht voroperierten Patienten konnte lediglich ein statistischer Trend nachgewiesen werden (p=0,09; Abbildung Nr. 12a).

Tabelle Nr. 22: Schwellenwerte des Stimulationsstroms vor der Resektion (Ausgangswerte) bei Patienten ohne Voroperation am Gehirn

	Gr. A	Gr. B	Alle
Anzahl der Fälle	14	12	26
Ausgangswert			
Minimaler Wert [mA]	2	4	2
Maximaler Wert [mA]	70	29	70
Median (IQR) [mA]	21,50 (7,75-45,00)	12,00 (7,75-14,25)	14,50 (7,25-27,50)
Mittelwert±SD [mA]	28,71±22,8	12,05±6,3	21,02±19,2
p-Wert	0,09		

Abkürzungen: Gr. = Gruppe, mA = Milliampere, IQR = Interquartilabstand, SD = Standardabweichung

Es zeigt sich ein statistisch hoch signifikanter Unterschied zwischen den Ausgangswerten bei den voroperierten Patienten und den Patienten mit keiner Voroperation am Gehirn (p=0,009; Abbildung Nr. 12b)

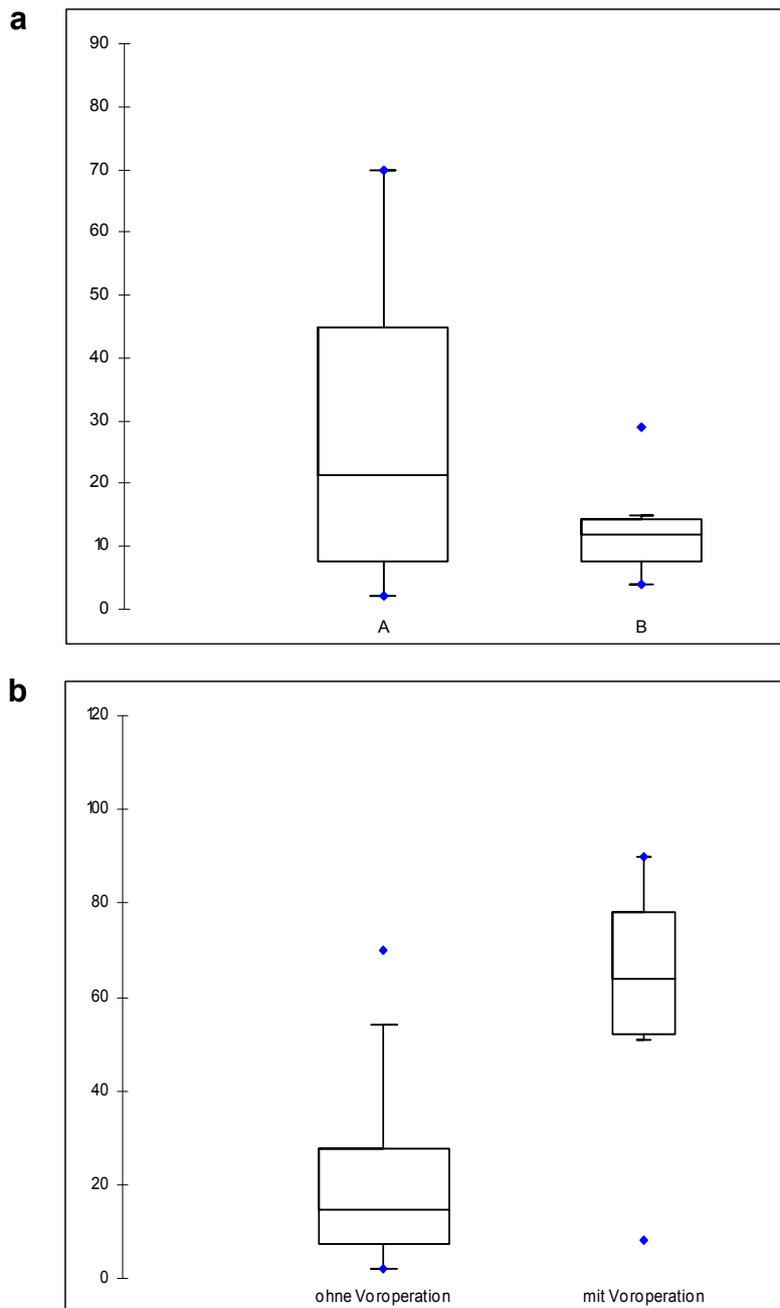


Abbildung Nr. 12: Vergleich der Schwellenwerte des Stimulationsstroms vor der Resektion in Milliampere (Ausgangswerte): **a** - aufgeteilt nach aufgeteilt nach Altersgruppen bei den nicht voroperierten Patienten ($p=0,09$), **b** - bei Patienten ohne und mit Voroperation am Gehirn ($p=0,009$) (Legende: A - Gruppe A, B - Gruppe B, blaue Punkte - Minimum oder Maximum)

6.2.2.2 Schwellenwerte des Stimulationsstroms nach Resektion (Endwerte) bei Patienten mit und ohne Voroperation am Gehirn

Die Endwerte der sechs voroperierten Patienten befinden sich in der Spanne von 6mA bis 90mA (Median=55,00mA, IQR=51,00-59,00mA). Beim voroperierten Patienten aus der Gruppe A betrug der Endwert 54mA, bei den übrigen 5 Patienten aus der Gruppe B war Spanne der Endwerte von 6mA bis 90mA (Median=56,00mA, IQR=50,00-60,00mA). Es konnte kein Unterschied zwischen den beiden Altersgruppen nachgewiesen werden ($p=1$; Tabelle Nr. 23).

Tabelle Nr. 23: Schwellenwerte des Stimulationsstroms nach der Resektion (Endwerte) bei Patienten mit Voroperation am Gehirn

	Gr. A	Gr. B	Alle
Anzahl der Fälle	1	5	6
Endwert			
Minimaler Wert [mA]	54	6	6
Maximaler Wert [mA]	54	90	90
Median (IQR) [mA]	--	56,00 (50,00-60,00)	55,00 (51,00-59,00)
Mittelwert\pmSD [mA]	--	52,4 \pm 26,9	52,66 \pm 24,6
p-Wert		1	

Abkürzungen: Gr. = Gruppe, mA = Milliampere, IQR = Interquartilabstand, SD = Standardabweichung

Bei insgesamt 25 Fällen ohne Voroperation am Gehirn (n=13 Fälle der Gruppe A; n=12 der Gruppe B) konnte ein Endwert festgestellt werden. Die Endwerte befanden sich in der Spanne von 2mA bis 80mA (Median=11,00mA, IQR=7,00-24,00mA), in der Gruppe A von 2mA bis 80mA (Median=22,00mA, IQR=10,00-32,00mA) und in der Gruppe B von 3mA bis 29mA (Median=10,00mA, IQR=7,00-11,75mA). Die Testung auf statistische Relevanz ergab lediglich einen statistischen Trend ($p=0,08$; Tabelle Nr. 24; Abbildung Nr. 13a).

Tabelle Nr. 24: Schwellenwerte des Stimulationsstroms nach der Resektion (Endwerte) bei Patienten ohne Voroperation am Gehirn

	Gr. A	Gr. B	Alle
Anzahl der Fälle	13	12	25
Endwert			
Minimaler Wert [mA]	2	3	2
Maximaler Wert [mA]	80	29	80
Median (IQR) [mA]	22,00 (10,00-32,00)	10,00 (7,00-11,75)	11,00 (7,00-24,00)
Mittelwert\pmSD [mA]	26,84 \pm 22,8	10,91 \pm 6,4	19,20 \pm 18,8
p-Wert		0,08	

Abkürzungen: Gr. = Gruppe, mA = Milliampere, IQR = Interquartilabstand, SD = Standardabweichung

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied in den Endwerten zwischen den voroperierten Patienten und den nicht voroperierten Patienten ($p=0,02$, Abbildung Nr. 13b)

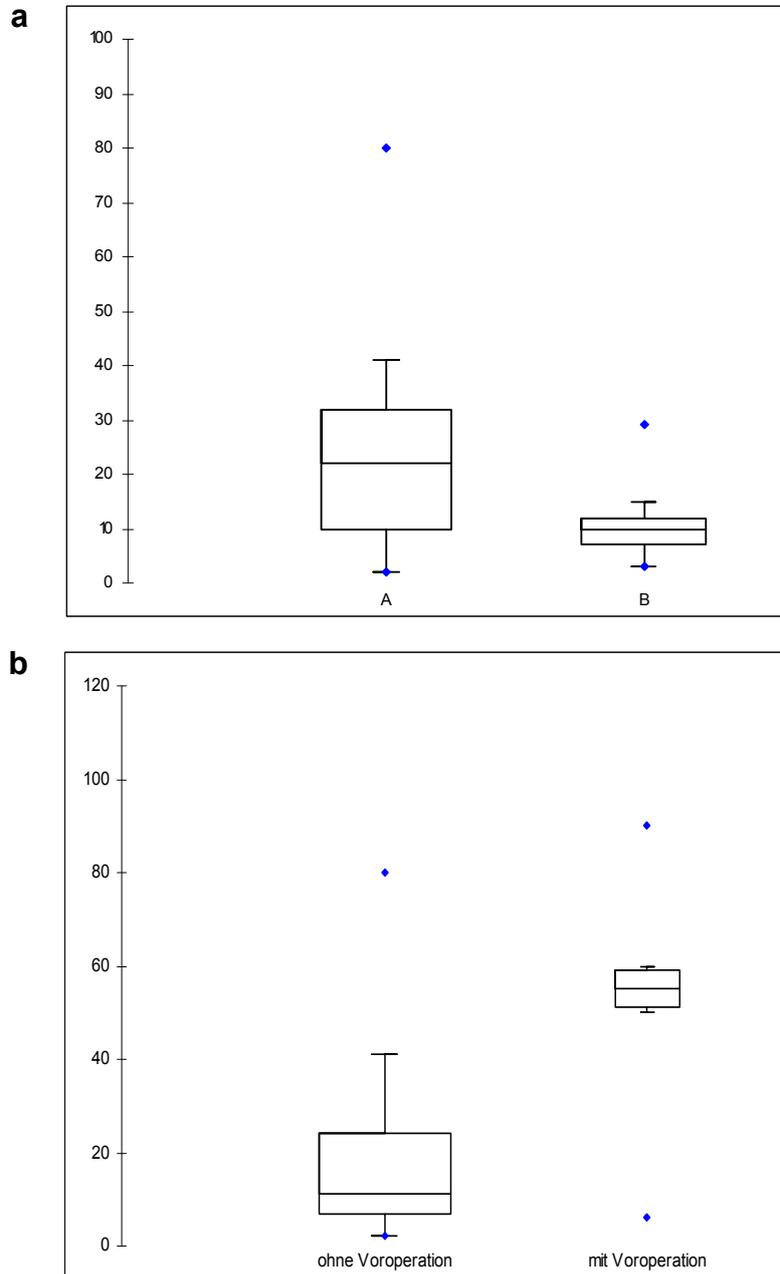


Abbildung Nr. 13: Vergleich der Schwellenwerte nach der Resektion in Milliampere (Endwerte): **a** - aufgeteilt nach aufgeteilt nach Altersgruppen bei den nicht voroperierten Patienten ($p=0,08$), **b** - bei Patienten ohne und mit Voroperation am Gehirn ($p=0,02$), (Legende: A - Gruppe A, B - Gruppe B, blaue Punkte - Minimum oder Maximum)

6.2.2.3 Unterschiede zwischen Ausgangs- und Endwerten bei Patienten mit und ohne Voroperation am Gehirn

Die Unterschiede zwischen Ausgangswerten und Endwerten der sechs voroperierten Patienten befinden sich in der Spanne von -20mA bis 3mA (Median=-4,00mA, IQR=-13,5-(-0,50)mA). Bei dem voroperierten Patienten aus der Gruppe A beträgt der Unterschied betrug 3mA. Die übrigen 5 Patienten aus der Gruppe B war die Spanne der Unterschiede von -20mA bis 0mA (Median=-6,00mA, IQR=-16,00-(-2,00)mA). Bei der Testung auf statistische Signifikanz ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,33$; Tabelle Nr. 25).

Tabelle Nr. 25: Unterschiede zwischen Ausgangs- und Endwerten bei Patienten mit Voroperation am Gehirn

		Gr. A	Gr. B	Alle
Anzahl der Fälle		1	5	6
Unterschied zwischen	Minimaler Wert [mA]	3	-20	-20
	Maximaler Wert [mA]	3	0	3
Ausgangs- und Endwert	Median (IQR) [mA]	--	-6,00 (-16,0-(-2,00))	-4,00 (-13,5-(-0,50))
	Mittelwert\pmSD [mA]	--	-8,80 \pm 7,8	-6,83 \pm 8,4
	p-Wert		0,33	

Abkürzungen: Gr. = Gruppe, mA = Milliampere, IQR = Interquartilabstand, SD = Standardabweichung

Bei insgesamt 25 Fällen ohne Voroperation am Gehirn (n=13 Fälle der Gruppe A; n=12 der Gruppe B) konnte ein Unterschied zwischen Ausgangs- und Endwert berechnet werden. Die Unterschiede befanden sich in der Spanne von -22mA bis 35mA (Median=0,00mA, IQR=-2,75-1,50mA), in der Gruppe A von -22mA bis 35mA (Median=0,00mA, IQR=-0,75-6,50mA) und in der Gruppe B von -9mA bis 4,3mA (Median=0,00mA, IQR=-3,00-0,00mA). (Tabelle Nr. 26). Ebenfalls hier konnte kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ($p=0,39$, Abbildung Nr. 14a).

Tabelle Nr. 26: Unterschiede zwischen Ausgangs- und Endwerten bei Patienten ohne Voroperation am Gehirn

		Gr. A	Gr. B	Alle
Anzahl der Fälle		13	12	25
Unterschied zwischen	Minimaler Wert [mA]	-22	-9	-22
	Maximaler Wert [mA]	35	4,3	35
Ausgangs- und Endwert	Median (IQR) [mA]	0,00 (-0,75-6,50)	0,00 (-3,00-0,00)	0,00 (-2,75-1,5)
	Mittelwert\pmSD [mA]	1,28 \pm 14,3	-1,05 \pm 3,4	0,20 \pm 10,3
	p-Wert		0,39	

Abkürzungen: Gr. = Gruppe, mA = Milliampere, IQR = Interquartilabstand, SD = Standardabweichung

In den Unterschieden *Ausgangswerte-Endwerte* zwischen den voroperierten Patienten und den Patienten mit keiner Voroperation am Gehirn wurde kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen ($p=0,46$, Abbildung Nr. 14b).

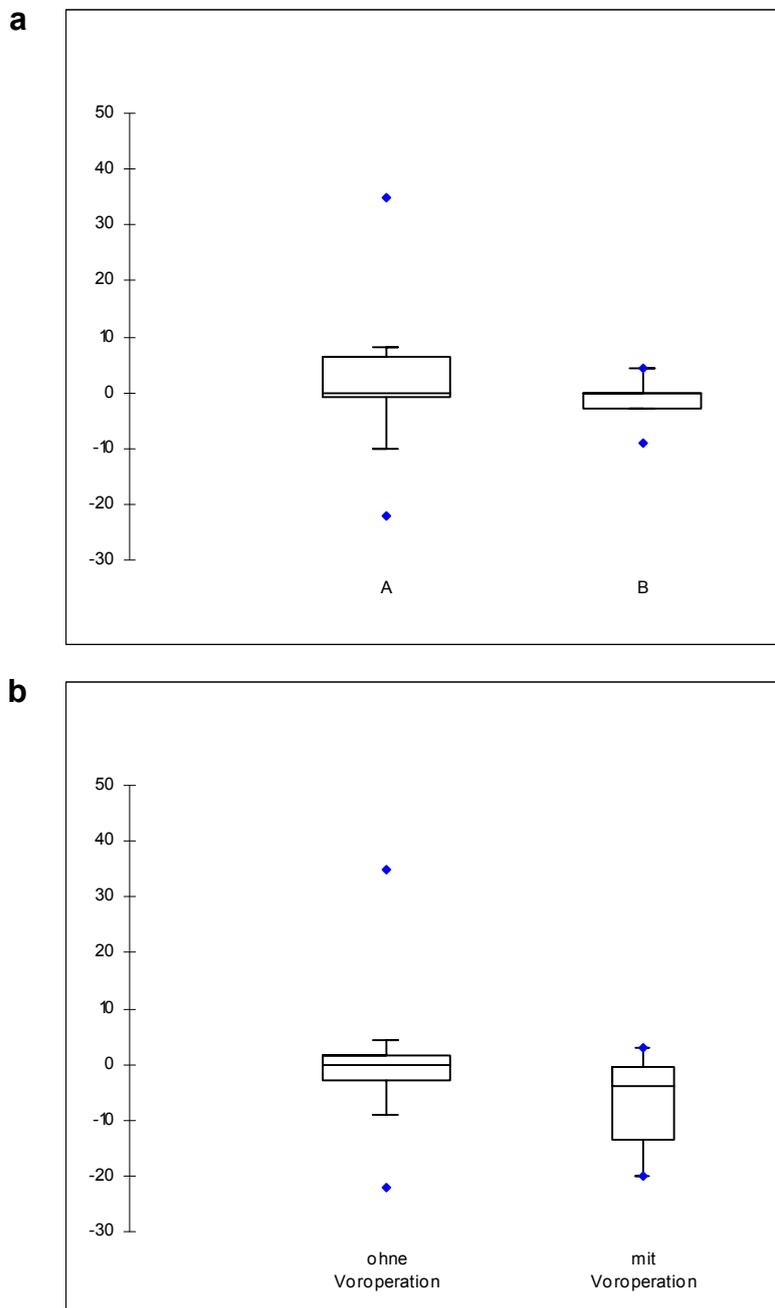


Abbildung Nr. 14: Vergleich des Unterschieds zwischen Ausgangs- und Endwerten in Milliampere: **a** - aufgeteilt nach Altersgruppen bei den nicht voroperierten Patienten ($p=0,39$), **b** - bei Patienten ohne und mit Voroperation am Gehirn ($p=0,46$), (Legende: A - Gruppe A, B - Gruppe B, blaue Punkte - Minimum oder Maximum)

Da eine Patientin zweimal mit Durchführung der IDECS operiert wurde, ermöglicht dies einen direkten Vergleich der Ausgangswerte, Endwerte und ihre Unterschiede zwischen beiden Operationen. Die erste Operation mit der Stimulation wurde im Alter von 6 Jahre und 8 Monate durchgeführt. Der Ausgangswert betrug 23mA und der Endwert 41mA. Die zweite Operation wurde im Alter von 7 Jahre und 8 Monate durchgeführt. Der Ausgangswert betrug 80mA und der Endwert 60mA (Tabelle Nr. 27).

Tabelle Nr. 27: Vergleich zweier Operationen einer Patientin

Reihenfolge der Operationen	Alter zum Zeitpunkt der Operation	AW [mA]	EW [mA]	Vergleich des AW und EW	Unterschied zwischen dem AW und EW [mA]
1. Operation	6 Jahre 8 Monate	23	41	↑	18
2. Operation	7 Jahre 8 Monate	80	60	↓	-20

Abkürzungen: AW = Ausgangswert, EW = Endwert, mA = Milliampere, ↑ = Steigerung des Schwellenwertes, ↓ = Senkung des Schwellenwertes

In Zusammenfassung der Auswertung der Schwellenwerte bei Patienten mit und ohne Voroperation kann man sagen, dass Ausgangswerte und Endwerte bei Patienten mit Voroperation signifikant höher als bei den ohne Voroperation sind. Bei jüngeren Patienten (Gruppe A) ohne Voroperation sind die Ausgangswerte und Endwerte tendenziell höher als bei den älteren (Gruppe B) ohne Voroperation.

6.2.2.4 Schwellenwerte des Stimulationsstroms vor Resektion (Ausgangswerte) bei Patienten mit und ohne Hemiparese präoperativ

Es gab 6 Patienten (n=3 Patienten der Gruppe A; n=3 Patienten der Gruppe B), die bereits präoperativ an einer Hemiparese litten. Bei einem Patienten (n=1 Patient der Gruppe B) handelte es sich um eine mittelschwere Hemiparese (Kraftgrad 3/5). Bei den übrigen 5 Patienten (n=3 der Gruppe A; n=2 der Gruppe B) war die Hemiparese leicht (Kraftgrad 4/5; Tabelle Nr. 6). Zum Zwecke des Vergleichs wurden keine Unterschiede im Kraftgrad der Hemiparese angerechnet. Der Ausgangswert aller Patienten mit Hemiparese vor der Operation befindet sich in der Spanne von 3mA bis 90mA (Median=60,50mA, IQR=15,75-71,50mA), der Patienten der Gruppe A von 3mA bis 70mA (Median=51,00mA, IQR=27,00-60,50mA) und der Patienten der Gruppe B von 4mA bis 90mA (Median=72,00mA, IQR=38,00-81,00mA; Tabelle Nr. 28). Bei Testung

auf statistische Signifikanz wurde kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen ($p=0,38$).

Tabelle Nr. 28: Patienten mit Hemiparese vor Operation

	Gr. A	Gr. B	Alle
Anzahl der Fälle	3	3	6
Ausgangswert			
Minimaler Wert [mA]	3	4	3
Maximaler Wert [mA]	70	90	90
Median (IQR) [mA]	51,00 (27,00-60,50)	72,00 (38,00-81,00)	60,50 (15,75-71,50)
Mittelwert\pmSD [mA]	41,33 \pm 28,2	55,33 \pm 37,0	48,33 \pm 33,6
p-Wert	0,38		

Abkürzungen: Gr. = Gruppe, mA = Milliampere, IQR = Interquartilabstand, SD = Standardabweichung

Es gab 26 Patienten, die präoperativ an keiner Hemiparese litten ($n=12$ Patienten der Gruppe A; $n=14$ Patienten der Gruppe B). Der Ausgangswert aller Patienten ohne Hemiparese vor Operation befindet sich in der Spanne von 2mA bis 80mA (Median=15,00mA, IQR=8,50-29,75mA), der Patienten der Gruppe A von 2mA bis 67mA (Median=21,50mA, IQR=13,25-45,00mA) und der Patienten der Gruppe B von 4,7mA bis 80mA (Median=13,00mA, IQR=8,50-15,00mA; Tabelle Nr. 29). Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Altersgruppen nachgewiesen werden ($p=0,26$; Abbildung Nr. 15a).

Tabelle Nr. 29: Patienten ohne Hemiparese vor Operation

	Gr. A	Gr. B	Alle
Anzahl der Fälle	12	14	26
Ausgangswert			
Minimaler Wert [mA]	2	4,7	2
Maximaler Wert [mA]	67	80	80
Median (IQR) [mA]	21,50 (13,25-45,00)	13,00 (8,50-15,00)	15,00 (8,50-29,75)
Mittelwert\pmSD [mA]	27,41 \pm 20,2	20,33 \pm 20,7	23,60 \pm 20,8
p-Wert	0,26		

Abkürzungen: Gr. = Gruppe, mA = Milliampere, IQR = Interquartilabstand, SD = Standardabweichung

Die Testung auf statistische Signifikanz ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied in den Ausgangswerten zwischen den Gruppen der Patienten mit und ohne Hemiparese vor Operation ($p=0,27$; Abbildung Nr. 15b)

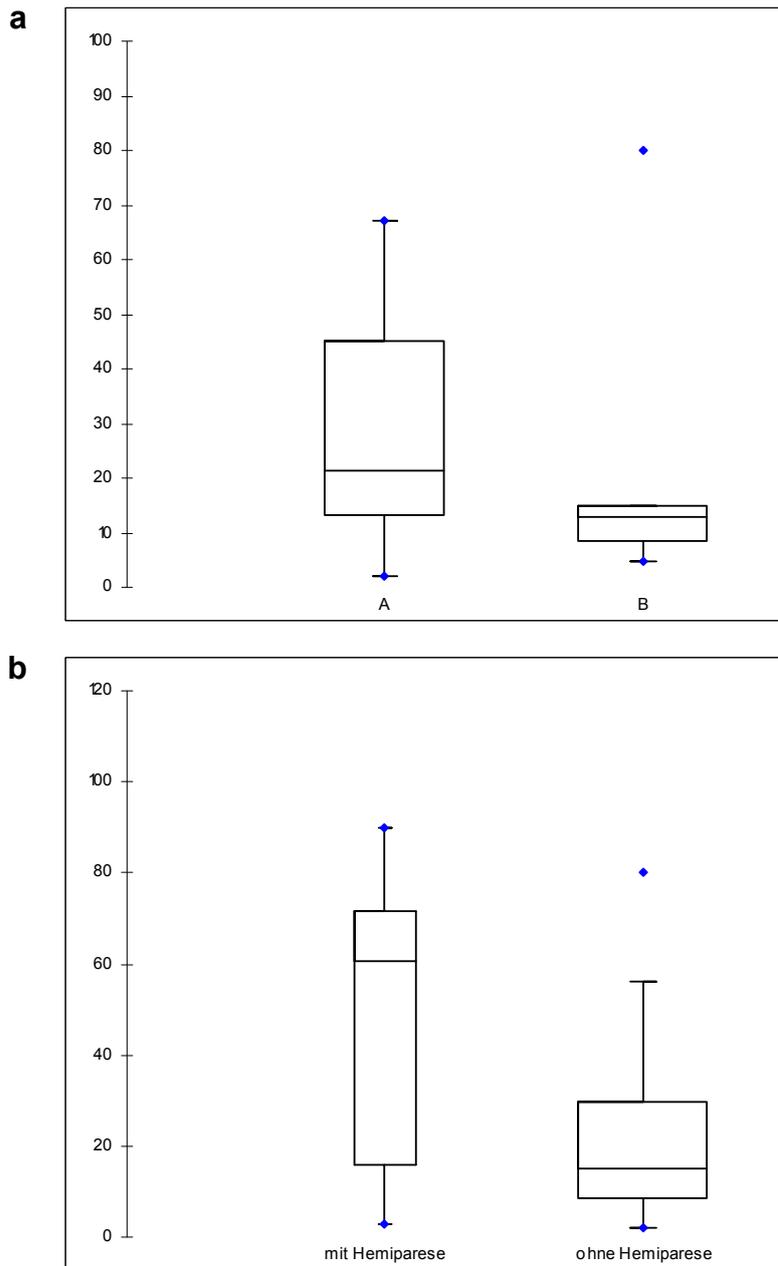


Abbildung Nr. 15: Vergleich der Ausgangswerte in Milliampere: **a** - aufgeteilt nach Altersgruppen bei Patienten ohne Hemiparese präoperativ ($p=0,26$), **b** - bei Patienten mit und ohne Hemiparese präoperativ ($p=0,27$), (Legende: A - Gruppe A, B - Gruppe B, blaue Punkte - Minimum oder Maximum)

6.2.2.5 Schwellenwerte des Stimulationsstroms nach Resektion (Endwerte) bei Patienten mit und ohne Hemiparese präoperativ

Der Endwert aller Patienten mit Hemiparese vor Operation befindet sich in der Spanne von 2mA bis 90mA (Median=54,00mA, IQR=7,00-56,00mA), in der Gruppe A betragen die Endwerte 2mA und 54mA und in der Gruppe B ist die Spanne von 7mA bis 90mA (Median=56,00mA, IQR=31,50-73,00mA). Im Gegensatz zur Auswertung der Ausgangswerte musste ein Patient weniger in die Auswertung der Endwerte aufgenommen werden, da bei diesem Patienten kein Endwert messbar war. Bei der Testung auf statistische Signifikanz ergab sich keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,38$; Tabelle Nr. 30).

Tabelle Nr. 30: Endwerte bei Patienten mit Hemiparese vor Operation

	Gr. A	Gr. B	Alle
Anzahl der Fälle	2	3	5
Endwert			
Minimaler Wert [mA]	2	7	2
Maximaler Wert [mA]	54	90	90
Median (IQR) [mA]	--	56,00 (31,50-73,00)	54,00 (7,00-56,00)
Mittelwert±SD [mA]	28,00±26,0	51,00±34,0	41,80±33,1
p-Wert	0,38		

Abkürzungen: Gr. = Gruppe, mA = Milliampere, IQR = Interquartilabstand, SD = Standardabweichung

Der Endwert aller Patienten ohne Hemiparese vor Operation befindet sich in der Spanne von 3mA bis 80mA (Median=14,50mA, IQR=9,25-28,00mA), der Patienten der Gruppe A von 3mA bis 80mA (Median=23,00mA, IQR=16,00-34,25) und der Patienten der Gruppe B von 3mA bis 60mA (Median=10,50mA, IQR=7,50-14,75mA). Ebenfalls hier ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,12$, Tabelle Nr. 31, Abbildung Nr. 16a).

Tabelle Nr. 31: Endwerte bei Patienten ohne Hemiparese vor Operation

	Gr. A	Gr. B	Alle
Anzahl der Fälle	12	14	26
Endwert			
Minimaler Wert [mA]	3	3	3
Maximaler Wert [mA]	80	60	80
Median (IQR) [mA]	23,00 (16,00-34,25)	10,50 (7,50-14,75)	14,50 (9,25-28,00)
Mittelwert±SD [mA]	28,91±22,5	17,14±16,6	22,57±20,4
p-Wert	0,12		

Abkürzungen: Gr. = Gruppe, mA = Milliampere, IQR = Interquartilabstand, SD = Standardabweichung

Zwischen Patienten mit und ohne Hemiparese präoperativ konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in den Endwerten nachgewiesen werden ($p=0,52$; Abbildung Nr. 16b).

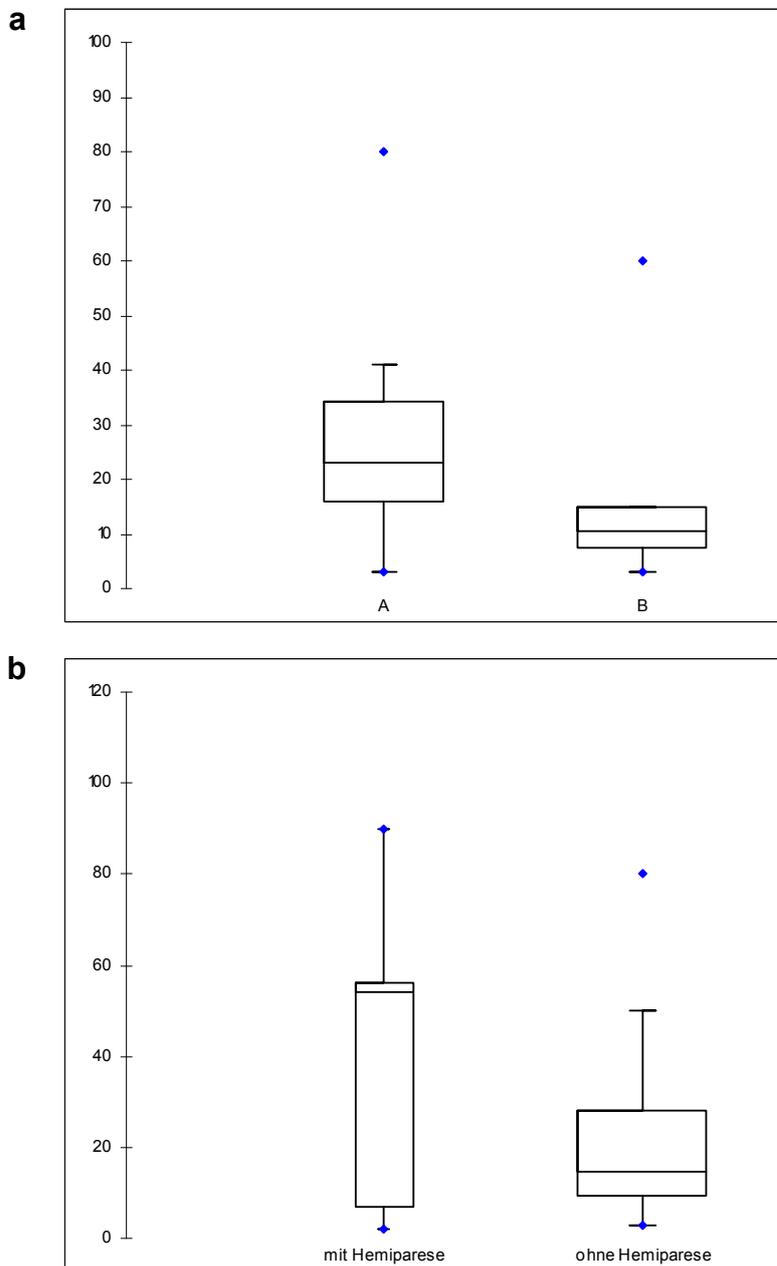


Abbildung Nr. 16: Vergleich der Endwerte in Milliampere: **a** - aufgeteilt nach Altersgruppen bei Patienten ohne Hemiparese präoperativ ($p=0,12$), **b** - bei Patienten mit und ohne Hemiparese präoperativ ($p=0,52$), (Legende: A - Gruppe A, B - Gruppe B, blaue Punkte - Minimum oder Maximum)

6.2.2.6 Unterschiede zwischen Ausgangs- und Endwerten bei Patienten mit und ohne Hemiparese präoperativ

Der Unterschied zwischen Ausgangs- und Endwert aller Patienten mit Hemiparese vor Operation befindet sich in der Spanne von -16mA bis 3mA (Median=0,00mA, IQR=-1,00-3,00mA), in der Gruppe A betragen die Unterschiede -1mA und 3mA und in der Gruppe B ist die Spanne von -16mA bis 3mA (Median=0,00mA, IQR=-8,00-1,50mA). Es wurde kein Unterschied in den Endwerten zwischen beiden Altersgruppen nachgewiesen ($p=1$; Tabelle Nr. 32).

Tabelle Nr. 32: Unterschiede zwischen Ausgangs- und Endwerten bei Patienten mit Hemiparese vor Operation

	Gr. A	Gr. B	Alle
Anzahl der Fälle	2	3	5
Endwert			
Minimaler Wert [mA]	-1	-16	-16
Maximaler Wert [mA]	3	3	3
Median (IQR) [mA]	--	0,00 (-8,00-1,50)	0,00 (-1,00-3,00)
Mittelwert±SD [mA]	-1,00±2,0	-4,33±8,3	-2,2±7,1
p-Wert	1		

Abkürzungen: Gr. = Gruppe, mA = Milliampere, IQR = Interquartilabstand, SD = Standardabweichung

Der Unterschied zwischen Ausgangs- und Endwert aller Patienten ohne Hemiparese vor Operation befindet sich in der Spanne von -22mA bis 35mA (Median=-0,50mA, IQR=-3,00-0,00mA), der Patienten der Gruppe A von -22mA bis 35mA (Median=0,00mA, IQR=-3,25-8,00mA) und der Patienten der Gruppe B von -20mA bis 4,3mA (Median=-2,00mA, IQR=-3,00-0,00mA). (Tabelle Nr. 33). In den Unterschieden *Ausgangswert-Endwert* konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Altersgruppen nachgewiesen werden ($p=0,15$; Abbildung Nr. 17a)

Tabelle Nr. 33: Unterschiede zwischen Ausgangs- und Endwerten bei Patienten ohne Hemiparese vor Operation

	Gr. A	Gr. B	Alle
Anzahl der Fälle	12	14	26
Endwert			
Minimaler Wert [mA]	-22	-20	-22
Maximaler Wert [mA]	35	4,3	35
Median (IQR) [mA]	0,00 (-3,25-8,00)	-2,00 (-3,00-0,00)	-0,50 (-3,00-0,00)
Mittelwert±SD [mA]	1,50±14,8	-3,19±5,5	-1,02±11,1
p-Wert	0,15		

Abkürzungen: Gr. = Gruppe, mA = Milliampere, IQR = Interquartilabstand, SD = Standardabweichung

In den Unterschieden *Ausgangswert-Endwert* zwischen den Gruppen der Patienten mit und ohne Hemiparese vor Operation zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,66$; Abbildung Nr. 17b).

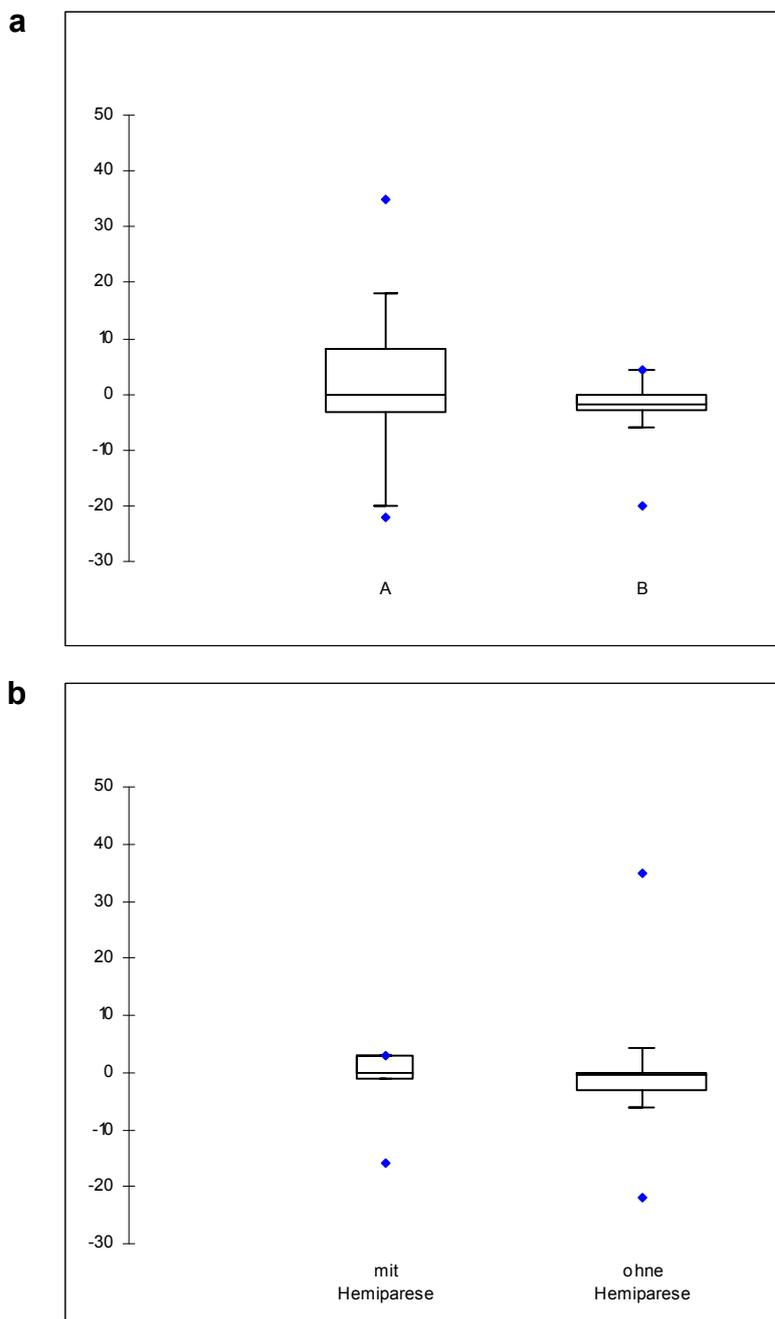


Abbildung Nr. 17: Vergleich der Unterschiede zwischen Ausgangs- und Endwerten: **a** - aufgeteilt nach Altersgruppen bei Patienten ohne Hemiparese präoperativ ($p=0,15$), **b** - bei Patienten mit und ohne Hemiparese präoperativ ($p=0,66$), (Legende: A - Gruppe A, B - Gruppe B, blaue Punkte - Minimum oder Maximum)

In Zusammenfassung der Auswertung der Schwellenwerte bei Patienten mit und ohne Hemiparese präoperativ kann man sagen, dass keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden konnten. Ein statistischer Trend wurde ebenfalls nicht nachgewiesen.

6.2.2.7 Stimulation unter Anästhesie mit Isofluran

Während der IDECS wurde die Anästhesie mit Propofol geführt. Um Dauer der potentiell gefährlichen Propofol-Anästhesie möglichst stark zu reduzieren, wurde die Propofol-Anästhesie nach Beendigung der IDECS am Ende der Resektion stets beendet und mit Isofluran ersetzt, sodass der Verschluss der Dura mater und der Kraniotomie sowie die Wiederherstellung der Oberfläche unter der Isofluran-Anästhesie durchgeführt wurden. Das Vorgehen ermöglichte bei 6 Patienten, die Schwellenwerte nach Anfang der Isofluran-Anästhesie zu messen, ihre Entwicklung zu beobachten und diese mit dem letzten unter Propofol-Anästhesie gemessenen Schwellenwert (Endwert) zu vergleichen. Die Messung konnte nicht bei allen Patienten durchgeführt, sondern nur bei denjenigen (n=6 Fälle, davon n=3 Fälle der Gruppe A und n=3 Fälle der Gruppe B), bei denen die Dura mater so aufgeschnitten wurde, dass es möglich war, der Duraverschluss so durchzuführen, damit der primäre Motorkortex möglichst lange der Stimulation zugänglich war. Somit ergab sich mit diesen Messungen keine relevante Verlängerung der Operationszeit für die Patienten. Die Entwicklung der Schwellenwerte nach Beginn der Isofluran-Anästhesie im Vergleich mit dem Endwert unter der Propofol-Anästhesie ist aus der Tabelle Nr. 34 zu entnehmen. Bei zwei Patienten aus der Gruppe A (Nr. 1 und 2) und einem Patienten aus der Gruppe B (Nr. 6) zeigten sich eindeutige Steigerungen. Bei einem Patienten aus der Gruppe A (Nr. 3) war eine Steigerungstendenz zu beobachten. Bei einer Patientin der Gruppe B (Nr. 4) weisen die Werte eine Senkungstendenz auf und bei einer Patientin aus der gleichen Gruppe (Nr. 5) zeigten diese keine Entwicklung.

Tabelle Nr. 34: Entwicklung der Schwellenwerte nach Beginn der Anästhesie mit Isofluran im Vergleich mit dem letzten gemessenen Schwellenwert unter der Propofol-Anästhesie

Nr.	Gruppe	Letzter gemessener Schwellenwert des Stimulationsstroms unter Anästhesie mit Propofol [mA]	Schwellenwerte des Stimulationsstroms nach Beginn der Anästhesie mit Isofluran [mA]			
			1 Minute	5 Minuten	10 Minuten	15 Minuten
1	A	22	24	38	40	44
2	A	54	56	67	83	100
3	A	10	11	14	22	15
4	B	9	3,6	1,9	2,2	2,3
5	B	50	50	50	50	50
6	B	3	9	9	12	13

Abkürzungen: Nr. = Nummer des Patienten, mA = Milliampere

6.2.3 Zusammenhang zwischen den betrachteten Parameter bei IDECS

6.2.3.1 Zusammenhang zwischen der Zeitdauer der Operation und den Ausgangswerten, Endwerten und Unterschieden zwischen Ausgangs- und Endwerten

Mittels des Steigers Z-Testes wurden Korrelationskoeffizient, Bestimmtheitsmaß und p-Wert für die Korrelation zwischen der Zeitdauer der Operation und den Ausgangswerten, Endwerten und den Unterschieden zwischen den Ausgangs- und Endwerten ausgerechnet. Bei den Ausgangswerten aller Patienten zeigt sich eine hoch signifikante Korrelation ($r=0,49$, $r^2=0,24$, $p=0,004$; Abbildung Nr. 18a). Bei den Endwerten zeigt sich eine signifikante Korrelation ($r=0,42$, $r^2=0,17$, $p=0,01$; Abbildung Nr. 18b). Die Unterschiede zwischen den Ausgangs- und Endwerten weisen keine Korrelation zur Zeitdauer der Operation auf ($r=0,10$, $r^2=0,02$, $p=0,58$; Abbildung Nr. 18c).

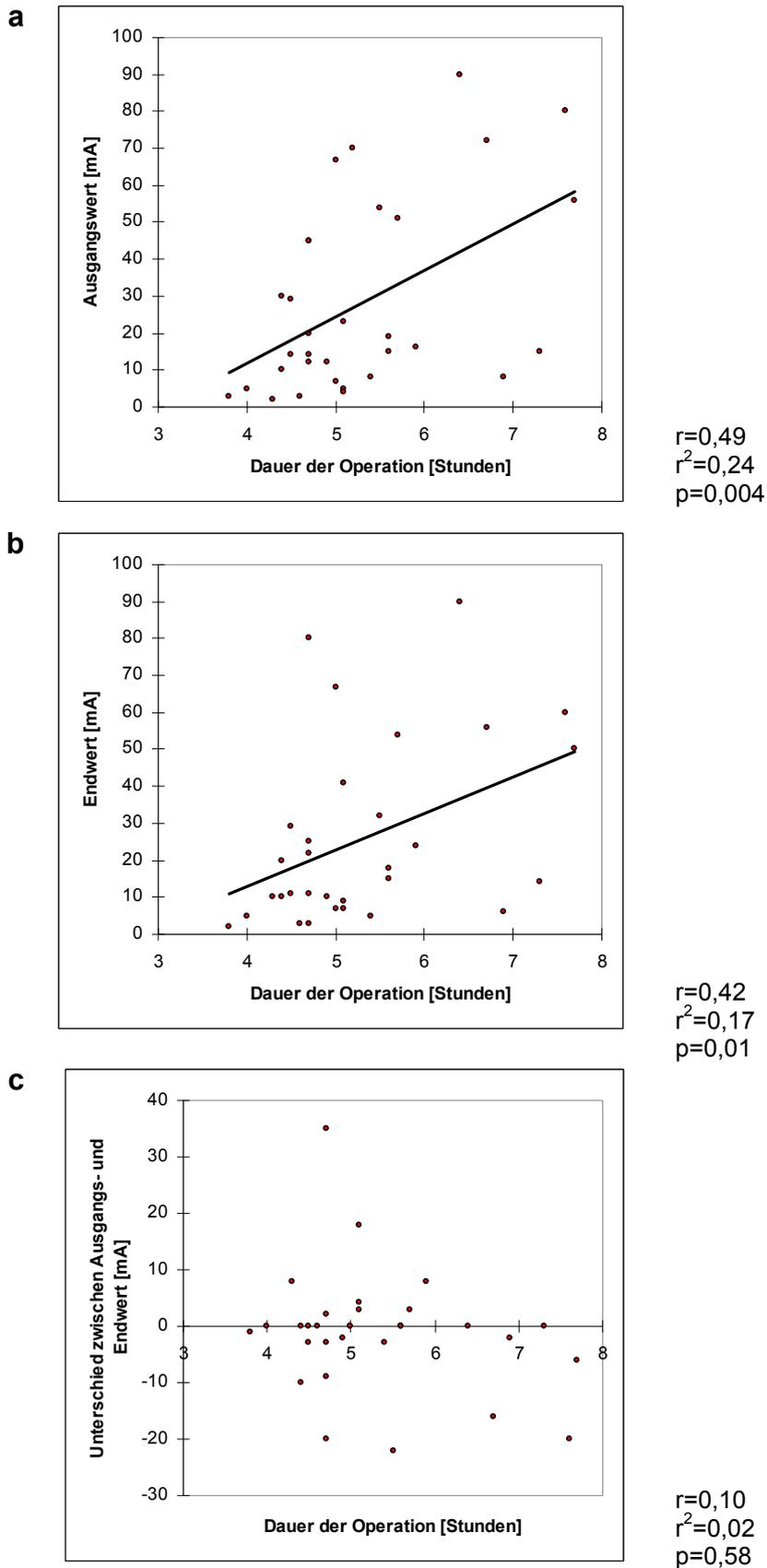


Abbildung Nr. 18: Korrelationsdiagramme für Korrelation zwischen Zeitdauer der Operation und **(a)** Ausgangswerten, **(b)** Endwerten, **(c)** Unterschieden Ausgangswerte-Endwerte (Abkürzungen: mA = Milliampere)

6.2.3.2 Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und den Ausgangswerten Endwerten und Unterschieden zwischen Ausgangs- und Endwerten

Zur Bestimmung des Maßes der Korrelation zwischen dem Alter und den Ausgangswerten, Endwerten sowie Unterschieden *Ausgangswert-Endwert* wurden Korrelationskoeffizient, Bestimmtheitsmaß und p-Wert mittels des Steigers Z-Testes ausgerechnet. Die Auswertungen wurden sowohl für alle Fälle zusammen als auch für beide Altersgruppen getrennt durchgeführt.

Bei allen Patienten zusammen zeigte sich keine Korrelation zwischen dem Alter und dem Ausgangswert ($r=-0,27$, $r^2=0,08$, $p=0,13$; Abbildung Nr. 19a). In der Gruppe A konnte ebenfalls keine Korrelation zwischen dem Ausgangswert und dem Alter nachgewiesen werden ($r=-0,210$, $r^2=0,04$, $p=0,45$). In der Gruppe B konnte eine negative signifikante Korrelation ($r=-0,49$, $r^2=0,25$, $p=0,04$) nachgewiesen werden (Abbildung Nr. 19d).

Alle Patienten zusammen weisen keine Korrelation zwischen dem Alter und dem Endwert auf ($r=-0,26$, $r^2=0,07$, $p=0,15$; Abbildung Nr. 19b). Patienten der Gruppe A weisen ebenfalls keine Korrelation zwischen dem Endwert und dem Alter auf ($r=0,11$, $r^2=0,01$, $p=0,69$). In der Gruppe B konnte eine signifikante negative Korrelation ($r=-0,49$, $r^2=0,24$, $p=0,04$) nachgewiesen werden (Abbildung Nr. 19e).

Zwischen dem Alter und dem Unterschied *Ausgangswert-Endwert* zeigte sich eine Korrelation weder bei allen Patienten zusammen ($r=-0,08$, $r^2=0,01$, $p=0,66$; Abbildung Nr. 19c), noch bei den Patienten der Gruppe A ($r=0,26$, $r^2=0,07$, $p=0,36$), noch den Patienten der Gruppe B ($r=0,29$, $r^2=0,08$, $p=0,26$).

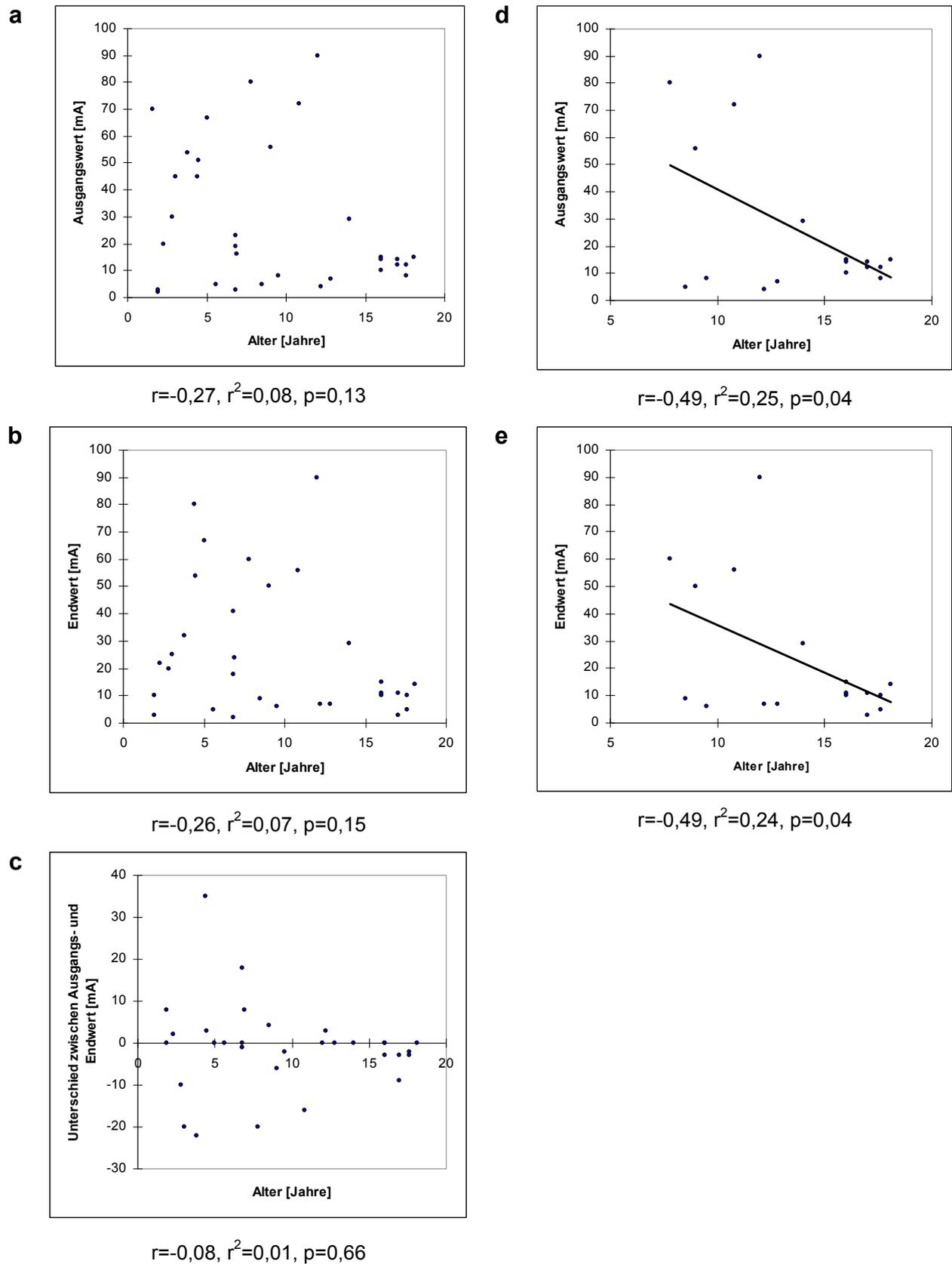


Abbildung Nr. 19: Korrelationsdiagramme für Korrelationen zwischen Alter zum Zeitpunkt der Operation und Schwellenwerten für alle Patienten (**a-c**) und für Patienten der Gruppe B (**d-e**) (Abkürzungen: mA = Milliampere)

6.2.3.3 Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und den Ausgangswerten, Endwerten und Unterschieden zwischen Ausgangs- und Endwerten bei Patienten mit und ohne Voroperation am Gehirn

Zweck Beurteilung der Korrelation zwischen dem Alter und den Ausgangswerten, Endwerten sowie Unterschieden *Ausgangswert-Endwerten* wurden die gleichen statistischen Verfahren wie im vorherigen Kapitel angewandt. Die Auswertungen wurden bei Patienten mit Voroperation am Gehirn und bei Patienten ohne Voroperation am Gehirn getrennt durchgeführt.

Bei den voroperierten Patienten konnte eine Korrelation weder zwischen dem Alter und dem Ausgangswert ($r=0,26$, $r^2=0,07$, $p=0,60$), noch zwischen dem Alter und dem Endwert ($r=0,23$, $r^2=0,05$, $p=0,66$), noch dem Alter und dem Unterschied *Ausgangswert-Endwert* ($r=-0,04$, $r^2=0,002$, $p=0,93$) nachgewiesen werden.

Die nicht voroperierten Patienten weisen eine signifikante negative Korrelation zwischen dem Alter und dem Ausgangswert auf ($r=-0,42$, $r^2=0,18$, $p=0,03$; Abbildung Nr. 20a). Zwischen dem Alter und dem Endwert weisen diese lediglich eine nicht signifikante negative Korrelation auf ($r=-0,37$, $r^2=0,13$, $p=0,07$; Abbildung Nr. 20b). Zwischen dem Alter und dem Unterschied *Ausgangswert-Endwert* konnte keine Korrelation ($r=-0,09$, $r^2=0,01$, $p=0,65$; Abbildung Nr. 20c) nachgewiesen werden.

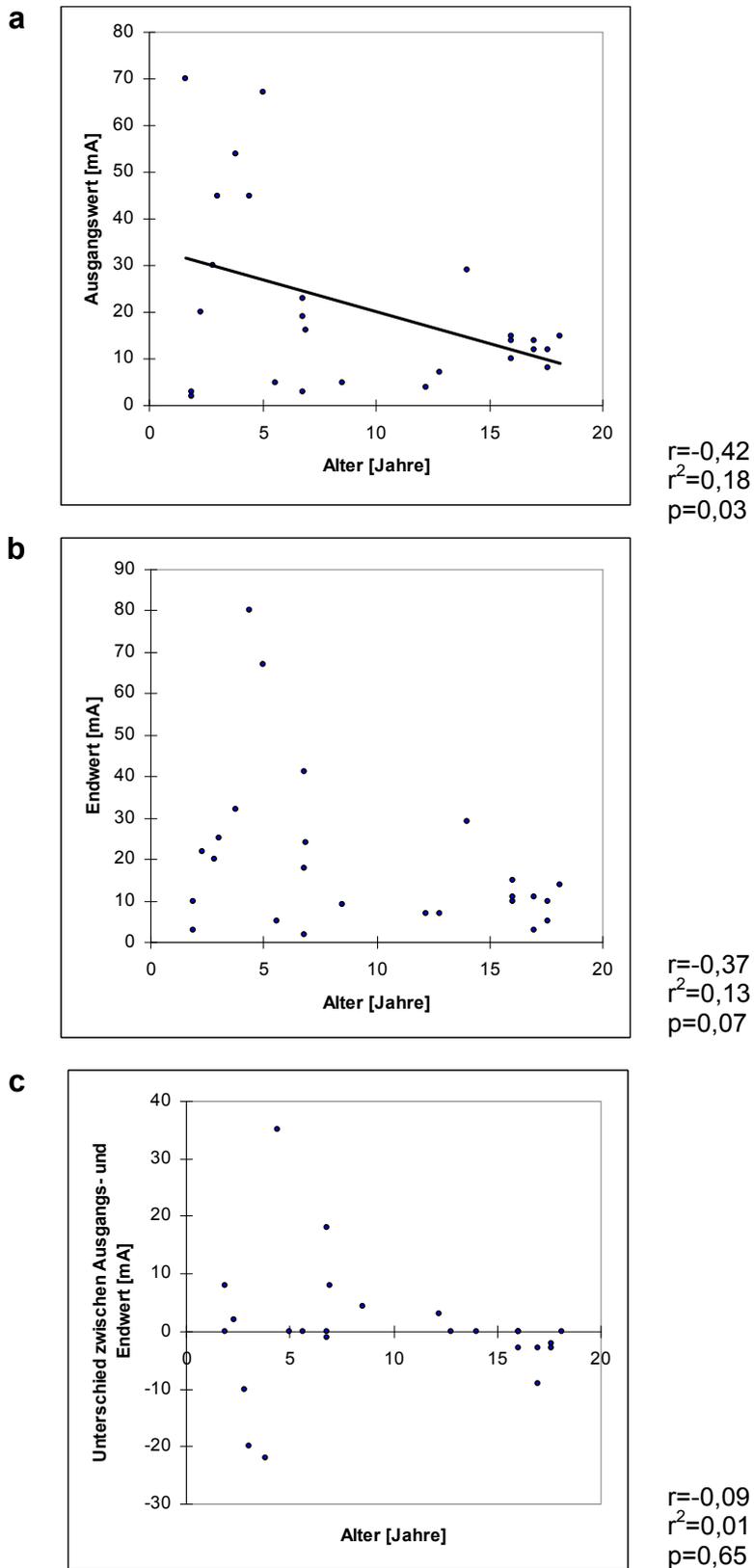


Abbildung Nr. 20: Korrelationsdiagramme für Korrelation zwischen Alter zum Zeitpunkt der Operation und **(a)** Ausgangswerten, **(b)** Endwerten, **(c)** Unterschieden Ausgangswerte-Endwerte bei den nicht voroperierten Patienten (Abkürzungen: mA = Milliampere)

6.2.3.4 Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und den Ausgangswerten, Endwerten und Unterschieden zwischen Ausgangs- und Endwerten bei Patienten mit und ohne Hemiparese präoperativ

Es wurden die gleichen statistischen Verfahren wie im vorherigen Kapitel angewandt. Bei Patienten ohne Hemiparese vor Operation korreliert das Alter mit dem Ausgangswert nicht ($r=-0,32$, $r^2=0,10$, $p=0,11$, Abbildung Nr. 21a). Zwischen dem Alter und dem Endwert konnte eine negative nicht signifikante Korrelation ($r=-0,37$, $r^2=0,13$, $p=0,06$; Abbildung Nr. 21b) nachgewiesen werden. Das Alter mit dem Unterschied *Ausgangswert-Endwert* korreliert bei den Patienten ohne Hemiparese nicht ($r=-0,07$, $r^2=0,01$, $p=0,71$, Abbildung Nr. 21c). Bei den Patienten mit Hemiparese korreliert das Alter weder mit dem Ausgangswert ($r=-0,06$, $r^2=0,003$, $p=0,91$), noch mit dem Endwert ($r=0,18$, $r^2=0,03$, $p=0,77$), noch dem Unterschied *Ausgangswert-Endwert* ($r=0,19$, $r^2=0,04$, $p=0,76$).

In Zusammenfassung der Auswertung aller durchgeführten Korrelationen kann man sagen, dass die Dauer der Operation mit dem Ausgangswert sowie mit dem Endwert signifikant korreliert. Darüber hinaus besteht eine negative signifikante Korrelation des Alters zum Ausgangswert sowie zum Endwert, allerdings nur bei älteren Kindern (Gruppe B). Eine negative signifikante Korrelation zeigt sich ebenfalls zwischen dem Ausgangswert und dem Alter in der Subgruppe der voroperierten Patienten, während zwischen dem Endwert und dem Alter in dieser Subgruppe lediglich eine nicht signifikante negative Korrelation gezeigt werden konnte. Bei Patienten ohne Hemiparese vor Operation wurde ebenfalls eine negative nicht signifikante Korrelation zwischen dem Alter dem Endwert nachgewiesen.

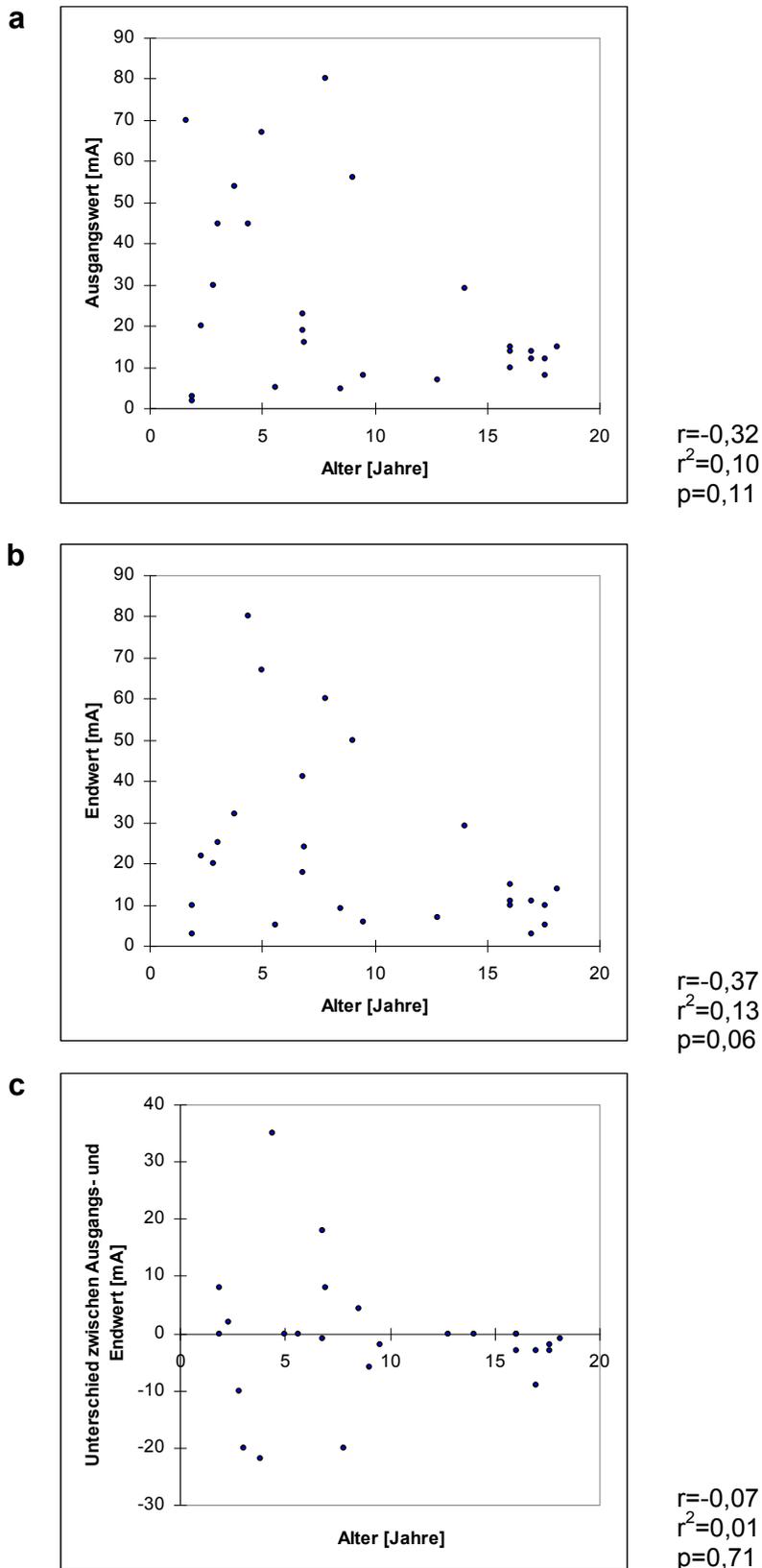


Abbildung Nr. 21: Korrelationsdiagramme zwischen Alter zum Zeitpunkt der Operation und **(a)** Ausgangswerten, **(b)** Endwerten, **(c)** Unterschieden Ausgangswerte/Endwerte bei Patienten ohne Hemiparese präoperativ (Abkürzungen: mA = Milliampere)

6.2.4 Anfallshäufigkeit während der IDECS

Sowohl bei einem Patienten aus der Gruppe A (n=1, Ausgangswert=5mA, Endwert=6mA) als auch bei einem Patienten aus der Gruppe B (n=1, Ausgangswert=72mA, Endwert=56mA) kam es während der IDECS zu je einem Krampfanfall. Dieser wurde mit Applikation einer kalten Ringer-Lösung (5°C) auf das Gehirn erfolgreich ohne Gabe von Antiepileptika behandelt. Es kam zu keiner Verletzung des Patienten während des Anfalls. Die Stimulation konnte unmittelbar nach dem Anfall fortgesetzt werden (im ersten Fall ohne unmittelbare Änderung der Stromstärke; im zweiten Fall mit einer unmittelbaren Senkung der Stromstärke von 72mA auf 48mA). Es trat keine Rezidive des Anfalls intraoperativ auf.

6.2.5 Extraoperative direkte elektrische kortikale Stimulation (EDECS)

8 Patienten (n=3 Patienten der Gruppe A; n=5 Patienten der Gruppe B) wurden der EDECS im Rahmen des invasiven Video-EEG-Monitorings unterzogen. Da keine retrospektive Erhebung der Daten über die stimulierten kortikalen Repräsentationen und die Schwellenwerte bei der EDECS möglich ist, wurde dies nur anhand der Fallbeispiele erfasst. Es gilt jedoch ausnahmslos, dass die extraoperative Lokalisation des primären Motorkortex aufgrund der limitierten Aussagekraft (Kooperation des Kindes, Risiko der Verschiebung der implantierten Elektroden) nie die Hauptindikation zur Implantation der Elektroden darstellte. Für die exakte Lokalisation des primären Motorkortex war immer die IDECS führend. Diese brachte immer eine weitere Präzisierung der Resektionslinie. Ein gut reproduzierbares und dokumentiertes Fallbeispiel stellt die Abbildung Nr. 22 dar. Extraoperativ konnte man nur zwischen den zwei fest liegenden Kontakten der Grid-Elektrode (prinzipiell auch der Strip-Elektrode) stimulieren und es bot sich keine Möglichkeit, die Elektroden in eine gewünschte Richtung zu verschieben. Somit konnte die Resektionslinie extraoperativ nur ungefähr geplant werden. Hingegen ist die für das intraoperative Mapping angewandte Stimulationssonde frei beweglich, sodass die Resektionslinie nicht nur in Bezug auf die kortikale Repräsentation der Motorik sondern auch in Bezug auf die Lokalanatomie (durchlaufende Gefäße) festgelegt werden konnte. Im vorgestellten Beispiel kam es nach der intraoperativen Stimulation zur

Präzisierung der Resektionslinie sowohl im Bereich der Kontakten 50 und 57 als auch im Bereich der Kontakten 36, 28 und 29 der Grid-Elektrode.

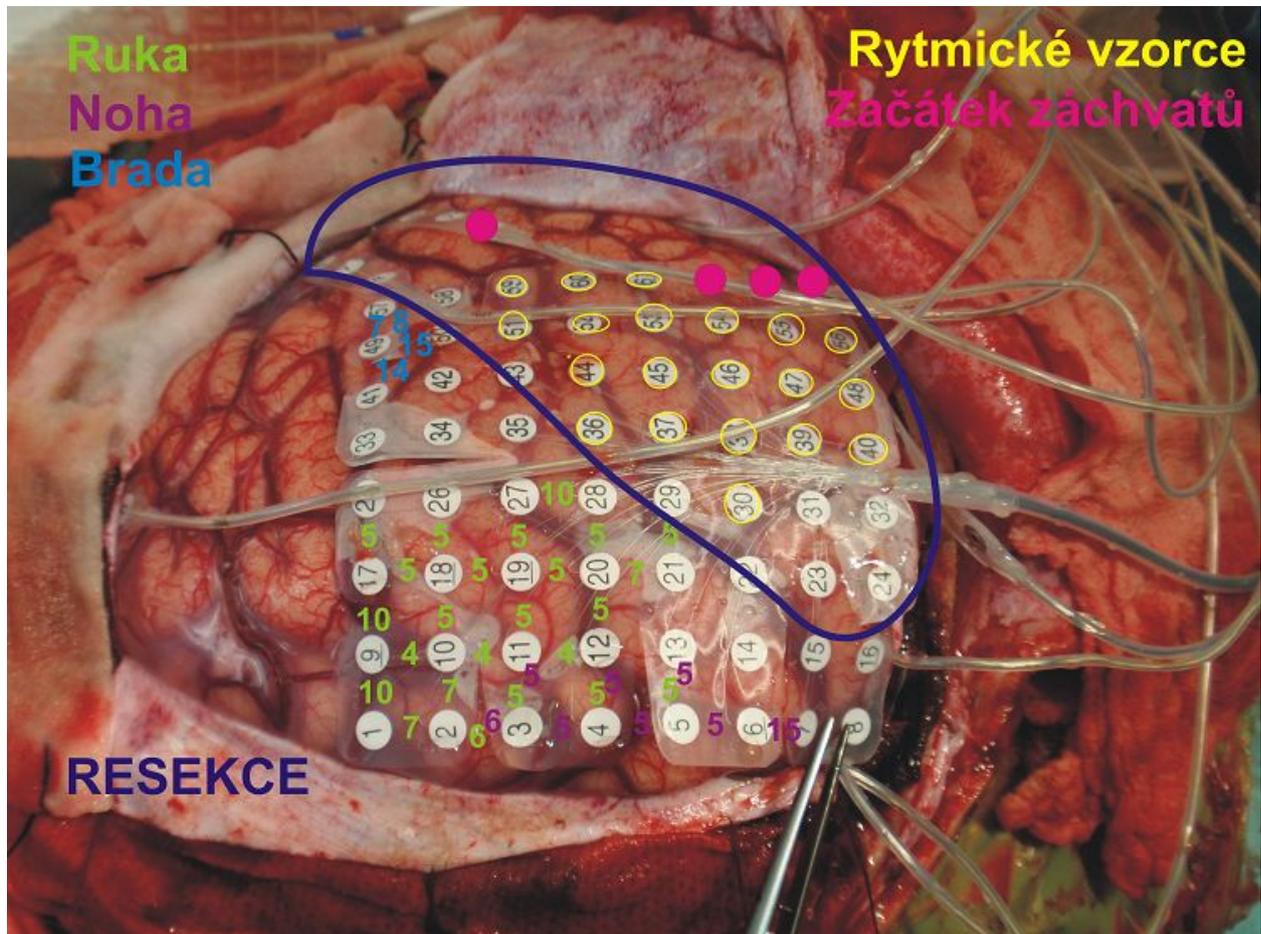


Abbildung Nr. 22: Die bei Implantation ausgefertigte Photographie der angelegten Grid-Elektrode und Strip-Elektroden. Die anhand der extraoperativen Stimulation gemessenen Schwellenwerte des Stimulationsstroms zwischen Kontakten der Grid-Elektrode sind grün für die Hand, lila für das Bein und blau für das Kinn. Alle Werte sind in Milliampere angegeben. Die anhand des invasiven Video-EEG-Monitorings festgestellten Kontakte, an denen sich die ersten EEG-Änderungen am Anfang eines Anfalls gezeigt haben, sind mit rosa Punkten markiert. Kontakte, an denen anschließend die rhythmische epileptogene Aktivität zu beobachten war, sind mit gelben Ringen markiert. Die anhand dieser Daten (unter Berücksichtigung weiterer präoperativen Untersuchungen) geplante Resektion ist als die blaue Linie dargestellt.

6.3 Ergebnisse der Operation

Für die Beurteilung der Ergebnisse der Operation wurden folgende Kriterien ausgewählt:

1. Besserung der pharmakoresistenten Epilepsie
2. Komplikationen der Operation

6.3.1 Besserung der pharmakoresistenten Epilepsie

Die Bemühung, die Frequenz und die Schwere der Krampfanfälle zu senken, ist der Grund, warum die Indikation zur Operation gestellt wurde.

Für die Beurteilung der Besserung der pharmakoresistenten Epilepsie (*Seizure-Outcome*) wurde die *Engel Klassifikation* angewandt. (83, 84) Zur Einstufung wurde der Stand vom 30.09.2014 verwendet. Daher wurde die zweimal operierte Patientin nur einmal berücksichtigt.

Insgesamt 23 Patienten (n=12 Patienten der Gruppe A; n=11 Patienten der Gruppe B) konnte als *Engel I* eingestuft werden, 7 Patienten (n=2 der Gruppe A; n=5 der Gruppe B) als *Engel II* und 1 Patient der Gruppe B als *Engel III*. (Tabelle Nr. 35).

	Gruppe A	Gruppe B	Alle
Engel I	12	11	23
Engel II	2	5	7
Engel III	0	1	1
Engel IV	0	0	0

Tabelle Nr. 35: Outcome der postoperativen Epilepsie aufgeteilt nach Engel-Klassifikation

Um Abhängigkeit der Besserung der pharmakoresistenten Epilepsie (Engel I-III) von Altersgruppe zu überprüfen, wurde der Exakte Fisher-Test angewandt. Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Altersgruppen nachgewiesen ($p=0,79$).

6.3.2 Komplikationen der Operation

Unter dem Begriff *relevante Komplikationen* werden diejenigen Komplikationen verstanden, die den Krankenhausaufenthalt bedeutend verlängerten und/oder deren Folgen den Patienten nach der Entlassung aus der stationären Behandlung vorübergehend oder permanent beeinträchtigten.

Es gab insgesamt 7 relevante Komplikationen. Jeder dieser Komplikationen wurde mit Verschlechterung des neurologischen Befundes verbunden. Es kam entweder zum Neuauftreten einer Hemiparese oder zum Progress einer bereits präoperativ

bestehenden Hemiparese. Die Hemiparese befand sich ausnahmslos kontralateral zur operierten Hemisphäre.

Im ersten Fall handelte sich um eine Patientin mit MCD fronto-temporal links, die im Alter von 3 Jahren und 9 Monaten operiert wurde (Gruppe A). Intraoperativ trat bei ihr eine Senkung des Schwellenwertes auf (Ausgangswert=54mA, Endwert=32mA). In der postoperativen MRT-Untersuchung zeigten sich die Zeichen einer mechanischen Manipulation mit einem perifokalen Ödem und Mikrozirkulationsstörungen im Bereich des dorsomedialen Resektionsrandes. Es entspricht wahrscheinlich einer Beschädigung der medialen Anteile des supplementären motorischen Kortex, welche vermutlich durch eine intraoperative Verletzung der versorgenden Gefäße verursacht wurde (Abbildung Nr. 23). Die präoperativ motorisch unauffällige Patientin zeigte postoperativ eine leichte Hemiparese rechts (Kraftgrad 4/5), die sich im weiteren Verlauf (ca. 10 Wochen) vollständig zurückbildete. (Tabelle Nr. 36, Fall Nr. 1).

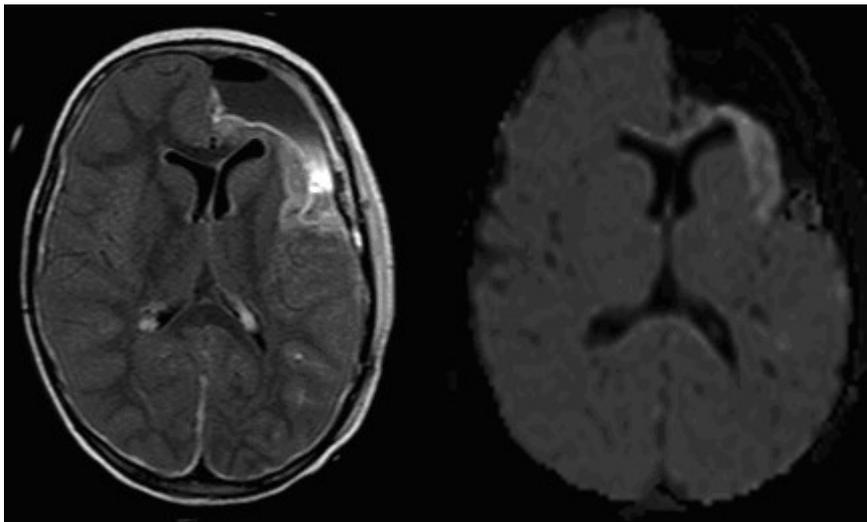


Abbildung Nr. 23: Postoperative Bildgebung des Gehirns mittels Magnetresonanztomographie beim ersten Fall mit Komplikation. Die FLAIR-Sequenz (links; FLAIR = fluid attenuated inversion recovery, Sequenz zur Unterdrückung des Flüssigkeitssignals) zeigt eine Resektionshöhle fronto-temporal links. Die DWI-Sequenz (rechts; DWI = diffusion weighted imaging, diffusionsgewichtete Sequenz) zeigt hyperintense Änderungen, die sich der dorsomedialen Resektionsgrenze entlang ausbreiten. Diese korrespondieren am ehesten mit einem perifokalen Ödem sowie Mikrozirkulationsstörungen in diesem Bereich.

Im zweiten Fall handelte es sich um einen Patienten mit ischämischen Schaden der rechten Hemisphäre (temporo-parieto-okcipital rechts) als Folge einer embolischen Komplikation nach einer kardiochirurgischen Operation im Alter von 7 Jahren bei Fallot-

Tetralogie. Die epilepsiechirurgische Operation wurde im Alter von 18 Jahren durchgeführt (Gruppe B). Für das invasive Video-EEG-Monitoring wurde er einer Implantation der intrakraniellen Elektroden unterzogen. Nach der Implantation trat bei ihm eine operationsbedürftige Nachblutung auf, sodass die Indikation zur Revisionsoperation gestellt werden musste (Abbildung Nr. 24). Dabei wurde die Blutung

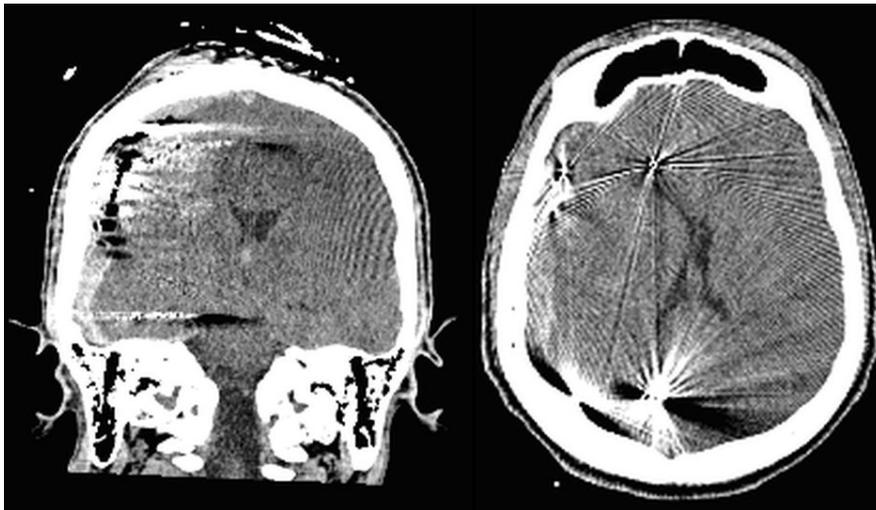


Abbildung Nr. 24: Postoperative native computertomographische Aufnahmen des Craniums beim zweiten Fall mit Komplikation. Frontales Schnittbild (links) zeigt hauptbefundlich eine akute subdurale Blutansammlung im Operationsgebiet oberhalb der rechten Hemisphäre. Im transversalen Schnittbild (rechts) dominiert eine Mittellinienverlagerung. Auf beiden Bildern sind zahlreiche Artefakte zu sehen, die durch die implantierten Elektroden verursacht sind.

entlastet, ohne die implantierten Elektroden zu entfernen, sodass ein Video-EEG-Monitoring durchgeführt werden konnte. Auf eine EDECS musste verzichtet werden, da der Patient intubiert und maschinell beatmet wurde. Die Beatmungszeit nach der Implantation verlängerte sich auf 8 Tage. Die implantierten Elektroden wurden nach 5 Tagen entfernt. Die Resektion als elektiver Eingriff wurde erst mit Zeitabstand von 6 Wochen durchgeführt. Die Resektion verlief trotz beginnenden Verwachsungen komplikationslos. Die IDECS war ebenfalls problemlos machbar (Ausgangswert=15mA, Endwert=14mA). Vor der Implantation der intrakraniellen Elektroden bestand kein motorisches Defizit. Unmittelbar nach Auftreten der postoperativen Blutung fiel eine leichte Hemiparese links (Kraftgrad 4/5) auf. Diese bestand auch nach der Extubation, vor der Resektion sowie unmittelbar nach der Resektion und bildete sich innerhalb von 3 Wochen nach der Resektion wieder vollständig zurück. Da die Hemiparese erst mit

Anfang dieser epilepsiechirurgischen Behandlung aufgetreten ist, wurde dieser Patient beim Vergleich der Schwellenwerte von Patienten mit/ohne Hemiparese präoperativ als Fall ohne Hemiparese präoperativ eingestuft. Beim Vergleich der Schwellenwerte der Patienten mit/ohne Voroperation am Gehirn wurde dieser Patient als Fall ohne Voroperation eingestuft, da die Revisionsoperation im Rahmen dieser epilepsiechirurgischen Behandlung durchgeführt wurde. Darüber hinaus war der Zeitabstand zwischen der Revisionsoperation und der Resektion wesentlich kürzer als bei einer echten Voroperation und Resektion bei anderen Patienten. (Tabelle Nr. 36, Fall Nr. 2).

Im dritten Fall handelte es sich um den Patienten mit TSC, der im Alter von 1 Jahr und 7 Monaten (Gruppe A) operiert wurde. Dieser Patient war gleichzeitig der jüngste Patient des Patientenkollektivs. Bei der Operation wurde ein kortikales Hamartom in der linken Zentralregion entfernt. Sowohl beim Mapping als auch am Anfang des Monitorings konnten lediglich die Muskeln der oberen Extremitäten erfolgreich stimuliert werden. Der Ausgangswert betrug 70mA. Während des Monitorings kam es zum plötzlichen Verlust der MEPs und nach der Resektion konnte keine erfolgreiche Stimulation mehr durchgeführt werden. Dies entspricht vermutlich einer intraoperativen Verletzung der Pyramidenbahn. In der postoperativen MRT-Untersuchung zeigten sich die Zeichen einer mechanischen Manipulation mit einem perifokalen Ödem und Mikrozirkulationsstörungen in der Zentralregion, welche vermutlich durch eine intraoperative Verletzung der versorgenden Gefäße verursacht wurde (Abbildung Nr. 25). Der Patient litt bereits präoperativ an einer leichten Hemiparese rechts (Kraftgrad 4/5). Postoperativ hatte er eine Hemiplegie (Kraftgrad 0/5) rechts, die sich im Verlauf von 1 Jahr besserte, jedoch nicht komplett zurückbildete (obere Extremität rechts: Kraftgrad 3/5, untere Extremität rechts: Kraftgrad 4/5). (Tabelle 36, Fall Nr. 3).

Im vierten Fall wurde bei einer Patientin im Alter von 8 Jahren und 5 Monaten (Gruppe B) eine FCD mesiotemporal rechts entfernt. Während des Neuromonitorings wies sie eine Steigerung des Schwellenwertes auf (Ausgangswert=4,7mA, Endwert=9mA). Sie litt präoperativ an keinem neurologischen Defizit. Postoperativ hatte sie eine mittelschwere Hemiparese links (Kraftgrad 3/5), die sich im Verlauf nur teilweise zurückgebildet (Kraftgrad 4/5). Die Ursache ist am ehesten ein vaskulärer Insult eines Perforators. Es handelt sich dabei um Gefäße, die für die Versorgung von der capsula interna zuständig sind und deren Beschädigung eine kleine Läsion in der Pyramidenbahn verursachen kann. Da die entsprechende Läsion in der postoperativen Bildgebung mittels

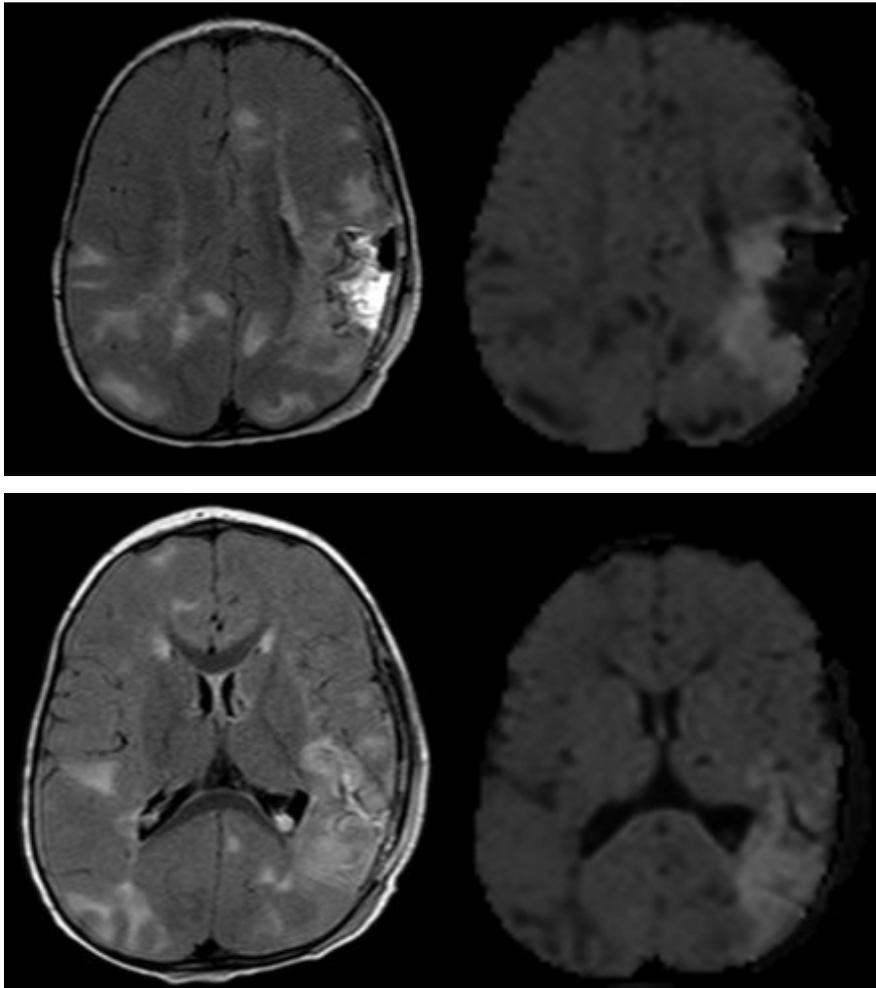


Abbildung Nr. 25: Postoperative Bildgebung des Gehirns mittels Magnetresonanztomographie beim dritten Fall mit Komplikation. Die FLAIR-Sequenz (links) zeigt die Resektionshöhle links parietal. Die DWI-Sequenz (rechts) zeigt hyperintense Änderungen entlang der Resektionshöhle. Diese entsprechen höchstwahrscheinlich einem perifokalen Ödem mit Mikrozirkulationsstörungen als Zeichen unmittelbarer Schädigungen der Zentralregion und der Pyramidenbahn.

Magnetresonanztomographie allerdings nicht nachgewiesen werden konnte, bleibt die Genese des neurologischen Defizits nicht sicher geklärt (Tabelle Nr. 36, Fall Nr. 4).

Im fünften Fall wurde eine Patientin im Alter von 1Jahr und 10Monate (Gruppe A) einer Entfernung einer FCD fronto-zentral rechts unterzogen. Während des Monitorings kam es zur Steigerung des Schwellenwertes (Ausgangswert=2mA, Endwert=10mA). Präoperativ bestand keine Hemiparese. Postoperativ wies sie eine leichte Hemiparese links auf (Kraftgrad 4/5), wofür die postoperative Magnetresonanztomographie keine Erklärung zeigte. Die Hemiparese bildete sich im Verlauf komplett zurück. Das

neurologische Defizit ist aufgrund der Nähe der Zentralregion durch direkte Manipulation zu erklären. (Tabelle Nr. 36, Fall Nr. 5).

Im sechsten Fall wurde ein Patient im Alter von 12Jahre und 2Monate einer Exstirpation einer FCD fronto-zentral links unterzogen. Die Schwellenwerte haben sich während des Monitorings gesteigert (Ausgangswert=4mA, Endwert 7mA). Der Patient litt präoperativ an keiner Hemiparese. Postoperativ wurde eine leichte Hemiparese rechts (Kraftgrad 4/5) festgestellt, die sich im weiteren Verlauf von ca. 4 Wochen komplett zurückbildete. Es konnte keine Korrelation zwischen dem postoperativen neurologischen und magnetresonanztomographischen Befund nachgewiesen werden. Auch in diesem Fall ist das neurologische Defizit aufgrund der Nähe der Zentralregion am ehesten durch eine direkte Manipulation zu erklären. (Tabelle Nr. 36, Fall Nr. 6).

Im siebten Fall handelte sich um einen Jungen, der im Alter von 4Jahren und 3Monaten operiert wurde. Er litt seit seinem vierten Lebensmonat an schwerster Epilepsie mit täglichen Anfällen und häufigen Kumulationen der Anfälle in einen Status epilepticus. Eine Hemiparese bestand bei ihm nicht. Im Zusammenhang mit dem Anfallsleiden zeigte er eine mittelschwere psychomotorische Retardierung. Ursächlich zeigte sich eine kleine FCD in der Zentralregion rechts. Mit seinen Eltern wurde eine Entscheidung für die Resektion innerhalb der eloquenten Zone der Zentralregion getroffen. Sein Stimulations-Ausgangswert betrug 45mA (sowohl für Muskeln der linken oberen als auch der linken unteren Extremität). Bei einem Endwert von 80mA konnte eine Aktivierung ausschließlich der Muskeln der linken oberen Extremität nachgewiesen werden. Seine postoperativ beinbetonte Hemiparese rechts (Kraftgrad 4/5) bildete sich im Verlauf von ca. 12 Wochen vollständig zurück. Die vorübergehende Verschlechterung ist auf die durchgeführte Resektion innerhalb der eloquenten Zone zurückzuführen, was mit dem postoperativen bildmorphologischen Befund korreliert (Tabelle Nr. 36, Fall Nr. 7).

Tabelle Nr. 36: Übersicht der wichtigsten Daten der Patienten mit relevanten Komplikationen

Nr. des Falles	Geschlecht	Alter zum Zeitpunkt der Operation (Gruppe)	Ausgangswert [mA]	Endwert [mA]	Vergleich des Ausgangswert mit dem Endwert	Unterschied zwischen dem Ausgangswert und Endwert [mA]	Kraftgrad präoperativ	Kraftgrad postoperativ	Anhaltende Hemiparese	Mutmaßliche Ursache der Verschlechterung	
										Elektrophysiologisch erkennbare Komplikation	Chirurgisch erklärbare Komplikation
1	W	3J 9M (A)	54	32	↓	22	5	4			X
2	M	18J (B)	15	14	0	1	5	4			X
3	M	1J 7M (A)	70	KME	↑↑	KME	4	0	X	X	X
4	W	8J 5M (B)	4,7	9	↑	4,3	5	3	X	X	
5	W	1J 10M (A)	2	10	↑	8	5	4		X	
6	M	12J 2M (B)	4	7	↑	3	5	4		X	
7	M	4J 3M (A)	45	80	↑	35	5	4		X	

Abkürzungen: Nr. = Nummer, M = männlich, W = weiblich, J = Jahr(e), M = Monat(e), [mA] = Milliampere, KME = kein messbarer Endwert, ↑ = Steigerung des Schwellenwertes, ↓ = Senkung des Schwellenwertes, 0 = keine relevante Änderung des Schwellenwertes, X = vorhanden

6.4 Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der Operation und den Ergebnissen der Stimulation

Es gab 6 Patienten (n=3 Patienten der Gruppe A; n=3 Patienten der Gruppe B), die bereits präoperativ an einer Hemiparese litten. Bei einem Patienten (n=1 Patient der Gruppe B) handelte es sich um eine mittelschwere Hemiparese (Kraftgrad 3/5). Bei den übrigen 5 Patienten (n=3 der Gruppe A; n=2 der Gruppe B) war die Hemiparese leicht (Kraftgrad 4/5). Übersichtlich sind die Angaben aus der Tabelle Nr. 37 zu entnehmen. Bei keinem der Patienten mit präoperativ bestehenden Hemiparese hat sich der neurologische Befund unmittelbar postoperativ gebessert.

Bei insgesamt 7 Patienten (n=4 Patienten der Gruppe A; n=3 Patienten der Gruppe B) kam es postoperativ zur Verschlechterung des neurologischen Befundes seitens Hemiparese. Bei 6 Patienten (n=3 Patienten der Gruppe A; n=3 Patienten der Gruppe B) handelte es sich um eine neu aufgetretene Hemiparese bei präoperativ intakter Motorik. In einem Fall (n=1 Patient der Gruppe A; Tabelle 36, Fall Nr. 3) kam es zur

Verschlechterung einer präoperativ bestehenden Parese um 4 Grade (präoperativ Kraftgrad 4/5, postoperativ Kraftgrad 0/5). Übersichtlich sind die Angaben aus der Tabelle Nr. 37 zu entnehmen.

Tabelle Nr. 37: Anzahl der Patienten mit Hemiparese präoperativ sowie Anzahl der Patienten mit Neuauftreten oder Verschlechterung der Hemiparese postoperativ unterteilt nach Altersgruppen

	Gr. A		Gr. B		Alle	
	prä	post	prä	post	prä	post
Hemiparese	3	4	3	3	6	7
... Kraftgrad 4/5	3	3	2	2	5	5
... Kraftgrad 3/5	0	0	1	1	1	1
... Kraftgrad 0/5 (Hemiplegie)	0	1	0	0	0	1

Abkürzungen: Gr. = Gruppe, prä = präoperativ, post = postoperativ

Keiner der Patienten mit postoperativer Verschlechterung des neurologischen Befundes seitens Hemiparese hatte eine Voroperation. Die Implantation der intrakraniellen Elektroden zum Zwecke eines invasiven Video-EEG-Monitorings sowie die darauffolgende Revisionsoperation sind nicht als Voroperationen eingeordnet worden.

Die Verschlechterungen des neurologischen Befundes kann zum einen durch *chirurgisch erklärbare Komplikationen* und zum anderen durch *elektrophysiologisch erkennbare Komplikationen* verursacht werden. Unter dem Begriff *chirurgisch erklärbare Komplikationen* werden diejenigen Komplikationen verstanden, die (a) bei einer (neuro-)chirurgischen Operation auftreten können, unabhängig davon, ob IDECS durchgeführt wird und (b) die in einer postoperativen radiologischen Untersuchung nachgewiesen werden können. Unter dem Begriff *elektrophysiologisch erkennbare Komplikation* verstehen wir solche Komplikation, die (a) sich intraoperativ durch Steigerung des Schwellenwertes (Ausgangswert < Endwert) auszeichneten und (b) nicht zwangsläufig in der postoperativen radiologischen Untersuchung nachgewiesen werden konnten.

In 2 Fällen mit Verschlechterung des neurologischen Befundes (Tabelle Nr. 36, Fall Nr. 1 und 2) ist die Befundverschlechterung ausschließlich auf eine chirurgische erklärbare Komplikation zurückzuführen. In einem Fall (Tabelle Nr. 36, Fall Nr. 3) wird der nicht messbare Endwert mit konsekutiver massiver Verschlechterung der Hemiparese um 4 Grade durch eine Kombination einer chirurgisch erklärbare und einer elektrophysiologisch erkennbare Komplikation erklärt. Die übrigen vier Fälle (Tabelle Nr. 36, Fall Nr. 4,5,6 und 7) waren ausschließlich durch eine elektrophysiologisch erkennbare Komplikation erklärbar (messbare Steigerung des Schwellenwertes

während der Resektion). Es gibt keine Verschlechterung des neurologischen Befundes, die nicht entweder durch eine chirurgisch erklärbare oder eine elektrophysiologisch erkennbare Komplikation nachvollziehbar ist. In anderen Worten gesagt, gibt es keinen Patienten mit postoperativer Verschlechterung der Motorik, die entweder anhand des postoperativen radiologischen Befundes nachvollziehbar ist oder während der IDECS messbar war.

In der Frage ob eine Steigerung des Schwellenwertes (Ausgangswert < Endwert) mit einer Verschlechterung der motorischen Funktion begleitet war, zeigten insgesamt 9 Patienten (n=7 der Gruppe A; n=2 der Gruppe B) eine Steigerung des Schwellenwertes. Zur Verschlechterung der Funktion kam es jedoch nur in 5 Fällen (n=3 Fälle der Gruppe A; n=2 Fälle der Gruppe B) von diesen 9 Patienten. In diese Auswertung wurde auch der Fall mit dem Verlust eines messbaren Endwertes aufgenommen. Sein Ausgangswert betrug 70mA. Sollte von der höchstmöglichen Stimulationsstärke unseres Stimulationsgerät (100mA) ausgegangen werden, müsste die Schwellenwertsteigerung mindestens 30mA betragen. Zwecks dieser Auswertung gilt die Schwellenwertsteigerung von 30 mA.

In den Fällen mit Steigerung des Schwellenwertes und gleichzeitiger Verschlechterung der Motorik befindet sich der Unterschied zwischen dem Ausgangs- und Endwert in der Spanne von 3mA bis 35mA (Median=8,00mA, IQR=4,30-30,00mA), in der Gruppe A von 8mA bis 35mA (Median=30,00mA, IQR=19,00-32,50mA) und in der Gruppe B betragen die Unterschiede 3mA und 4,3mA.

In den Fällen mit Steigerung des Schwellenwertes ohne Verschlechterung der Motorik befinden sich die Unterschiede in der Spanne von 2mA bis 18mA (Median=5,50mA, IQR=2,75-10,50mA). Da sich keine Patienten mit Steigerung des Schwellenwertes ohne Verschlechterung der Motorik in der Gruppe B befinden, entsprechen diese Angaben der Gruppe A.

Es gibt einen Fall in der Gruppe A und einen Fall in der Gruppe B mit Steigerung des Schwellenwertes und gleichzeitiger anhaltender Verschlechterung der Motorik. Im ersten Fall beträgt der Unterschied zwischen dem Ausgangs- und Endwert 30mA und im anderen Fall 4,3mA.

In den gebildeten Subgruppen waren die Unterschiede *Ausgangswert-Endwert* nach dem Shapiro-Wilk-Test nicht normal verteilt. Zur Testung auf statistische Signifikanz des Unterschieds in der Schwellenwertsteigerung zwischen den Subgruppen mit und ohne Verschlechterung der Motorik wurde der Mann-Whitney-Test angewandt. Es wurde kein

statistisch signifikanter Unterschied sowohl in der Gruppe A ($p=0,15$), als auch bei allen Patienten zusammen ($p=0,38$) nachgewiesen. Übersichtlich sind die Angaben aus der Tabelle Nr. 38 zu entnehmen.

Tabelle Nr. 38: Fälle mit Steigerung des Schwellenwertes einschließlich des Patienten mit dem Verlust eines messbaren Endwerts

		Gruppe A	Gruppe B	Alle
Alle Fälle mit Steigerung des SW	Anzahl der Fälle	7	2	9
	Minimaler Wert [mA]	2	3	2
	Maximaler Wert [mA]	35	4,3	35
	Median (IQR) [mA]	8,00 (5,50-24,00)	--	8,00 (3,00-18,00)
	Mittelwert±SD [mA]	14,85±12,2	3,65±0,7	12,36±11,7
Fällen mit Steigerung des SW mit gleichzeitiger Verschlechterung der Motorik	Anzahl der Fälle	3	2	5
	Minimaler Wert [mA]	8	3	3
	Maximaler Wert [mA]	35	4,3	35
	Median (IQR) [mA]	30,00 (19,00-32,50)	--	8,00 (4,30-30,00)
	Mittelwert±SD [mA]	24,33±11,7	3,65±0,7	16,06±13,6
Fällen mit Steigerung des SW mit gleichzeitiger anhaltender Verschlechterung der Motorik	Anzahl der Fälle	1	1	2
	Minimaler Wert [mA]	30	4,3	4,3
	Maximaler Wert [mA]	30	4,3	30
	Median (IQR) [mA]	--	--	--
	Mittelwert±SD [mA]	--	--	17,15±12,9
Fällen mit Steigerung des SW ohne Verschlechterung der Motorik	Anzahl der Fälle	4	0	4
	Minimaler Wert [mA]	2	--	2
	Maximaler Wert [mA]	18	--	18
	Median (IQR) [mA]	5,50 (2,75-10,50)	--	5,50 (2,75-10,50)
	Mittelwert±SD [mA]	7,75±6,3	--	7,75±6,3
p-Wert beim Vergleich der Unterschiede zwischen Gruppen mit und ohne Verschlechterung der Motorik		0,15	--	0,38

Abkürzungen: SW = Schwellenwert, mA = Milliampere, IQR = Interquartilabstand, SD = Standardabweichung

Zusammenfassend kann man sagen, dass es bei 5 Patienten zur Schwellenwertsteigerung mit gleichzeitiger Verschlechterung der Motorik gekommen ist. 2 Patienten wiesen Verschlechterung der Motorik ohne Schwellenwertsteigerung auf, 4 Patienten zeigten Schwellenwertsteigerung ohne Verschlechterung der Motorik und bei den übrigen 21 Patienten kam es weder zur Schwellenwertsteigerung noch zur Verschlechterung der Motorik. Eine entsprechende Visualisierung mittels Vierfeldertafel bietet die Tabelle Nr. 39.

Tabelle Nr. 39: Vierfeldertafel mit absoluten Häufigkeiten der Fälle mit/ohne Hemiparese und mit/ohne Schwellenwertsteigerung

	Hemiparese (+)	Hemiparese (-)	Summe
Schwellenwertsteigerung (+)	5	4	9
Schwellenwertsteigerung (-)	2	21	23
Summe	7	25	32

Abkürzungen: (+) = anwesend, (-) = abwesend

Aus der Korrelation zwischen den neurologischen Ergebnissen und der Anwesenheit resp. Abwesenheit der Schwellenwertsteigerung in Vierfeldertafeln wurden die Genauigkeitsindikatoren Sensitivität (71%), Spezifität (84%) sowie positiver (55%) und negativer prädiktiver Wert (91%) berechnet. In Bezug auf die niedrige Fallzahl wurde zur Prüfung der Abhängigkeit des neurologischen Ergebnisses von der Anwesenheit respektive Abwesenheit der Schwellenwertsteigerung der Exakte Fisher-Test angewandt. Hierbei konnte ein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ($p=0,01$).

Es gab 2 Fälle mit einer anhaltenden Verschlechterung der Motorik, bei denen es gleichzeitig zur Schwellenwertsteigerung kam (siehe Tabelle Nr. 36). Die übrigen 30 Fälle wiesen keine anhaltende Hemiparese auf, davon kam es in 7 Fällen zu einer Schwellenwertsteigerung (siehe Tabelle Nr. 40). Eine Berechnung der Genauigkeitsindikatoren aus der Vierfeldertafel ergab Sensitivität von 100%, Spezifität von 76%, positiven prädiktiven Wert von 22% und negativen prädiktiven Wert von 100%. Hierbei wurde allerdings lediglich ein statistischer Trend nachgewiesen ($p=0,07$).

Tabelle Nr. 40: Vierfeldertafel mit absoluten Häufigkeiten der Fälle mit/ohne anhaltende(r) Hemiparese und mit/ohne Schwellenwertsteigerung

	Anhaltende Hemiparese (+)	Anhaltende Hemiparese (-)	Summe
Schwellenwertsteigerung (+)	2	7	9
Schwellenwertsteigerung (-)	0	23	23
Summe	2	30	32

Abkürzungen: (+) = anwesend, (-) = abwesend

Zur Bestimmung des Maßes der Korrelation zwischen der Schwellenwertsteigerung und Kraftgradänderung der Hemiparese wurden Korrelationskoeffizient, Bestimmtheitsmaß und p-Wert mittels des Steigers Z-Testes ausgerechnet. Bei den fünf Patienten, die eine Schwellenwertsteigerung mit gleichzeitiger Verschlechterung der Motorik aufwiesen, zeigte sich keine Korrelation ($r=0,38$, $r^2=0,14$, $p=0,53$).

In unserer Studie gab es 13 Patienten (n=4 der Gruppe A; n=9 der Gruppe B) mit Senkung des Schwellenwertes. Bei keinem der Patienten unserer Studie kam es unmittelbar postoperativ zu einer merkbaren Besserung der motorischen Funktion.

7 Diskussion

Die vorliegende Arbeit dient dazu, den Stellenwert der IDECS bei Lokalisation des primären Motorkortex in der pädiatrischen Epilepsiechirurgie zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurden relevante präoperative, intraoperative und postoperative Daten erhoben und miteinander korreliert.

Hierbei wurde ein von uns entwickelte Stimulationsprotokoll angewandt. Mit diesem Protokoll gelang es uns, den primären Motorkortex in allen 32 Fällen zu lokalisieren. Vor allem bei Patienten mit einer Voroperation am Gehirn waren höhere Stimulationsstromstärken notwendig. Dies könnte wahrscheinlich mit postoperativen gliösen Narben im Operationsgebiet zusammenhängen, was eine höhere Resistenz des Hirngewebes zur Stimulation zur Folge hätte. Bei kleineren Kindern waren die Stimulationsstromstärken nur tendenziell höher. Die Erklärung hierfür bietet eine niedrigere Leitfähigkeit des sich noch entwickelnden zentralen Nervengewebes. Es wurden keine durch die Stimulation verursachten postoperativen Komplikationen beobachtet. Eine Verschlechterung der Motorik trat postoperativ in 7 Fällen auf. In keinem dieser Fälle wurde im Vorfeld eine Operation am Gehirn durchgeführt. Es gibt keinen Fall mit postoperativer Verschlechterung der Motorik, die entweder anhand des postoperativen radiologischen Befundes nachvollziehbar ist oder während der IDECS messbar war. Anhand einer vorhandenen Steigerung des Schwellenwertes lässt sich eine postoperative Einschränkung der Motorik eher eingeschränkt voraussagen (Sensitivität 71%). Hingegen, aus einer ausbleibenden Steigerung des Schwellenwertes ergibt sich eine relativ hohe Wahrscheinlichkeit, dass der Patient keine postoperative Verschlechterung der Motorik aufweist (Spezifität 84%).

8 Patienten wurden der IDECS im Rahmen des invasiven Video-EEG-Monitorings unterzogen. Durchführung der IDECS nach der vorherigen Lokalisation des primären Motorkortex mittels IDECS erbrachte immer eine Präzisierung der Resektionslinie. Die Ergebnisse werden im Zusammenhang mit der angewandten Methodik diskutiert.

7.1 Diskussion der Methodik

7.1.1 Patientencharakteristiken

Pädiatrische Epilepsiechirurgie ist eine hoch spezialisierte Disziplin. Nur in einigen Fällen der pädiatrischen Epilepsiechirurgie werden Resektionen in der Nähe von eloquenten Regionen durchgeführt. Davon wird nur bei einem Anteil dieser Fälle in der Nähe von motorisch eloquenten Regionen reseziert. Von der Gesamtanzahl dieser Fälle wird nur in einigen epilepsiechirurgischen Zentren die IDECS angewandt, denn aufgrund der technischen Schwierigkeiten dieser Methode bei Kindern wird oft zu einer anderen Methode wie z.B. EDECS oder funktionelles MRT für Motorik zurückgegriffen. Es hat zur Folge, dass es nur sehr wenig Arbeiten gibt, die sich mit Lokalisation des primären Motorkortex mittels IDECS bei pädiatrischen Patienten mit Anfallsleiden vor der Operation ausführlich beschäftigen, so dass relevante Parameter ausgewertet wurden, um einen Vergleich mit unseren Ergebnissen zu ermöglichen. (33, 85) Darüber hinaus gibt es Arbeiten zu der Methodik, in denen die Patienten mit Anfallsleiden nicht ausschließlich eingeschlossen wurden aber den Hauptanteil bilden. Den kleineren Anteil stellen Patienten mit einer anderen Symptomatik als Epilepsie vor der Operation dar (z.B. Kopfschmerzen oder Hemiparese). Dies ist aufgrund einer Raumforderung, die am ehesten nicht epileptogen wirkt. (40, 86)

In der vorliegenden Arbeit wurden 32 Fälle ausgewertet. In den publizierten Arbeiten befindet sich die Fallzahl in der Spanne von 9 bis 17. (33, 40, 85, 86) Siehe Tabelle Nr. 41. Damit stellt die aktuelle Arbeit die Auswertung der größten Kohorte in der Literatur dar.

Hinsichtlich des Alters zum Zeitpunkt der Operation sind aufgrund der niedrigeren Leitfähigkeit des sich noch entwickelnden Nervengewebes vor allem Unterschiede an der unteren Grenze des Altersspektrums relevant. In unserer Arbeit gibt es 6 Patienten, die bis zum dritten Geburtstag operiert wurden, in der Arbeit von Ng et. al. (33) nur 2 Patienten und in der Arbeit von Schucht et. al. (86) nur 1 Patient. Signorelli et. al. (40) und Yang et. al. (85) haben in ihre Studien nur Patienten älter als 3 Jahren aufgenommen. Siehe Tabelle Nr. 41.

Hinsichtlich des Erkrankungsmusters waren in unserer Studie kortikale Dysplasien am häufigsten vertreten (n=15), gefolgt von neuroglialen Tumoren, die mit Epilepsie

assoziiert sind (DNET und Gangliogliom, n=7) und von tuberöser Sklerose (n=5). Darüber hinaus hatten wir Patienten mit Erkrankungen, die in der Regel weniger häufig mit Anfallsleiden verbunden sind (n=5). In unsere Studie wurden keine Fälle mit Tumoren, die in der Regel weniger häufig mit Anfallsleiden verbunden sind, aufgenommen. In unserer Arbeit wurde bei Dualpathologien nur die histopathologisch führende Pathologie berücksichtigt. Da eine ausführliche histopathologische Auswertung in den publizierten Arbeiten zu diesem Thema fehlt, wurde grundsätzlich bei Tuberöser Sklerose, die praktisch immer mit einer kortikalen Dysplasie einhergeht, nur die Tuberöse Sklerose benannt. Der Vergleich ist prinzipiell sinnvoll nur mit denjenigen publizierten Arbeiten, in den ausschließlich die Patienten mit Anfallsleiden ausgewertet wurden. Es handelt sich um zwei Arbeiten. In der Arbeit von Ng et. al. (33) wurden Fälle mit kortikalen Dysplasien (n=5), tuberöser Sklerose (n=4) und Erkrankungen, die in der Regel weniger häufig mit Anfallsleiden verbunden sind (n=5). Es gab weder Fälle mit den neuroglialen Tumoren, die mit Epilepsie assoziiert sind, noch Fälle mit anderen Tumoren. Yang et. al. (85) haben eine Arbeit mit kortikalen Dysplasien (n=7) und Erkrankungen, die in der Regel weniger häufig mit Anfallsleiden verbunden sind (n=3), publiziert.

7.1.2 Operationstechnik und technische Voraussetzungen der IDECS

Hinsichtlich der Operationstechnik handelte es sich bei unseren Patienten - genauso wie in den Arbeiten von Ng et. al. (33), Signorelli et. al. (40) und Schucht et. al. (86) - ausschließlich um Resektionen. Yang et. al. (85) berichten über eine Diskonnektion (periinsuläre Hemispherotomie), die übrigen neun Eingriffe waren Resektionen. Hinsichtlich der Lokalisation und Umfang der Resektion ist kein Vergleich möglich, da entsprechende Angaben in den Arbeiten fehlen, bzw. mangelhaft sind.

In der Literatur wurden keine Übersichtsarbeiten gefunden, in denen Stimulationsgeräte und ihr Zubehör wie z.B. Stimulationssonden verglichen werden. Bei der älteren Technik zur Durchführung der IDECS von Penfield et. al. (35) mit Niedrigfrequenzstimulation (50-60 Hz) liegt die Frequenz der intraoperativen Krampfanfälle bei bis zu 24 % (28, 33, 36-40) oder sogar bis 36 % (41),

Tabelle Nr. 41: Vergleich der Methodik und Ergebnisse unserer Arbeit mit anderen Arbeiten, die sich mit Lokalisierung des Motorkortex mittels IDECS in der pädiatrischen Epilepsiechirurgie befassen

	Anzahl der Fälle	Anzahl der Fälle mit Anfallsleiden	Anzahl der Patienten mit Hemiparese präoperativ	Lokalisation der epileptogenen Zone: monolobär / multilobär	Anzahl der Fälle mit Voroperation am Gehirn	Anzahl der Resektionen (Lokalisation der Resektion oberhalb / unterhalb SF)	Stimulationsgerät	Stimulationssonde	Platzierung der Elektroden für die MEP-Aufzeichnung	Stimulationsparameter							Anzahl der Fälle, bei dem mindestens ein Muskel aktiviert wurde	Anzahl der Fälle mit einem intraoperativen Krampfanfall	Anzahl der Fälle mit Progress oder Neuauftreten von motorischen Defiziten postoperativ	Anzahl der Fälle mit EDECS
										Frequenz [Hz]	Typ des Pulses	Dauer des Pulses [msek.]	Azahl der Pulse in einem train	Dauer eines trains [msek.]	Stromstärke vor Resektion / nach Resektion [mA]	V #				
Unsere Arbeit	32	32	6	24 / 8	6	32 (17/15)	Endeavor™ IOM System	bipo KSo	MOOc, MOOr, T, HT, MTA, MGc, MAH, MADM	500	Mp	0,4	15	30	2-90 / 2-90	32	2 (6%)	7 (22%)	8	
Ng et al. 2010	15	15	?	? ?	? ?	15 (?)	Digitimer D-185	mopo KSo	MOOr, MD, MEDC, MIDI, MAH, MTA	909	Mp	0,05	5 var.	5,5	15-105	15	0	?	10	
Signorelli et al. 2004	17	14	15	? / min. 6	? ?	17 (15/2\$)	Ojemann Stimulator OCSI	bipo KSo	keine Aufzeichnung	50	Bp	0,5	250 var.	5000	8,5-12,5 / 5-8	15	3 (20%)	11 (65%)	0	
Schucht et al. 2014	9	6	?	? ?	? ?	9 (?)	OSIRIS	mopo So	§	250	Mp	0,5	5	20	1-3 / 1-18	9	0	2 (22%)	0	
Yang et al. 2014	10	10	8*	? ?	? ?	9 (alle ET)	?	mopo So	MABP, MAH	500	?	0,05	4-6	8-12	50-100	10	?	2 (20%)	0	

Abkürzungen: MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, EAT = epilepsy associated Tumors (Tumoren, die oft mit Anfallsleiden verbunden sind), non-EAT = Tumoren, die weniger häufig mit Anfallsleiden verbunden sind, CD = kortikale Dysplasie, TSC = Tuberoöse Sklerose, AE = andere Erkrankungen, d.h. Erkrankungen, die i.d.R. weniger häufig mit Anfallsleiden verbunden sind, min. = mindestens, ET = extratemporal, KG = Kraftgrad, SF = Sylvische Fissur, MEPS = motorisch evozierte Potentiale, bipo = bipolare, mopo = monopolare, KSo = Kugelsonde, So = Sonde, MOOc = Musculus orbicularis oculi, MOOr = Musculus orbicularis oris, T = Thonar, HT = Hypothetar, MTA = Musculus tibialis anterior, MGc = Musculus gastrocnemius, MAH = Musculus abductor hallucis, MADM = Musculus abductor digiti minimi, MD = Musculus deltoideus, MEDC = Musculus extensor digitorum communis, MIDI = Musculus interosseus dorsalis I, MAH = Musculus abductor hallucis, MABP = Musculus abductor pollicis brevis, Mp = monophasisch, Bp = biphasisch, var. = variabel, EDECS = extraoperative direkte elektrische kortikale Stimulation, (?) = keine Angabe oder keine eindeutige Angabe, (*) = und 1 Fall mit Quadriplegie sowie 1 Fall mit Ungeschrichtlichkeit, (§) = nicht eindeutig zuzuordnen, (§) = Muskeln des Gesichts, proximale und distale Muskeln der Ober- und Unterextremitäten, nicht näher spezifiziert, (#) = es ist nur elektrische Spannung in Volt angegeben; davon lässt sich die Stromstärke ohne Kenntnis vom elektrischen Widerstand nicht berechnen. Angaben zum Hersteller von Stimulationsgeräten und Stimulationssonden sind aufgrund der Übersichtlichkeit nur im Text der Arbeit angegeben.

während bei der neuen Technik von Taniguchi et. al. (42) mit Hochfrequenzstimulation (300-500 Hz) die intraoperativen Krampfanfälle selten auftreten. (33, 42-44) Davon lässt sich ableiten, dass Stimulationsgeräte, die eine Hochfrequenzstimulation ermöglichen, als *state of the art* bezeichnet werden können. In unseren Messungen wurde das Stimulationsgerät *Endeavor™ IOM System* der Firma *Natus Medical Incorporated* (Pleasanton, Kalifornien, USA) angewandt und die Stimulationsfrequenz betrug 500 Hz. Ng et. al. (33) haben das Gerät *Digitimer D185* des Herstellers *Digitimer Ltd* (Welwyn Garden City, England) und die Stimulationsfrequenz von 909 Hz angewandt und Schucht et. al. (86) das Gerät *OSIRIS* des Herstellers *inomed Medizintechnik GmbH* (Emmendingen, Deutschland) mit Stimulationsfrequenz von 250 Hz. Signorelli et. al. (40) haben mit *Ojemann Stimulator OCSI* der Herstellers *Radisonics* (Burlington, MA, USA) gearbeitet. Das Gerät wurde bereits für die Stimulationstechnik nach Penfield (35) entwickelt und erlaubt daher nur die Niedrigfrequenzstimulation. (87) In den Studien von Ng et. al. (33) und Schucht et. al. (86) mit Stimulationsfrequenz 909Hz respektive 250Hz wurden keine intraoperativen Anfälle beobachtet. In unserer Studie mit Stimulationsfrequenz 500 Hz haben wir Anfälle in 2 von 32 Fällen (6%) beobachten und in der Studie von Signorelli et. al. (40) mit Stimulationsfrequenz 50Hz war dies in 3 von 17 Fällen (17%). Somit zeigt sich, dass die Hochfrequenzstimulation in Bezug auf die Anfallhäufigkeit sicherer ist. Warum in der Studie von Ng. et. al. und Schucht et. al. im Gegensatz zu unserer Studie gar keine intraoperativen Anfälle beobachtet wurden, lässt sich anhand der Stimulationsfrequenzen nicht erklären. Neben der kleinen Anzahl der Fälle könnte eine Erklärung auch die relativ hohe Anzahl von Pulsen in einer Puls-Serie (sog. *train*) in unserem Stimulationsprotokoll bieten (siehe Tabelle Nr. 41). Demzufolge verlängert sich die Dauer der Puls-Serie, was zur Erhöhung der elektrischen Belastung des Hirngewebes führen kann. Dies wird später diskutiert.

In unserer Studie wurde der Motorkortex mittels einer bipolarer Kugelsonde lokalisiert. Anschließend, unmittelbar vor der Resektion wurde der Schwellenwert mittels einer Strip-Elektrode festgestellt. Ng. et. al. (33) und Signorelli et. al. (40) haben die Schwellenwerte mittels der Sonde festgestellt, wobei Ng et. al. (33) eine monopolare Sonde angewandt haben, während Signorelli et. al. (40) mit einer bipolaren Sonde gearbeitet haben. Schucht et. al. (86) haben eine monopolare Sonde für das Mapping und eine Strip-Elektrode für das Monitoring angewandt. Sollte die Platzierung der Strip-Elektrode aufgrund der Lage der Kraniotomie nicht möglich sein, wurde eine

transkranielle elektrische Stimulation angewandt. Aus der Arbeit von Schucht et. al. (86) lässt sich nicht erkennen, ob die Schwellenwerte anhand der Stimulation mit der Sonde oder mit der Stripp-Elektrode respektive der transkraniellen elektrischen Stimulation generiert wurden. Yang et. al. (85) haben vor der Kraniotomie bei allen Patienten eine transkranielle kortikale Stimulation durchgeführt, um bereits vor dem Schnitt den primären Motorkortex grob zu lokalisieren. Nach der Kraniotomie, also noch vor der Resektion, haben sie die Lokalisation des primären Motorkortex mittels einer Stripp-Elektrode mit 4 Kontakten verifiziert. Wenn es nicht gelungen ist, haben sie zur Feststellung der Lokalisation eine monopolare Sonde angewandt. Da die Schwellenwerte in der Arbeit von Yang et. al. (85) nicht ausgewertet sind, ist es nicht relevant, ob diese mittels der Strip-Elektrode oder der monopolaren Sonde festgestellt wurden.

Die monopolare Stimulation ist eine neuere Technik der kortikalen Stimulation. (88) Ob diese oder die traditionelle bipolare Technik bei Stimulation des Motorkortex als sensitiver angesehen werden soll, ist umstritten. In der Arbeit von Kombos et. al. war bei Stimulation des Motorkortex die bipolare Stimulation gleichermaßen sensitiv wie die monopolare, während bei der Stimulation des prämotorischen Kortex die bipolare Stimulation sensitiver war. (89) Für die Lokalisation der Pyramidenbahn mittels einer subkortikalen Stimulation zeigte sich die monopolare Stimulation sensitiver, insbesondere wenn es sich um eine Hochfrequenzstimulation handelte. (90) Allerdings befasst sich keine der oben genannten Studien ausschließlich mit pädiatrischen Patienten. Für die monopolare Stimulation wird eine Elektrode am Skalp benötigt. Wenn sich diese akzidentell während des Eingriffs löst, wird es zum einen nicht sofort zu merken und zum anderen nicht einfach zu beheben sein, da sich diese unter der sterilen Abdeckung befindet. Daher schient uns die bipolare Stimulation technisch einfacher. Darüber hinaus ermöglicht diese eine räumlich fokussiertere Stimulation, da sie unmittelbar zwischen den Elektroden abgegeben wird, während die monopolare Stimulation weitläufiger ist. Dies waren für uns die Gründe, warum wir mit einer bipolaren Stimulation gearbeitet haben.

Eine Lokalisierung des Motorkortex vor der dem Schnitt mittels der transkraniellen elektrischen Stimulation wie bei Yang et. al. (85) halten wir nicht für zwangsläufig notwendig. Dies führt zur Verlängerung der Anästhesie und bringt nur eine grobe Information über Lokalisation des Motorkortex, da man nach der Duraeröffnung mit einer gewissen Verschiebung des Hirngewebes ("brain schiff") rechnen muss. Eine

grobe Information hat man allerdings schon aus den präoperativen radiologischen Untersuchungen (funktionelles MRT für Motorik, DTI-MRT-Traktographie) und/oder EDECS, soweit dies durchgeführt wurde. Zu den präoperativen Untersuchungen gehört auch die transkranielle Magnetstimulation, die aufgrund der Notwendigkeit einer Kooperation des Patienten im Kindesalter schwerer machbar ist. (22) Intraoperativ kann die Zentralregion auch mittels der Neuronavigation und mittels der SEP-Phasenumkehr identifiziert werden. (91) Die Neuronavigation mittels MRT ermöglicht zwar mit hoher Genauigkeit anatomische Strukturen zu identifizieren, aber für die Lokalisation des primären Motorkortex ist dies nicht immer sicher möglich, insbesondere wenn kortikalen Atypien vorliegen, sodass der primäre Motorkortex irregulär lokalisiert sein kann. (12, 33, 61-64) Die Technik der SEP-Phasenumkehr wurde in den Arbeiten von Schucht et. al. (86) und Yang et. al. (85) angewandt. Wir haben diese Technik nicht angewandt, da für diese eine SEP-Ableitung notwendig wird. Trotzdem konnten wir in allen der 32 Fälle den primären Motorkortex problemlos lokalisieren. Ähnlich fraglich ist aus unserer Sicht die Notwendigkeit der transkraniellen Stimulation, wenn die Platzierung der Strip-Elektrode aufgrund der Lage der Kraniotomie, etwa wenn der primäre Motorkortex nicht ausreichend freigelegt ist, nicht möglich war, wie in der Arbeit von Schucht et. al. (86) beschrieben wird. Anhand unserer Erfahrung ließ sich die Strip-Elektrode vorsichtig zwischen die Dura und den Kortex schieben, sodass die MEPs der entsprechenden Muskeln abgeleitet werden konnten. Ob dies bei Schucht et. al. (86) tatsächlich nicht möglich war, da etwa einige Kraniotomien zu klein waren, wurde nicht erfasst.

Im Vergleich mit Beobachtung der sichtbaren Muskelbewegungen führt die Registrierung der motorisch evozierten Potentiale (MEPs) mittels der EMG-Aufzeichnung aus den in den abgeleiteten Muskeln platzierten Nadelelektroden zur Senkung der notwendigen Stromstärke des Stimulationsimpulses. (28) Von den oben genannten Arbeiten wurde nur in der Arbeit von Signorelli et. al. (40) keine EMG-Aufzeichnung vorgenommen. Von allen oben genannten Stimulationsgeräten ermöglicht nur unser Gerät eine EMG-Aufzeichnung, sodass die anderen Autoren ein zusätzliches Gerät gebraucht haben. Zu diesem Gerät haben nur Ng. et. al. (33) Angabe gemacht (elektrophysiologisches Aufzeichnungsgerät *Endeavor*TM der Firma *Nicolet Biomedical* (Madison, Wisconsin, USA)). Da bei epilepsiechirurgischen Eingriffen aufgrund ihrer technischen Schwierigkeit sehr viele Geräte wie z.B. Neuronavigation oder Ultraschallaspirator angewandt werden, betrachten wir als sinnvoll, Stimulationsgeräte

mit der Möglichkeit einer EMG-Aufzeichnung zu verwenden, um die Gesamtanzahl der Geräte zu minimieren. Zusammenfassend dürfen wir somit behaupten, dass sich die Auswahl des Stimulationsgeräts mit der Möglichkeit einer Hochfrequenzstimulation und einer EMG-Aufzeichnung für Durchführung der IDECS als vorteilhaft erweisen.

Von welchen Muskeln das EMG-Signal abgeleitet wurde, haben wir in unserer Studie abhängig von der anhand der präoperativen Untersuchungen geplanten Resektionslokalisierung entschieden. Sollte sich diese im Bereich der kortikalen Repräsentation für das Gesicht befinden, wurde das Signal von Musculus orbicularis oculi und Musculus orbicularis oris abgeleitet. Im Falle der Resektionslokalisierung im Bereich der kortikalen Repräsentation für die oberen Extremitäten wurde das Signal von Thenar und Hypothenar abgeleitet und für die unteren Extremitäten von Musculus tibialis anterior, Musculus gastrocnemius, Musculus abductor hallucis und Musculus abductor digiti minimi. Das EMG-Signal wurde ausschließlich aus kontralateralen Muskeln abgeleitet. Wissenschaftlich interessant ist diesbezüglich der Vergleich mit der Arbeit von Yang et. al. (85), die das EMG-Signal aus Musculus abductor pollicis brevis beidseits und Musculus abductor hallucis beidseits abgeleitet haben. Hierbei wurde bei 3 Patienten ipsilaterale Projektion der Pyramidenbahn aus der gesunden Hemisphäre in die abgeleiteten Muskeln der paretischen Extremitäten nachgewiesen. Bei 3 Patienten bestand Projektion der Pyramidenbahn aus beiden Hemisphären in die abgeleiteten Muskeln der paretischen Extremitäten. Die übrigen vier Patienten hatten die "klassische" kontralaterale Projektion der Pyramidenbahn. Zur Erklärung der atypischen Projektionen der Pyramidenbahn tragen die Patientencharakteristiken der genannten Studie bei. Alle 10 Patienten der Studie litten an motorischen Defiziten vor der Operation und als Ursache des Anfallsleidens überwogen angeborene Fehlbildungen. Man geht davon aus, dass die angeborenen Fehlbildungen in der Zentralregion ursächlich für die ipsilaterale Projektion sind, da diese bei Funktionseinschränkung der kontralateralen Hemisphäre aus der frühen Kindheit erhalten bleibt und von der kontralateralen Hemisphäre nicht übernommen werden kann. Eine entsprechende Untersuchung nach Vorlage von Yang et. al. (85) mittels der transkraniellen Stimulation und beidseitiger EMG-Ableitung wäre in unserer Studie notwendig gewesen. Allerdings wäre dies nur für die Patienten aus unserer Kohorte relevant gewesen, die eine angeborene Fehlbildung hatten.

7.1.3 Das Stimulationsprotokoll

Unser Stimulationsprotokoll ist durch drei konstante Parameter (Stimulationsfrequenz 500Hz, Dauer eines Pulses von 0,4msek., Puls-Serie - sog. *train* - mit 15 Pulsen) und variablen Parameter (elektrische Stromstärke von 2mA bis 90mA) charakterisiert.

Die Stimulationsfrequenz variiert in den Arbeiten zum Thema der Lokalisierung des primären Kortex mittels IDECS in der pädiatrischen Epilepsiechirurgie zwischen 50 und 909Hz (siehe Tabelle Nr. 41), wie diese bereits im Zusammenhang mit den Stimulationsgeräten diskutiert wurde. Zusammenfassend empfiehlt sich eine Hochfrequenzstimulation (300-500Hz), da bei dieser intraoperative Krampfanfälle seltener auftreten, was unsere Daten bestätigt haben (2 intraoperative Krampfanfälle aus 32 Fällen).

Die Dauer eines Pulses variiert in den oben genannten Arbeiten zwischen 0,05 und 0,5msek. In diesem Bereich befindet sich auch die von uns angewandte Pulsdauer von 0,4msek. Die Anzahl der Pulse in einem *train* beträgt bei den Arbeiten, in denen Hochfrequenzstimulation angewandt war, von 4 bis 6. Als Kehrwert der Stimulationsfrequenz wird das sog. „*after stimulus interval*“ berechnet. Wenn man das „*after stimulus interval*“ mit der Pulsanzahl in einem *train* multipliziert, gewinnt man die Dauer eines *trains*, die dann zwischen 5,5 und 20msek. variiert. Unser Protokoll mit 15 Pulsen in einem *train* und Dauer des *trains* von 30msek. weicht daher in diesen Parametern ab. Davon abweichend wird das Protokoll in der Studie von Signorelli et. al. (40) mit Niedrigfrequenzstimulation, in der die Pulsanzahl in einem *train* 250 und die Dauer eines *trains* 5000msek. betragen, beschrieben. Es entspricht der alten Stimulationstechnik nach Penfield, in der die *trains* mehrere Sekunden dauern. (35)

Ng. et. al. (33), Signorelli et. al. (40) und Yang et. al. (85) haben in ihren Studien die Anzahl der Pulse und somit auch die Dauer des *trains* geringfügig geändert. Nach unserer Erfahrung können diese Parameter, genauso wie die Pulsdauer und die Stimulationsfrequenz, konstant bleiben. Der einzige variable Parameter unseres Protokolls ist die elektrische Stromstärke. Die niedrigste Stromstärke, die noch zum eindeutig interpretierbaren MEP mit Amplitude von mehr als 50 μ V führt, wird als *Schwellenwert* bezeichnet. Unsere Schwellenwerte befinden sich in der großen Spanne von 2-90 mA. Diese werden im Zusammenhang mit den Ergebnissen diskutiert.

Die zum Teil großen Unterschiede zwischen den oben beschriebenen Studien bezüglich der Stimulationsprotokolle sowie die Unterschiede zwischen den angewandten Geräten und ihren Zubehör stellen eine klare Aussage über die Sicherheit der IDECS in Frage. Durchführung der IDECS stellt sowohl eine mechanische als auch eine elektrische Belastung für das Hirngewebe dar. (92) Es liegen keine objektiven Daten vor, die sich mit der mechanischen Belastung befassen. Die elektrische Belastung wird durch die elektrische Ladungsdichte bestimmt. (11, 25, 78, 92)

Für das intraoperative Mapping verwendeten wir eine Kugelsonde mit Durchmesser 1,5mm. Wenn die Kugel auf den Kortex aufgelegt wird, respektive den Kortex berührt, wird höchstens mit Hälfte der Kugeloberfläche stimuliert. Das entspricht einer Stimulationsfläche von ca. $3,5\text{mm}^2$. Für das intraoperative Monitoring verwandten wir eine Strip-Elektrode mit Durchmesser der Stimulationsfläche von ca. 2mm. Die Stimulationsfläche ist in diesem Fall $3,14\text{mm}^2$ groß. Wir gehen von der höchstmöglichen Stromstärke unseres Geräts (100mA) aus. Mit Kenntnis dieser Werte und der Dauer eines Pulses (0,4msek.) lässt sich die übertragene elektrische Ladung berechnen. Sie beträgt $40\mu\text{C}$ pro einen Puls. Damit kann man auch die höchstmögliche elektrische Ladungsdichte berechnen. Sie beträgt $1130\mu\text{C}/\text{cm}^2/\text{Puls}$ für die Kugelsonde und $1270\mu\text{C}/\text{cm}^2/\text{Puls}$ für die Strip-Elektrode. In anderen Arbeiten variiert die angewandte Ladungsdichte von 10 bis $1136\mu\text{C}/\text{cm}^2/\text{Puls}$. (11, 42, 43, 93) Diese Arbeiten befassen sich mit dem gesamten Alterspektrum. Daten zu pädiatrischen Patienten gibt es nicht. Anhand der Publikationen zu IDECS zur Lokalisierung des Motorkortex in der pädiatrischen Epilepsiechirurgie lässt sich die elektrische Ladungsdichte nicht berechnen, da nicht alle notwendigen Parameter angegeben sind.

Zusammenfassend lassen sich verschiedene Protokolle in Bezug auf die Sicherheit anhand einer mathematisch-physikalischen Analyse schwer vergleichen. Für die Sicherheit der IDECS in der klinischen Praxis scheint uns die Analyse der intraoperativen Komplikationen und der postoperativen Folgen relevanter als eine mathematisch-physikalische Analyse. Dies wird im Zusammenhang mit den Ergebnissen diskutiert.

7.1.4 Das Anästhesieprotokoll

Anwendung der Inhalationsanästhetika führt zur Senkung der Amplitude der MEPs, sodass diese reduziert sind oder sogar fehlen. (40, 48-50) Auch die Anwendung von Propofol hat eine Senkung der MEPs zur Folge, diese ist jedoch bei einer kontinuierlichen Applikation eher mild ausgeprägt. (52-54) Daher gilt Propofol als das Anästhetikum der Wahl für das intraoperative Mapping und Monitoring des Motorsystems. (25, 31, 40, 43, 52, 55, 56)

In unserer Studie wurden Schwellenwerte vor und unmittelbar nach Resektion immer unter Propofol-Anästhesie gemessen. Es konnte keine Korrelation zwischen der Operationsdauer und den Unterschieden zwischen dem Ausgangs- und dem Endwert nachgewiesen werden, die - falls vorhanden - auf einen Einfluss der Propofol-Anästhesie auf Schwellenwerte hätte hinweisen können. Es wurden lediglich eine hoch signifikante Korrelation zwischen den Ausgangswerten und der Operationsdauer sowie eine signifikante Korrelation zwischen den Endwerten und der Operationsdauer nachgewiesen. Wenn es zur Verlängerung einer Operation kam, lag es nicht an Komplikationen beim operativen Zugang (d.h. Vorgang bis zur Bestimmung des Ausgangswertes), sondern an der möglichen Komplikation bei der Resektion. Daher scheint der Einfluss der Propofol-Anästhesie auf den Ausgangswert unwahrscheinlich. Hier treten wahrscheinlich andere Faktoren auf, die sowohl zur Verlängerung der Operationsdauer als auch zur Erhöhung des Schwellenwertes beitragen, wie z.B. Vernarbungen im Operationsgebiet und damit schwierigere Operationsdurchführung. Für diese Erklärung spricht die Tatsache, dass es einen statistisch hoch signifikanten Unterschied in Operationsdauer bei Patienten mit und ohne Voroperation am Gehirn gibt. In diesem Kontext würde auch die schwächere Korrelation zwischen den Endwerten und der Operationsdauer passen, in der sich noch weitere Faktoren, wie z.B. Facilitation durch die kontinuierliche Stimulation beim Monitoring, spiegeln könnten. Unter dem Begriff Facilitation versteht sich das Phänomen einer verstärkten Antwort bei einer mehrmaligen Stimulation. Im Umkehrschluss bedeutet es, dass niedrigere Stimulationsstromstärken ausreichend sind, um eine entsprechende motorische Antwort zu gewinnen. (94-98)

In unserer Studie konnten Schwellenwerte nach dem Übergang auf die Isofluran-Anästhesie nur bei 6 Patienten gemessen werden. Die Beobachtungszeit nach dem

Übergang betrug lediglich 15 Minuten. Bei drei Patienten (n=2 Patienten der Gruppe A, n=1 Patient der Gruppe B) zeigten sich eindeutige Steigerungen, bei einem Patienten (n=1 Patient der Gruppe A) eine Steigerungstendenz, bei einem Patienten (n=1 Patient der Gruppe B) eine Senkungstendenz und bei einem Patienten (n=1 Patient der Gruppe B) keine Veränderung. Bei einem der Patienten mit eindeutiger Steigerung betrug der Schwellenwert nach 15 Minuten 100mA. Das entspricht der höchstmöglichen Stromstärke unseres Stimulationsgeräts, sodass man davon ausgehen muss, dass die Stimulation bei weiterer Steigerung im Zeitverlauf nicht mehr durchführbar gewesen wäre. Soweit uns unsere kleinere Beobachtungsanzahl Rückschlüsse erlaubt, scheint uns die Propofol-Anästhesie angesichts der Machbarkeit der IDECS sicherer.

Es liegt keine Studie vor, die sich mit Auswirkung der Anästhetika auf die Machbarkeit der IDECS im Kindesalter ausführlich befasst. Lieberman et al. (99) berichten über das intraoperative Monitoring von 56 Patienten von 2 bis 18 Jahren, die wegen einer idiopathischen Skoliose operiert wurden. Zur Anästhesie wurde gleichzeitig Propofol und Isofluran verwendet. Im Zusammenhang mit der Entscheidung der Anästhesiologen über Dosierung der Anästhetika wurde retrospektiv eine positive Korrelation zwischen dem Alter und der Isofluran-Dosis (auf minimale alveolare Konzentration bezogen) gefunden. Die Propofol-Dosierung auf Kilogramm des Körpergewichts und Minute bezogen war bei allen Patienten ähnlich. Wahrscheinlich deshalb konnte eine schwache Korrelation zwischen der Propofol-Dosierung und dem Alter nachgewiesen werden. Es konnte keine Korrelation zwischen der Propofol-Dosierung und dem Schwellenwert nachgewiesen werden. Das Alter zeigte sich als Hauptprädiktor für die Höhe des Schwellenwertes. Die Isofluran-Dosierung war kein statistisch signifikanter Faktor für die multivariate Analyse. (99)

Hingegen, Simon et. al. (100) berichtet über multivariate Regressionsanalyse von 60 Fälle im Alter ab 15 Jahren mit Durchführung einer kortikalen Stimulation. Führung der Anästhesie mit Propofol hatte eine nicht signifikante Steigerung des Schwellenwertes im Vergleich mit dem Wachzustand zur Folge. Bei der Inhalationsanästhesie (das konkrete Derivat der Flurane ist nicht genannt) war die Steigerung signifikant. (100)

Der Vergleich der Arbeiten von Liebermann et. al. (99) und Simon et. al. (100) könnte darauf hinweisen, dass die Alterskategorie das wichtigste Kriterium für die Verwendung der Isofluran-Anästhesie sein könnte. Es besteht aus unserer Sicht weiterer Bedarf an Studien bezüglich der Anwendbarkeit der Isofluran-Anästhesie bei IDECS für die Motorik. Unsere Überlegung unterstützen auch Ergebnisse von Adhikary et. al. (101),

die in ihrer systematischen Übersichtsarbeit berichten, dass keine randomisierten kontrollierten Studien zur Auswirkung der Anästhetika auf das intraoperative Mapping mittels IDECS vom Zeitraum bis März 2011 gefunden werden konnten. Auch nach diesem Zeitpunkt konnten keine aussagekräftigen Arbeiten gefunden werden.

7.2 Diskussion der Ergebnisse

7.2.1 Lokalisation des primären Motorkortex

Ziel der Stimulation ist, den primären Motorkortex zu lokalisieren, um diesen bei der Resektion zu schützen. Als Voraussetzung zur Lokalisation des primären Motorkortex war es notwendig, die MEPs aus dem EMG-Signal abzuleiten. Es gelang uns ohne größere Probleme, die MEPs mindestens eines Muskels vor der Resektion in allen Fällen zu gewinnen. Alle Verschlechterungen der motorischen Funktionen sind auf diejenigen Ereignisse, die erst nach dem Beginn der Resektion auftraten, zurückzuführen. Somit dürfen wir festhalten, dass wir vor der Resektion in allen Fällen zumindest den durch die Resektion potentiell gefährdeten primären Motorkortex erfolgreich lokalisierten. Ng. et. al., Schucht et. al. und Yang et. al. konnten vor der Resektion den primären Motorkortex ebenfalls in allen Fällen identifizieren. (33, 85, 86) Signorelli et. al. haben dies nur in 15 aus 17 Fällen erreicht. (40) Dass keine motorische Antwort bei den übrigen zwei Patienten gewonnen wurde, begründen sie so, dass sich der primäre Kortex nicht stimulieren ließ, da dieser sich außerhalb der Kraniotomie befand. Ihre Meinung unterstützen die postoperativ unveränderten intakten motorischen Funktionen. (40)

Da die Lokalisation des primären Motorkortex von kortikalen Atypien beeinflusst werden kann und dieser dann atypisch lokalisiert ist (12, 33, 61-64), wäre es nach unserer Erfahrung empfehlenswert, trotz der Notwendigkeit der größeren Kraniotomie breitere Bereiche des Kortex zu stimulieren, um den primären Motorkortex sicher lokalisieren zu können, anstatt sich bei fehlender Ableitung der MEPs darauf zu verlassen, dass der primäre Motorkortex nicht dargestellt werden konnte. Hierbei ist es günstiger, wenn sich der Resektionsbereich außerhalb des Motorkortex befindet. Bei Patienten, bei denen

sich der primäre Motorkortex mit dem Resektionsbereich überschneidet, müssen Kompromisse bei der Resektion gefunden werden, um die Motorik nicht zu gefährden.

7.2.2 Vergleich des Schwellenwertes des Stimulationsstroms vor und nach der Resektion und Zusammenhang mit Ergebnissen der Operation

Angesichts des Vergleichs der Schwellenwerte des Stimulationsstroms vor und nach der Resektion trat nach Häufigkeit geordnet am ehesten eine Senkung (13 Fälle), gefolgt von keinen Änderungen (10 Fälle), dann eine Steigerung (8 Fälle) und in einem Fall konnte ein sicherer Vergleich nicht durchgeführt werden, da kein Endwert gemessen werden konnte. Unsere Beobachtung, dass Schwellenwerte des Stimulationsstroms nach der Resektion am häufigsten eine Tendenz zur Senkung aufweisen, passt zur Beobachtung von Signorelli et. al. In ihrer Arbeit betrug die effektive Stromstärke des Stimulationsstroms vor der Resektion 8,5-12,5 mA und diese senkte nach der Resektion sie auf 5-8 mA, sodass es nachvollziehbar erscheint, dass es in jedem Fall zu einer Senkung um mindestens 0,5 mA kam. (40) Die Senkung der Schwellenwerte nach der Resektion kann mittels der Facilitation als Folge der fortlaufenden Stimulation beim Monitoring während der Resektion erklärt werden. (94-98) Diese Erklärung passt vor allem zu unserer Methodik, da wir das intraoperative Monitoring während der Resektion mittels einer fortlaufenden Stimulation mit einer Stripp-Elektrode durchgeführt haben, während in der Studie von Signorelli et. al. eher auf die Stimulationssonde zurückgegriffen wurde. (40) Eine andere Erklärung für die Senkung der Schwellenwerte nach der Resektion einer Raumforderung wäre eine Dekompression der Pyramidenbahn. Dies wäre insbesondere bei Tumoren mit einer raumfordernden Wirkung der Fall.

Eine Steigerung des Schwellenwertes während der Resektion kann auf eine intraoperative Verletzung der eloquenten Regionen hinweisen, so dass vermutet werden kann, dass die Änderungen der Schwellenwerte während der Resektion erlauben, die postoperative Änderungen der motorischen Funktion vorauszusagen, obwohl diesbezüglich bei IDECS bei Kindern kaum objektive Daten vorliegen. In unserer Studie trat in 7 Fällen eine Verschlechterung der Motorik auf, davon in 2 Fällen aufgrund einer chirurgisch erklärbaren Komplikation ohne Steigerung des Schwellenwertes, in 4 Fällen kam es ausschließlich zur Steigerung des

Schwellenwertes und in einem Fall kam es zur chirurgisch erklärbaren Komplikation mit Steigerung des Schwellenwertes. Soweit die kleine Anzahl der Fälle Rückschlüsse erlaubt, lässt sich anhand einer vorhandenen Steigerung des Schwellenwertes eine postoperative Einschränkung der Motorik eher eingeschränkt voraussagen (Sensitivität 71%), während sich aus einer ausbleibenden Steigerung des Schwellenwertes eine relativ hohe Wahrscheinlichkeit ergibt, dass der Patient keine postoperative Verschlechterung der Motorik aufweist (Spezifität 84%). Die Frage, ob sich anhand der Steigerung des Schwellenwertes ein bleibendes motorisches Defizit voraussagen lässt, kann anhand unserer Daten nicht beantwortet werden.

Berechnungen der Spezifität und Sensitivität der Schwellenwertesteigerung für die postoperative Motorikverschlechterung wurde wahrscheinlich aufgrund der niedrigen Anzahl der Fälle und der Komplikationen in den publizierten Arbeiten zu diesem Thema nicht durchgeführt. Daher ist der Vergleich unserer Ergebnisse mit denen anderer Autoren erschwert.

Die Häufigkeit der Verschlechterung der Motorik in unserer Arbeit (7 von 32 Fällen, 22%) korreliert mit Ergebnissen von Schucht et. al. (2 von 9 Fällen, 22%) (86) und Yang et. al. (2 von 10 Fällen, 20%) (85) und weicht von Ergebnissen von Signorelli et. al. (11 von 17 Fällen, 65%) (40) ab. Alle drei Autoren geben an, dass es sich nur um eine vorübergehende Verschlechterung handelte, während es in unserer Studie 2 Patienten gab, bei denen sich die Hemiparese nur teilweise zurückbildete. Die Schwere der Hemiparese lässt sich mit anderen Autoren nicht vergleichen, es keine ausreichenden Angaben zum Kraftgrad der motorischen Defizite in ihren Arbeiten gemacht wurden. Über die Gründe der abweichenden Häufigkeit der Verschlechterung der Motorik in der Studie von Signorelli et. al. (40) lässt sich spekulieren. Eine Erklärung könnte die Methodik bieten. Konkret handelt es sich um das Stimulationsprotokoll mit Niedrigfrequenzstimulation, um fehlende EMG-Aufzeichnung sowie darum, dass das intraoperative Monitoring während der Resektion nicht mittels einer kontinuierlichen Stimulation mit einer Stripp-Elektrode durchgeführt wurde, sondern es wurde eher auf die Stimulationssonde zurückgegriffen. Ob es neben der Methodik weitere Gründe gibt, wie etwa chirurgisch erklärbare Komplikationen oder eine höhere Anzahl der Fälle mit Überlappung des Motorkortex mit dem Resektionsbereich, lässt sich aus der Arbeit nicht erkennen.

Bei keinem der Patienten unserer Studie kam es zu einer merkbaren Besserung der motorischen Funktion vor Entlassung aus der stationären Behandlung (ca. 1 Woche

nach der Operation). Signorelli et. al. berichten, dass es in 5 Fällen zu einer Besserung der Hemiparese kam, davon in 4 Fällen sogar um zwei Kraftgrade. (40) In 3 Fällen wurde ein Oligodendrogliom ursächlich beurteilt, in den 2 übrigen Fällen handelte es sich um ein Astrozytom und eine arteriovenöse Malformation. (40) Die Besserung wäre durch Dekompression des Motorkortex oder der Pyramidenbahn erklärbar. Die Erklärung wäre aber auch auf den Zeitraum der Beobachtung (1 Woche bis 2 Monaten nach der Operation) zurückzuführen. In der Arbeit von Yang et. al. werden drei Fälle mit einer leichten postoperativen Besserung der motorischen Funktion berichtet. (85) Es sind weder Kraftgrad noch Zeitpunkt der Beurteilung angegeben. Wenn zwecks unserer Studie die Entwicklung der Motorik im Zeitverlauf nicht nur bei Patienten mit Neuauftreten oder Verschlechterung der Hemiparese postoperativ, sondern bei allen Patienten mit Hemiparese dokumentiert worden wäre, hätte es zusätzliche Ergebnisse zur Gesamtbedeutung des elektrophysiologischen Neuromonitorings in der pädiatrischen Epilepsiechirurgie bringen können.

7.2.3 Vergleich der Subgruppen und Zusammenhang zwischen betrachteten Parametern

In unserer Studie konnte ein signifikanter Unterschied weder in Schwellenwerten (Ausgangs- und Endwerte) noch in Unterschieden *Ausgangswert-Endwert* zwischen beiden Altersgruppen nachgewiesen werden. Unterschied in Ausgangswerten zwischen voroperierten und nicht voroperierten Patienten war hoch signifikant, Unterschied in den Endwerten nur signifikant. Es konnte eine negative signifikante Korrelation zwischen dem Alter und dem Ausgangswert nur bei Patienten der Gruppe B nachgewiesen werden, die sich nach der Herausnahme der voroperierten Patienten auf das gesamte übrige Patientenkollektiv erstreckt. Das Alter mit dem Endwert korreliert negativ signifikant ebenfalls nur in der Gruppe B.

Es gibt sehr wenige Autoren, die sich mit Korrelation zwischen den Schwellenwerten und dem Alter bei IDECS der Motorik in der pädiatrischen Epilepsiechirurgie befassen. Ng. et. al. berichten, keine Korrelation zwischen dem Alter und dem Ausgangswert gefunden zu haben. (33) Signorelli et. al. behaupten, dass relativ hohe Stimulationsstromstärken beim intraoperativem Mapping der kleineren Kinder mittels IDECS notwendig gewesen seien. (40) Dies wird jedoch nicht mittels einer statistischen

Auswertung belegt. In einer Arbeit von Lieberman et. al. konnte gezeigt werden, dass das Alter der Hauptprädiktor für die Höhe des Schwellenwertes ist. (99) Die Arbeit befasst sich mit pädiatrischen Patienten, die jedoch nicht der IDECS sondern einer transkraniellen elektrischen Stimulation im Rahmen einer Operation wegen der idiopatischen Skoliose unterzogen wurden.

Autoren, die sich mit der IDECS befassen und gleichzeitig sich zur Korrelationen zwischen dem Alter und den Schwellenwerten äußern, geben in ihren Kohorten nicht an, ob die Kinder am Hirn voroperiert wurden. (33, 40) Bei anderen ist der Faktor der Voroperation nicht relevant, da es sich um keine Operation handelt, die das Nervengewebe unmittelbar betrifft (Operation bei idiopatischer Skoliose). (99) In der Literatur gibt es kaum Studien, die sich mit IDECS bei Kindern mit Voroperation am Gehirn befassen. Lediglich konnte eine Arbeit von Ojemann et. al. (102) gefunden werden. Die Autoren berichten über vier pädiatrischen Patienten, die erstmal wegen einem malignen Tumor und später wegen der pharmakoresistenten Epilepsie operiert wurden. Bei einem der Fälle wurde die IDECS mit einer erfolgreichen Lokalisation des primären Motorkortex durchgeführt. Im postoperativen neurologischen Befund fiel eine leichte Armschwäche auf, die sich im weiteren Verlauf zurückbildete. Die Höhe der Schwellenwerte ist nicht erwähnt. Somit ist der Vergleich der unterschiedlichen Ergebnisse bei Patienten mit oder ohne Voroperation am Gehirn mit anderen Autoren kaum möglich.

Da in unserer Studie der primäre Motorkortex trotz dem nachgewiesenen signifikanten Unterschied in Höhe des Schwellenwertes des Stimulationsstroms zwischen voroperierten Patienten und nicht voroperierten Patienten erfolgreich lokalisiert wurde und da kein Patient mit Verschlechterung der motorischen Funktion aus unserer Studie voroperiert wurde, erhöht eine neurochirurgische Voroperation aus unserer Sicht das Risiko der Verschlechterung der motorischen Funktion nicht. Lediglich erhöht diese die notwendige Stimulationsstromstärke, die jedoch deutlich niedriger als die höchste einstellbare Stromstärke des Stimulationsgeräts von 100mA ist, sodass die IDECS problemlos machbar ist.

Der auffällige Unterschied in den Schwellenwerten bei Patienten mit und ohne Voroperation weist darauf hin, dass die voroperierten Patienten vermutlich wegen Narbenbildung und Gliosen eine Gruppe bilden, die wahrscheinlich unterschiedliche elektrophysiologische Charakteristika aufweist. Ob Kinder mit Hemiparese präoperativ auch eine Gruppe mit unterschiedlichen elektrophysiologischen Charakteristika

darstellen, ist umstritten. Es gelang uns, den primären Motorkortex auch bei Patienten mit Hemiparese präoperativ ohne größere Probleme zu identifizieren. Zwischen den Gruppen der Patienten mit und ohne Hemiparese konnte ein statistisch signifikanter Unterschied weder in den Schwellenwerten (Ausgangs- und Endwerte) noch in den Unterschieden zwischen Ausgangswert und Endwert nachgewiesen werden. Ebenfalls zeigten sich Korrelationen weder zwischen dem Alter und den Schwellenwerten (Ausgangs- und Endwerte) noch den Unterschieden zwischen Ausgangswert und Endwert bei Patienten ohne oder mit präoperativer Hemiparese. Die Endwerte bei Patienten ohne präoperative Hemiparese korrelierten mit dem Alter nicht signifikant. Von der Gruppe der Patienten mit präoperativer Hemiparese gab es lediglich einen Patienten, der postoperativ Progress der Hemiparese aufwies. Dies ist nicht auf Versagen der IDECS, sondern wahrscheinlich auf eine intraoperative Verletzung der Pyramidenbahn und eventuell der versorgenden Gefäße der Zentralregion zurückzuführen. Für die Verletzung der Pyramidenbahn spricht ein plötzlicher Verlust der MEPs im Laufe des Monitorings sowie Zeichen einer mechanischen Manipulation in der Zentralregion, die im postoperativen MRT-Befund auffiel. Hierzu passt auch die Darstellung des eines perifokalen Ödems mit Mikrozirkulationsstörung.

Mit Ausnahme der Arbeit von Yang et. al. (85) liegen keine Arbeiten vor, die sich mit der Problematik der IDECS bei Kindern mit präoperativen motorischen Defiziten befassen. Die Autoren haben ein ähnliches Stimulationsprotokoll wie wir angewandt (Hochfrequenzstimulation mit 500Hz, Dauer eines Pulses 50 μ sek., 4-6Pulse in einem *train*). Sie berichten, bei jedem ihrer 10 Patienten (Alter 3-17 Jahre) mit Hemiparese präoperativ die entsprechenden MEPs sowohl mittels der transkraniellen Magnetstimulation (vor dem Schnitt) und als auch mittels der IDECS gewonnen zu haben. 5 Patienten wiesen postoperativ keine Änderung der motorischen Funktion auf. 3 Patienten zeigten eine minimale Besserung der Hemiparese. Bei 2 Patienten kam es zu einer Verschlechterung der motorischen Funktion, die jedoch nicht direkt auf ein Versagen der IDECS zurückzuführen war. Es wurden weder ein Vergleich mit einer Kontrollgruppe der Patienten ohne Hemiparese noch eine Analyse der Schwellenwerte durchgeführt. Daher ist Vergleich mit unseren Daten kaum möglich.

Anhand unserer Daten kann man sagen, dass die Existenz einer Hemiparese präoperativ weder zur relevanten Erhöhung der Schwellenwerte führt, noch die Machbarkeit der IDECS beeinflusst. Im Kontext der Machbarkeit passen hierzu auch die von Yang et. al. vorgelegten Ergebnisse. (85)

Zusammenfassend scheint das Risiko eines neu auftretenden postoperativen motorischen Defizits bei kleineren Kindern, Kindern mit Voroperation am Gehirn und Kindern mit Hemiparese vor Operation im Vergleich mit Kindern ohne diese Merkmale bei ähnlicher Lokalisation der Resektion nicht verändert. Es ist wichtig zu betonen, dass der Vergleich sich nur auf Kindern mit ähnlicher Lokalisation der Resektion bezieht. Bei kleinen Kindern werden kortikale Fehlbildungen grundsätzlich häufiger für die pharmakoresistente Epilepsie ursächlich beurteilt. Demzufolge werden Resektionen häufiger in der Nähe vom eloquenten Kortex durchgeführt. Daher kommen kleinere Kinder häufiger in Gefahr einer Beschädigung des eloquenten Kortex (durch eine intraoperative Verletzung oder eine postoperative Komplikation). Derartige Beschädigung tritt erst nach Lokalisation des eloquenten Kortex auf und daher lässt sich durch das intraoperative Mapping kaum beeinflussen. Mit Hilfe des intraoperativen Monitoring lässt sich eine intraoperative Verletzung des eloquenten Kortex oder der Pyramidenbahn nur teilweise vorbeugen, denn es gibt auch außerhalb der IDECS liegende Faktoren (z.B. eine ungeeignete Technik der mikrochirurgischen Resektion, Erfahrung des Neurochirurgen mit Resektionen im Bereich der eloquenten Zonen und bei kleinen Kindern).

7.2.4 Intraoperativer epileptischer Anfall und seine Folgen

Die Auswirkung der Stimulationsfrequenz auf die Häufigkeit der intraoperativen Anfälle wurde bereits im Zusammenhang mit der Methodik diskutiert. Unsere Ergebnisse passen mit einer Anfallshäufigkeit von 6% (2 aus 32 Fällen) zur in der Fachliteratur mehrfach vertretenen Meinung, dass intraoperative Anfälle bei Hochfrequenzstimulation des Kortex selten auftreten. (42-44) Ähnliche Erfahrungen berichten auch Ng et. al. (33) und Schucht et. al. (86), die sich genauso wie wir speziell mit der hochfrequenten IDECS bei epilepsieschirurgischen Eingriffen im Kindesalter befasst und hierbei keine intraoperativen Anfälle beobachtet haben.

Die Schwellenwerte zur Auslösung der MEPs liegen bei Kindern oft oberhalb dem epileptogenen Schwellenwert (sog. „*afterdischarge threshold*“). Wenn dieser erreicht wird, reagiert das Hirngewebe mit epilepsietypischen Graphoelementen (sog. „*afterdischarges*“). (12, 71, 73) Insbesondere die Kinder im Alter bis 6 Jahren können bei der Stimulation keine motorische Antwort bieten, ohne die epilepsietypischen

Graphoelemente zu produzieren. (12, 71) Die Befürchtung, epileptische Anfälle durch die Stimulation auszulösen, ist daher berechtigt. Dies sollte jedoch unserer Meinung nach keinesfalls dazu führen, vorzeitig mit der Stimulation bei einer langwierigen Bemühung um Auslösung der MEPs aufzuhören, ohne die höchstmöglichen Stromstärken auszuprobieren. Diese Meinung stützt sich darauf, dass der intraoperative Anfall sowohl nach unserer Erfahrung als auch nach Erfahrung von Sartorius et. al. (72) mittels Applikation der kalten Ringer-Lösung an das Hirngewebe problemlos zu behandeln ist und keine nachweisbare Folge hinterlässt, wenn sie früh und konsequent angewandt wird. Die Stimulation kann nach einer kurzen Pause fortgesetzt werden. Vorzeitig mit der Stimulation aufzuhören, ohne die höchstmöglichen Stimulationsstromstärken auszuprobieren, könnte hingegen zur anschließend fehlerhaften chirurgischen Beeinträchtigung des Motorkortex und zu den entsprechenden neurologischen Defiziten führen.

Die häufige Anwesenheit von epilepsietypischen Graphoelementen kann sogar von Vorteil sein, da diese zur Lokalisation der epileptogenen Zone hilfreich sein können. (12, 44, 103) Die sogenannten epilepsietypischen Graphoelemente können mittels Elektrokortikografie registriert werden. Diese Erfahrung haben wir bei einigen Patienten gemacht. Da wir uns in dieser Studie nicht mit Lokalisation der epileptogenen Zone, sondern mit Lokalisation des primären Motorkortex befasst haben, wurde dies nur anhand der Fallbeispiele erfasst und daher kann dies anhand der objektiven Daten nicht belegt werden.

7.2.5 Postoperative Folgen

Angesichts der Sicherheit der IDECS wird in der Literatur diskutiert, welche Folgen die (Hyper-)Stimulation überhaupt haben könnte und wie diese zu identifizieren wären. Prinzipiell sind morphologische und funktionelle Folgen zu unterscheiden.

Mit der Problematik der morphologischen Folgen der extraoperativen (Hyper-)Stimulation befassten sich Gordon et. al. (93), mit der intraoperativen Stimulation Ojemann et. al. (104) Beide Autorengruppen berichten, dass keine histologischen Korrelate der (Hyper-)Stimulation nachgewiesen werden konnten.

Die möglichen funktionellen Folgen lassen sich noch schwieriger aufgreifen. Sollte sich um neu auftretende motorische Defizite handeln, können wir es anhand unseren Daten

nicht bestätigen, da wir alle Verschlechterungen der motorischen Funktionen auf andere, ganz konkrete Ereignisse aus dem intra- oder postoperativen Verlauf zurückführen konnten. Sollte es sich um eine Verschlechterung der kognitiven Funktionen handeln, ist es aus unserer Sicht nicht möglich dies nachzuweisen. Wenn eine Operation eine Senkung der Anfallshäufigkeit zur Folge hat, kommt es bei Kindern sowohl nach unserer Erfahrung als auch nach Erfahrung anderer Autoren zur Besserung der kognitiven Funktionen (sog. *"double winners"*). (105) Auch wenn die Besserung der kognitiven Funktionen nicht erwartungsgemäß wäre, ließe sich anhand einer neuropsychologischen Untersuchung kaum unterscheiden, ob die IDECS, die Diskonnektion der Faserverbindungen bei der Resektion, die nicht ausreichende Kompensation der Epilepsie, die Nebenwirkungen der Antiepileptika, die Nebenerkrankungen oder andere Faktoren ursächlich sind. Auch andere Autoren vertreten die Meinung, dass es kaum möglich ist, die funktionellen Nebenwirkungen der Stimulation nachzuweisen und aus den wenigen Daten ziehen sie den Rückschluss, dass das Nutzen das Risiko überwiegt. (78, 106)

7.3 Anwendungsmodalitäten der direkten elektrischen kortikalen Stimulation

Die direkte elektrische kortikale Stimulation ist sowohl intraoperativ als auch extraoperativ machbar. Die EDECS benötigt Implantation von intrakraniellen Elektroden. Die Resektion wird dann im Rahmen der darauffolgenden Operation durchgeführt. Neben dieser zusätzlichen Belastung des Patienten und einem vergrößerten Risiko chirurgischer Komplikationen gehört zu den weiteren Nachteilen das Risiko der Verschiebung der implantierten Elektroden, weswegen sowohl eine Verletzung als auch falsche Ergebnisse entstehen könnten. Im Gegensatz zu einer Stimulationssonde sind die Elektroden nach der Implantation nicht mehr frei beweglich, sodass die Resektionslinie vor allem anhand der kortikalen Repräsentation der Motorik und weniger in Bezug auf die lokale Anatomie, wie z.B. durchlaufende Gefäße, festgelegt werden kann. Neben diesem Genauigkeitsaspekt kann die Notwendigkeit einer ausreichenden Compliance der pädiatrischen Patienten und ihrer Eltern ebenfalls als Nachteil betrachtet werden. Zu den Vorteilen gehören der fehlende Einfluss der Anästhetika auf die Messungen, die Durchführung im ungestörten Umfeld des Patientenzimmers und die Möglichkeit des gleichzeitigen EEG-Monitorings.

In unserer Studie wurde die EDECS in 8 aus insgesamt 32 Fällen (25 %) durchgeführt. In der Arbeit von Ng et. al. wurde diese in 10 aus 15 Fällen (67%) durchgeführt. (33) Andere Autoren, die sich mit der Problematik der IDECS zur Lokalisation des primären Motorkortex in der pädiatrischen Epilepsiechirurgie befasst haben, erwähnen nicht, ob die EDECS durchgeführt wurde.

Als Folge der Implantation der intrakraniellen Elektroden gab es in unseren 8 Fällen mit EDECS eine relevante chirurgische Komplikation. Hierbei trat nach der Implantation eine operationsbedürftige subdurale Nachblutung auf, sodass eine Revisionsoperation durchgeführt werden musste. Die Beatmungszeit nach der Implantation verlängerte sich auf 8 Tage und die Resektion als elektiver Eingriff wurde erst mit Zeitabstand von 6 Wochen durchgeführt. Der Vergleich unserer Ergebnisse mit Arbeiten, die sich mit Lokalisation des Motorkortex in der pädiatrischen Epilepsiechirurgie befassen, ist kaum möglich, da die entsprechenden Angaben zur EDECS fehlen. Hingegen wurden in der Literatur Arbeiten gefunden, die sich mit Implantation der intrakraniellen Elektroden im ganzen Indikations- und Altersspektrum befassen. Hierbei gilt die Implantation der Strip- und Grid-Elektroden allgemein als ein sicheres Verfahren. (10, 21)

Hinsichtlich der Genauigkeit und dem Risiko der unerwünschten Verschiebung der implantierten Elektroden ist zu berichten, dass eine "richtige" Verschiebung im Sinne, dass die Ergebnisse der EDECS mit den Ergebnissen der IDECS nicht übereinstimmen, bei keinem unserer 8 Patienten mit Implantation in relevanter Form vorkam. Hingegen, Ng et. al. (33) berichten, dass bei 9 Patienten die Ergebnisse der intraoperativen und extraoperativen Stimulation übereinstimmten. Bei einem Patienten war das nicht der Fall. Laut den Autoren wurde der primäre Motorkortex bei diesem Kind mittels der EDECS in den ventralen Teil des Gyrus cinguli lokalisiert. Mittels der IDECS konnte dies nicht bestätigt werden. Die Autoren haben keine weiteren Angaben zur Erklärung dieser Diskrepanz gemacht. Eine Verschiebung der implantierten Elektroden lässt sich allerdings vermuten.

Hinsichtlich der Indikationsstellung zur Implantation der intrakraniellen Elektroden konnte in der Literatur kein eindeutiger Konsens gefunden werden. Die Lokalisierung des primären Motorkortex stellte in unserer Studie nie die Hauptindikation zur Implantation der Elektroden dar. Die Hauptindikation zum beschriebenen Vorgehen war immer die Lokalisation der epileptogenen Zone. Bei jedem unserer acht Patienten, die derartiger Implantation unterzogen wurden, wurde die Stimulation auch intraoperativ durchgeführt. In jedem der Fälle brachte die intraoperative Stimulation noch eine

weitere Präzisierung der Resektionslinie. Dieser Trend, nach dem die genauere Lokalisation der epileptogenen Zone als die Hauptindikation für die Implantation der intrakraniellen Elektroden angesehen wird, wobei die extraoperative Lokalisation des primären Motorkortex nur nebenbei durchgeführt wird, lässt sich auch aus der Arbeit von Bien et. al. erkennen. (107) Dennoch gibt es Autoren, die die EDECS so weit favorisieren, dass sie sich auf ihre Ergebnisse vollkommen verlassen, ohne diese intraoperativ nochmals zu verifizieren. (10, 12, 20) Das Favorisieren der EDECS basiert jedoch nicht auf einem fundierten Vergleich der Ergebnisse der IDECS und EDECS. Eine der möglichen Erklärungen hierfür wäre das Behandlungsprotokoll und die Routine der jeweiligen Klinik.

In unserer Studie wurden Strip- und Grid-Elektroden für die EDECS verwendet, die primär zwecks der Lokalisation der epileptogenen Zone implantiert wurden. Als Alternativmethode werden heutzutage Tiefenelektroden für die Lokalisation der epileptogenen Zone vermehrt verwendet (sog. Stereo-EEG). Das Stereo-EEG ist vorteilhaft insbesondere bei Patienten mit einer nicht-läsionellen extratemporalen Epilepsie und anderen Fällen, in denen die Elektrokortikographie zur Lokalisation der epileptogenen Zone nicht führt. Zu den weiteren Vorteilen gehört Minimalinvasivität, eine geringere Wahrscheinlichkeit der postoperativen Verschiebung der Elektroden sowie eine niedrige Komplikationsrate, abhängig von der Anzahl der implantierten Elektroden. Allerdings lässt sich keine Stimulation des Motorkortex mittels dieser Methode durchführen. (108-110)

Vor allem aus dem Grund, dass die EDECS im Vergleich mit IDECS ein weniger genaues Verfahren scheint, zu dessen Durchführung ein zusätzlicher chirurgischer Eingriff notwendig ist, liegt die Position der EDECS zusammenfassend erstens in einer groben Planung der Resektionslinie, die intraoperativ präzisiert werden sollte und zweitens in einer Form einer Sicherheitsmaßnahme für den Fall, dass die IDECS versagt (keine Gewinnung der MEPs intraoperativ).

7.4 Zusammenfassung in Bezug auf die klinische Praxis und mögliche weiterführende Studien

Die IDECS wird als die genaueste Methode zur Lokalisation des primären Motorkortex angesehen und gilt daher in dieser Indikation als so genannter Goldstandard. Ziel der

vorliegenden Arbeit war, die Machbarkeit und Verlässlichkeit der IDECS bei Lokalisation des primären Motorkortex in der pädiatrischen Epilepsiechirurgie zu untersuchen. Hierbei wurde ein von uns entwickeltes Stimulationsprotokoll angewandt. Mit der bipolaren Stimulation mit Frequenz von 500Hz, 15Pulsen in einem *train* und der Dauer eines Pulses von 0,4msek. gelang es uns, den primären Motorkortex in allen 32 Fällen zu lokalisieren. Dabei war es ausreichend, nur die Stimulationsstromstärke zu variieren. Andere Stimulationsparameter blieben konstant. Vor allem bei voroperierten, aber auch bei kleineren Kindern waren höhere Stimulationsstromstärken notwendig, was die Machbarkeit der IDECS jedoch nicht einschränkte. Daher wäre es bei einer langwierigen Bemühung um Auslösung der MEPs empfehlenswert, sich auch auf relativ hohen Stimulationsstromstärken (nach unserer Erfahrung bis 90 mA unter Propofol-Anästhesie) einzulassen. Eine relevante Erhöhung der Stimulationsstromstärken scheint bei Kindern mit präoperativ bestehender Hemiparese im Vergleich zu den Kindern ohne Hemiparese nicht notwendig.

Aus unserer Sicht besteht ein weiterer Bedarf an Studien bezüglich des Einflusses von Isofluran-Anästhesie auf das intraoperative Mapping und Monitoring des Motorkortex mittels IDECS bei Kindern. Diese sollte optimaler Weise ebenfalls altersabhängig beurteilt werden.

Es wurden keine durch die IDECS verursachten postoperativen Komplikationen beobachtet. Das von uns vorgeschlagene Stimulationsprotokoll wird damit als gefahrlos bewertet.

Das Risiko eines neu auftretenden postoperativen motorischen Defizits bei kleineren Kindern scheint im Vergleich mit älteren Kindern bei ähnlicher Lokalisation der Resektion unabhängig. In 5 von 6 Fällen mit der intraoperativen Verletzung des Motorsystems wurde die Veränderung des Motorsystems intraoperativ mit Anstieg des Stimulationsstromschwellenwertes von 3 bis 35mA (Median=8mA, IQR=4,3-30mA) verbunden und manifestierte sich mit einer konsekutiven Verschlechterung der Motorik. Anhand einer vorhandenen Steigerung des Schwellenwertes lässt sich eine postoperative Einschränkung der Motorik eher eingeschränkt voraussagen (Sensitivität 71%), während sich aus einer ausbleibenden Steigerung des Schwellenwertes eine relativ hohe Wahrscheinlichkeit ergibt, dass der Patient keine postoperative Verschlechterung der Motorik aufweist (Spezifität 84%). Soweit uns unsere Patientenzahl Rückschlüsse erlaubt, scheint die IDECS bei Lokalisation des primären Motorkortex in der pädiatrischen Epilepsiechirurgie verlässlich.

Schlussfolgernd ist das Vorenthalten der Durchführung von IDECS für Motorik auch in niedrigem Alter, bei einer Voroperation oder einer präoperativen Hemiparese nicht vertretbar. Erfahrung mit IDECS und Optimierung des Stimulationsprotokolls vor allem in Bezug auf die Hochfrequenzstimulation sowie des Anästhesieprotokolls im Sinne der Propofol-Anästhesie sind Grundvoraussetzungen für eine erfolgreiche IDECS.

8 Abkürzungsverzeichnis

μC	Mikrocoulomb
$\mu\text{C}/\text{cm}^2$	Mikrocoulomb pro Quadratcentimeter
$\mu\text{C}/\text{cm}^2/\text{Puls}$	Mikrocoulomb pro Quadratcentimeter und Puls
$\mu\text{sek.}$	Mikrosekunde
μV	Mikrovolt
d.h.	das heißt
DNET	Dysembryoplastischer Neuroektodermaler Tumor
DTI	diffusion tensor imaging (Diffusions-Tensor-Bildgebung)
DWI	diffusion weighted imaging (diffusionsgewichtete Bildgebung)
EAT	epilepsy-associated tumors (Tumoren, die oft mit Anfallsleiden verbunden sind)
EDECS	extraoperative direkte elektrische kortikale Stimulation
EEG	Elektroencephalographie
EMG	Elektromyographie
et al.	und andere
FCD	fokale kortikale Dysplasie
FLAIR	fluid attenuated inversion recovery (Sequenz zur Unterdrückung des Flüssigkeitssignals)
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
Hz	Herzt
IDECS	intraoperative direkte elektrische kortikale Stimulation
IQR	Interquartilsabstand (<i>interquartile range</i>)
mA	Milliampere
MCD	multilobare kortikale Dysplasie
MEP	motorisch evoziertes Potenzial
MEPs	motorisch evozierte Potenziale
mm	Millimeter
mm^2	Quadratmillimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
msek.	Millisekunde
MW	Mittelwert

Nr.	Nummer
p	p-Wert
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PMR	psychomotorische Retardierung
PNET	Primitiver neuroektodermaler Tumor
r	Pearson-Korrelationskoeffizient
r^2	Bestimmtheitsmaß
SD	Standardabweichung
sek.	Sekunde
SEP	Somatosensorisch evoziertes Potenzial
sog.	so genannt
SPECT	Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
TSC	Tuberöse Sklerose
Video-EEG	Video-Elektroencephalographie
z.B.	zum Beispiel

9 Literaturverzeichnis

1. Weaver DF, Pohlmann-Eden B. Pharmacoresistant epilepsy: unmet needs in solving the puzzle(s). *Epilepsia*. 2013;54 Suppl 2:80-5.
2. Schaller K. Epilepsiechirurgie. In: Vajkoczy P, editor. *Neurochirurgie Update 2013*. Hünfelden: Moor Bernd; 2012.
3. Lim ME, Bowen JM, Snead OC, 3rd, Elliott I, Donner E, Weiss SK, Otsubo H, Ochi A, Drake J, Rutka JT, Worster A, Hopkins RB, Goeree R, Tarride JE. Access to surgery for paediatric patients with medically refractory epilepsy: A systems analysis. *Epilepsy research*. 2013;107(3):286-96.
4. Krsek P, Maton B, Jayakar P, Dean P, Korman B, Rey G, Dunoyer C, Pacheco-Jacome E, Morrison G, Ragheb J. Incomplete resection of focal cortical dysplasia is the main predictor of poor postsurgical outcome. *Neurology*. 2009;72(3):217-23.
5. Chandra SP, Bal CS, Jain S, Joshua SP, Gaikwad S, Garg A, Ansari A, Nehra A, Sarkar C, Tripathi M. Intraoperative Coregistration of Magnetic Resonance Imaging, Positron Emission Tomography, and Electrocorticographic Data for Neocortical Lesional Epilepsies May Improve the Localization of the Epileptogenic Focus: A Pilot Study. *World neurosurgery*. 2013.
6. Zhang JG, Hu WZ, Zhao RJ, Kong LF. Dysembryoplastic Neuroepithelial Tumor: A Clinical, Neuroradiological, and Pathological Study of 15 Cases. *Journal of child neurology*. 2013.
7. Paolicchi J, Jayakar P, Dean P, Yaylali I, Morrison G, Prats A, Resnik T, Alvarez L, Duchowny M. Predictors of outcome in pediatric epilepsy surgery. *Neurology*. 2000;54(3):642-.
8. Fritsch G. Hitzig E (1870a): Über die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns. *Archiv für Anatomie, Physiologie und Wissenschaftliche Medizin*.300-32.
9. Schuh L, Drury I, editors. *Intraoperative electrocorticography and direct cortical electrical stimulation*. *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain*; 1997: Elsevier.
10. Voorhies JM, Cohen-Gadol A. Techniques for placement of grid and strip electrodes for intracranial epilepsy surgery monitoring: Pearls and pitfalls. *Surgical neurology international*. 2013;4:98.

11. Neuloh G, Bien CG, Clusmann H, von Lehe M, Schramm J. Continuous motor monitoring enhances functional preservation and seizure-free outcome in surgery for intractable focal epilepsy. *Acta neurochirurgica*. 2010;152(8):1307-14.
12. Riviello J, Kull L, Troup C, Holmes G. Cortical stimulation in children: techniques and precautions. *Techniques in Neurosurgery*. 2001;7(1):12-8.
13. Wray CD, Blakely TM, Poliachik SL, Poliakov A, McDaniel SS, Novotny EJ, Miller KJ, Ojemann JG. Multimodality localization of the sensorimotor cortex in pediatric patients undergoing epilepsy surgery. *Journal of neurosurgery Pediatrics*. 2012;10(1):1-6.
14. Rohde V. Funktionslokalisierung (Mapping) / Neuromonitoring. In: Vajkoczy P, editor. *Neurochirurgie Update 2012*. Hünfelden: Morr Bernd; 2012.
15. Korn A, Halevi D, Lidar Z, Biron T, Ekstein P, Constantini S. Intraoperative neurophysiological monitoring during resection of intradural extramedullary spinal cord tumors: experience with 100 cases. *Acta neurochirurgica*. 2015;157(5):819-30.
16. Kanno A, Mikuni N. Evaluation of Language Function under Awake Craniotomy. *Neurologia medico-chirurgica*. 2015.
17. Luo Y, Regli L, Bozinov O, Sarnthein J. Clinical utility and limitations of intraoperative monitoring of visual evoked potentials. *PloS one*. 2015;10(3):e0120525.
18. Kamio Y, Sakai N, Sameshima T, Takahashi G, Koizumi S, Sugiyama K, Namba H. Usefulness of intraoperative monitoring of visual evoked potentials in transsphenoidal surgery. *Neurologia medico-chirurgica*. 2014;54(8):606-11.
19. Jeong JW, Asano E, Brown EC, Tiwari VN, Chugani DC, Chugani HT. Automatic detection of primary motor areas using diffusion MRI tractography: comparison with functional MRI and electrical stimulation mapping. *Epilepsia*. 2013;54(8):1381-90.
20. Taussig D, Dorfmüller G, Fohlen M, Jalin C, Bulteau C, Ferrand-Sorbets S, Chipaux M, Delalande O. Invasive explorations in children younger than 3 years. *Seizure : the journal of the British Epilepsy Association*. 2012;21(8):631-8.
21. Ozlen F, Asan Z, Tanriverdi T, Kafadar A, Ozkara C, Ozyurt E, Uzan M. Surgical morbidity of invasive monitoring in epilepsy surgery: an experience from a single institution. *Turkish neurosurgery*. 2010;20(3):364.
22. Vitikainen AM, Salli E, Lioumis P, Makela JP, Metsahonkala L. Applicability of nTMS in locating the motor cortical representation areas in patients with epilepsy. *Acta neurochirurgica*. 2013;155(3):507-18.

23. Tamura M, Muragaki Y, Saito T, Maruyama T, Nitta M, Tsuzuki S, Iseki H, Okada Y. Strategy of Surgical Resection for Glioma Based on Intraoperative Functional Mapping and Monitoring. *Neurologia medico-chirurgica*. 2015.
24. Roux FE, Ibarrola D, Tremoulet M, Lazorthes Y, Henry P, Sol JC, Berry I. Methodological and technical issues for integrating functional magnetic resonance imaging data in a neuronavigational system. *Neurosurgery*. 2001;49(5):1145-56; discussion 56-7.
25. Maesawa S, Fujii M, Nakahara N, Watanabe T, Wakabayashi T, Yoshida J. Intraoperative tractography and motor evoked potential (MEP) monitoring in surgery for gliomas around the corticospinal tract. *World neurosurgery*. 2010;74(1):153-61.
26. Vadivelu S, Wolf VL, Bollo RJ, Wilfong A, Curry DJ. Resting-state functional MRI in pediatric epilepsy surgery. *Pediatric neurosurgery*. 2013;49(5):261-73.
27. Rosazza C, Aquino D, D'Incerti L, Cordella R, Andronache A, Zaca D, Bruzzone MG, Tringali G, Minati L. Preoperative mapping of the sensorimotor cortex: comparative assessment of task-based and resting-state fMRI. *PloS one*. 2014;9(6):e98860.
28. Yingling CD, Ojemann S, Dodson B, Harrington MJ, Berger MS. Identification of motor pathways during tumor surgery facilitated by multichannel electromyographic recording. *Journal of neurosurgery*. 1999;91(6):922-7.
29. Vansteensel MJ, Bleichner MG, Dintzner LT, Aarnoutse EJ, Leijten FS, Hermes D, Ramsey NF. Task-free electrocorticography frequency mapping of the motor cortex. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2013;124(6):1169-74.
30. Woolsey CN, Erickson TC, Gilson WE. Localization in somatic sensory and motor areas of human cerebral cortex as determined by direct recording of evoked potentials and electrical stimulation. *Journal of neurosurgery*. 1979;51(4):476-506.
31. Sala F, Manganotti P, Grossauer S, Tramontanto V, Mazza C, Gerosa M. Intraoperative neurophysiology of the motor system in children: a tailored approach. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2010;26(4):473-90.
32. Sala F, Kržan MJ, Deletis V. Intraoperative neurophysiological monitoring in pediatric neurosurgery: why, when, how? *Child's nervous system*. 2002;18(6-7):264-87.
33. Ng WH, Ochi A, Rutka JT, Strantzas S, Holmes L, Otsubo H. Stimulation threshold potentials of intraoperative cortical motor mapping using monopolar trains of five in pediatric epilepsy surgery. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2010;26(5):675-9.

34. Perrine K. Future directions for functional mapping. *Epilepsia*. 1994;35 Suppl 6:S90-102.
35. Penfield W, Boldrey E. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain: A journal of neurology*. 1937.
36. Berger MS, Kincaid J, Ojemann GA, Lettich E. Brain mapping techniques to maximize resection, safety, and seizure control in children with brain tumors. *Neurosurgery*. 1989;25(5):786-92.
37. Duffau H, Capelle L, Sichez J, Faillot T, Abdennour L, Law Koune JD, Dadoun S, Bitar A, Arthuis F, Van Effenterre R, Fohanno D. Intra-operative direct electrical stimulations of the central nervous system: the Salpetriere experience with 60 patients. *Acta neurochirurgica*. 1999;141(11):1157-67.
38. Ebeling U, Schmid UD, Ying H, Reulen HJ. Safe surgery of lesions near the motor cortex using intra-operative mapping techniques: a report on 50 patients. *Acta neurochirurgica*. 1992;119(1-4):23-8.
39. Krsek P, Kudr M, Jahodova A, Komarek V, Maton B, Malone S, Miller I, Jayakar P, Resnick T, Duchowny M. Localizing value of ictal SPECT is comparable to MRI and EEG in children with focal cortical dysplasia. *Epilepsia*. 2013;54(2):351-8.
40. Signorelli F, Guyotat J, Mottolese C, Schneider F, D'Acunzi G, Isnard J. Intraoperative electrical stimulation mapping as an aid for surgery of intracranial lesions involving motor areas in children. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2004;20(6):420-6.
41. Cordella R, Acerbi F, Marras CE, Carozzi C, Vailati D, Saini M, Tringali G, Ferroli P, Dimeco F, Franzini A, Broggi G. Risk of seizures during intraoperative electrocortical stimulation of brain motor areas: a retrospective study on 50 patients. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2013;34(1):63-70.
42. Taniguchi M, Cedzich C, Schramm J. Modification of cortical stimulation for motor evoked potentials under general anesthesia: technical description. *Neurosurgery*. 1993;32(2):219-26.
43. Szelenyi A, Joksimovic B, Seifert V. Intraoperative risk of seizures associated with transient direct cortical stimulation in patients with symptomatic epilepsy. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society*. 2007;24(1):39-43.

44. Kovac S, Kahane P, Diehl B. Seizures induced by direct electrical cortical stimulation - Mechanisms and clinical considerations. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2014.
45. Yamamoto J, Ikeda A, Satow T, Takeshita K, Takayama M, Matsushashi M, Matsumoto R, Ohara S, Mikuni N, Takahashi J, Miyamoto S, Taki W, Hashimoto N, Rothwell JC, Shibasaki H. Low-frequency electric cortical stimulation has an inhibitory effect on epileptic focus in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2002;43(5):491-5.
46. Vadivelu S, Sivaganesan A, Patel AJ, Agadi S, Schmidt RJ, Mani P, Jea A. Practice Trends in the Utilization of Intraoperative Neurophysiological Monitoring in Pediatric Neurosurgery as a Function of Complication Rate, and Patient-, Surgeon-, and Procedure-Related Factors. *World neurosurgery*. 2013.
47. Otsuki T, Honda R, Takahashi A, Kaido T, Kaneko Y, Nakai T, Saito Y, Itoh M, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M. Surgical management of cortical dysplasia in infancy and early childhood. *Brain & development*. 2013;35(8):802-9.
48. Sloan TB, Heyer EJ. Anesthesia for intraoperative neurophysiologic monitoring of the spinal cord. *Journal of clinical neurophysiology*. 2002;19(5):430-43.
49. Sloan TB, Janik D, Jameson L. Multimodality monitoring of the central nervous system using motor-evoked potentials. *Current opinion in anaesthesiology*. 2008;21(5):560-4.
50. Calancie B, Klose KJ, Baier S, Green BA. Isoflurane-induced attenuation of motor evoked potentials caused by electrical motor cortex stimulation during surgery. *Journal of neurosurgery*. 1991;74(6):897-904.
51. Porkkala T, Jantti V, Kaukinen S, Hakkinen V. Nitrous oxide has different effects on the EEG and somatosensory evoked potentials during isoflurane anaesthesia in patients. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 1997;41(4):497-501.
52. Sloan TB. Anesthesia and motor evoked potential monitoring. In: Deletis V SJ, editor. *Neurophysiology in Neurosurgery A modern intraoperative approach*. San Diego: Academic Press, Elsevier Science; 2002. p. 451-74.
53. Kawaguchi M, Sakamoto T, Inoue S, Kakimoto M, Furuya H, Morimoto T, Sakaki T. Low dose propofol as a supplement to ketamine-based anesthesia during intraoperative monitoring of motor-evoked potentials. *Spine*. 2000;25(8):974-9.
54. Keller BP, Haghighi SS, Oro JJ, Eggers GW, Jr. The effects of propofol anesthesia on transcortical electric evoked potentials in the rat. *Neurosurgery*. 1992;30(4):557-60.

55. Soriano SG, Eldredge EA, Wang FK, Kull L, Madsen JR, Black PM, Riviello JJ, Rockoff MA. The effect of propofol on intraoperative electrocorticography and cortical stimulation during awake craniotomies in children. *Pediatric Anesthesia*. 2000;10(1):29-34.
56. Sloan T. Anesthesia and intraoperative neurophysiological monitoring in children. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2010;26(2):227-35.
57. Sloan IA. Propofol syndrome in children. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2003;168(6):669; author reply -70.
58. Sloan IA, Robinson BH. Propofol toxicity following hypoxia in children. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*. 1998;45(9):915-6.
59. Kajimoto M, Atkinson DB, Ledee DR, Kayser EB, Morgan PG, Sedensky MM, Isern NG, Des Rosiers C, Portman MA. Propofol compared with isoflurane inhibits mitochondrial metabolism in immature swine cerebral cortex. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2014.
60. Drenckhahn D. *Anatomie*. 16 ed. München: Elsevier; 2004. p. 259-88.
61. Akai T, Otsubo H, Pang EW, Rutka JT, Chitoku S, Weiss SK, Snead OC, 3rd. Complex central cortex in pediatric patients with malformations of cortical development. *Journal of child neurology*. 2002;17(5):347-52.
62. Vossler DG, Wilkus RJ, Pilcher WH, Farwell JR. Epilepsy in schizencephaly: abnormal cortical organization studied by somatosensory evoked potentials. *Epilepsia*. 1992;33(3):487-94.
63. Duchowny M JP. Functional cortical mapping in children. In: Devinsky O BA, Dogali M, editor. *Electrical and Magnetic Stimulation of the Brain and Spinal Cord*. New York: Raven Press; 1993. p. 149-54.
64. Haseeb A, Asano E, Juhasz C, Shah A, Sood S, Chugani HT. Young patients with focal seizures may have the primary motor area for the hand in the postcentral gyrus. *Epilepsy research*. 2007;76(2-3):131-9.
65. Wyllie E, Comair YG, Kotagal P, Bulacio J, Bingaman W, Ruggieri P. Seizure outcome after epilepsy surgery in children and adolescents. *Annals of neurology*. 1998;44(5):740-8.
66. Wyllie E, Comair YG, Kotagal P, Raja S, Ruggieri P. Epilepsy surgery in infants. *Epilepsia*. 1996;37(7):625-37.

67. Harvey AS, Cross JH, Shinnar S, Mathern GW. Defining the spectrum of international practice in pediatric epilepsy surgery patients. *Epilepsia*. 2008;49(1):146-55.
68. Lortie A, Plouin P, Chiron C, Delalande O, Dulac O. Characteristics of epilepsy in focal cortical dysplasia in infancy. *Epilepsy research*. 2002;51(1-2):133-45.
69. Thordstein M, Hallbook T, Lundgren J, van Westen D, Elam M. Transfer of cortical motor representation after a perinatal cerebral insult. *Pediatric neurology*. 2011;44(2):131-4.
70. Barry DT. AAEM minimonograph #36: basic concepts of electricity and electronics in clinical electromyography. *Muscle & nerve*. 1991;14(10):937-46.
71. Lee HW, Webber WR, Crone N, Miglioretti DL, Lesser RP. When is electrical cortical stimulation more likely to produce afterdischarges? *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2010;121(1):14-20.
72. Sartorius CJ, Berger MS. Rapid termination of intraoperative stimulation-evoked seizures with application of cold Ringer's lactate to the cortex. Technical note. *Journal of neurosurgery*. 1998;88(2):349-51.
73. Lesser RP GB, Fisher R. Subdural grid electrodes in surgery of epilepsy. In: H L, editor. *Epilepsy Surgery*. New York: Raven Press; 1992. p. 399–408.
74. Guojun Z, Duanyu N, Fu P, Lixin C, Tao Y, Wei D, Liang Q, Zhiwei R. The threshold of cortical electrical stimulation for mapping sensory and motor functional areas. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2014;21(2):263-7.
75. Resnick T, Alvarez L, Duchowny, MS. Cortical stimulation thresholds in children being evaluated for resective surgery. *Epilepsia*. 1988;29:651–2.
76. Gallentine WB, Mikati MA. Intraoperative electrocorticography and cortical stimulation in children. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society*. 2009;26(2):95-108.
77. Jayakar P, Alvarez LA, Duchowny MS, Resnick TJ. A safe and effective paradigm to functionally map the cortex in childhood. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society*. 1992;9(2):288-93.
78. Jasper R. Daube FoMr. Intraoperative Monitoring of Neural Function. In: Nuwer MR, editor. *Handbook of Clinical Neurophysiology*. 8. Amsterdam: E'lsevier; 2008. p. 150-62.

79. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1981;22(4):489-501.
80. Adams R. *Principles of Neurology*. 6 ed. New York: McCraw-Hill Inc.; 1997. p. 1187.
81. Yazici B, Yolacan S. A comparison of various tests of normality. *Journal of Statistical Computation and Simulation*. 2007;77(2):175-83.
82. Rasch B, Frieze M, Hofmann W, Neumann E. *Quantitative Methoden: Einführung in die Statistik für Psychologen und Sozialwissenschaftler*. 3 ed: Springer; 2010.
83. Engel J. *Surgical Treatment of the Epilepsies*. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 1987. 727 p.
84. Engel JJ VNP, Rasmussen T, Ojemann L. Outcome with respect to epileptic seizures. In: JJ E, editor. *Surgical treatment of the epilepsies*. New York: Raven Press; 1993. p. 609–21.
85. Yang TF, Chen HH, Liang ML, Chen C, Chiu JW, Wang JC, Lai CJ, Liao KK, Chan RC. Intraoperative brain mapping to identify corticospinal projections during resective epilepsy surgery in children with congenital hemiparesis. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2014;30(9):1559-64.
86. Schucht P, Seidel K, Murek M, Stieglitz LH, Urwyler N, Wiest R, Steinlin M, Leibundgut K, Raabe A, Beck J. Low-threshold monopolar motor mapping for resection of lesions in motor eloquent areas in children and adolescents. *Journal of neurosurgery Pediatrics*. 2014;13(5):572-8.
87. Yingling C. Intraoperative mapping and monitoring of motor cortex-A new paradigm. *US Neurol*. 2011;7(1):64-7.
88. Cedzich C, Taniguchi M, Schafer S, Schramm J. Somatosensory evoked potential phase reversal and direct motor cortex stimulation during surgery in and around the central region. *Neurosurgery*. 1996;38(5):962-70.
89. Kombos T, Suess O, Kern B-C, Funk T, Hoell T, Kopetsch O, Brock M. Comparison between monopolar and bipolar electrical stimulation of the motor cortex. *Acta neurochirurgica*. 1999;141(12):1295-301.
90. Szelenyi A, Senft C, Jordan M, Forster MT, Franz K, Seifert V, Vatter H. Intraoperative subcortical electrical stimulation: a comparison of two methods. *Clinical*

neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology. 2011;122(7):1470-5.

91. Simon M. Somatosensory evoked potentials and phase reversal technique: identifying the motor cortex. Intraoperative neuromonitoring McGraw-Hill Education, New York. 2014:165-78.

92. Agnew WF, McCreery DB. Considerations for safety in the use of extracranial stimulation for motor evoked potentials. Neurosurgery. 1987;20(1):143-7.

93. Gordon B, Lesser RP, Rance NE, Hart J, Jr., Webber R, Uematsu S, Fisher RS. Parameters for direct cortical electrical stimulation in the human: histopathologic confirmation. Electroencephalography and clinical neurophysiology. 1990;75(5):371-7.

94. Lo YL, Dan YF, Tan YE, Nurjannah S, Tan SB, Tan CT, Raman S. Intraoperative monitoring in scoliosis surgery with multi-pulse cortical stimuli and desflurane anesthesia. Spinal cord. 2004;42(6):342-5.

95. Sommer M, Rummel M, Norden C, Rothkegel H, Lang N, Paulus W. Mechanisms of human motor cortex facilitation induced by subthreshold 5-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation. Journal of neurophysiology. 2013;109(12):3060-6.

96. Lakhani B, Bolton DA, Miyasike-Dasilva V, Vette AH, McIlroy WE. Speed of processing in the primary motor cortex: A continuous theta burst stimulation study. Behavioural brain research. 2013.

97. Andersson G, Ohlin A. Spatial facilitation of motor evoked responses in monitoring during spinal surgery. Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology. 1999;110(4):720-4.

98. Macdonald DB, Skinner S, Shils J, Yingling C. Intraoperative motor evoked potential monitoring - a position statement by the American Society of Neurophysiological Monitoring. Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology. 2013;124(12):2291-316.

99. Lieberman JA, Lyon R, Feiner J, Diab M, Gregory GA. The effect of age on motor evoked potentials in children under propofol/isoflurane anesthesia. Anesthesia and analgesia. 2006;103(2):316-21, table of contents.

100. Simon MV, Michaelides C, Wang S, Chiappa KH, Eskandar EN. The effects of EEG suppression and anesthetics on stimulus thresholds in functional cortical motor mapping. Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology. 2010;121(5):784-92.

101. Adhikary SD, Thiruvengkatarajan V, Babu KS, Tharyan P. The effects of anaesthetic agents on cortical mapping during neurosurgical procedures involving

eloquent areas of the brain. The Cochrane database of systematic reviews. 2011(11):Cd006679.

102. Ojemann JG, Hersonskey TY, Abeshaus S, Geyer JR, Saneto RP, Novotny EJ, Kollros P, Leary S, Holmes MD. Epilepsy surgery after treatment of pediatric malignant brain tumors. *Seizure : the journal of the British Epilepsy Association*. 2012;21(8):624-30.

103. Bernier GP, Richer F, Giard N, Bouvier G, Mercier M, Turmel A, Saint-Hilaire JM. Electrical stimulation of the human brain in epilepsy. *Epilepsia*. 1990;31(5):513-20.

104. Ojemann G. Intraoperative Methods. In: Engel J PT, editor. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997. p. 1777-83.

105. Olsson I, Danielsson S, Hedstrom A, Nordborg C, Viggedal G, Uvebrant P, Rydenhag B. Epilepsy surgery in children with accompanying impairments. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society*. 2013;17(6):645-50.

106. Duffau H. Intraoperative cortico-subcortical stimulations in surgery of low-grade gliomas. *Expert review of neurotherapeutics*. 2005;5(4):473-85.

107. 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. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2013;84(1):54-61.

108. Mullin JP, Smithason S, Gonzalez-Martinez J. Stereo-Electro-Encephalo-Graphy (SEEG) With Robotic Assistance in the Presurgical Evaluation of Medical Refractory Epilepsy: A Technical Note. *Journal of visualized experiments : JoVE*. 2016(112).

109. Cardinale F, Lo Russo G. Stereo-electroencephalography safety and effectiveness: Some more reasons in favor of epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2013;54(8):1505-6.

110. Gnatkovsky V, de Curtis M, Pastori C, Cardinale F, Lo Russo G, Mai R, Nobili L, Sartori I, Tassi L, Francione S. Biomarkers of epileptogenic zone defined by quantified stereo-EEG analysis. *Epilepsia*. 2014;55(2):296-305.

10 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Jan Rybář, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Stellenwert der intraoperativen elektrischen kortikalen Stimulation bei Lokalisation des primären Motorkortex in der pädiatrischen Epilepsiechirurgie* 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 beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

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

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Keine Publikationen zu dieser Dissertation

11 Lebenslauf

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

12 Publikationsliste

Barinka F, Salaj M, **Rybar J**, Krajcovicova E, Kubova H, Druga R. Calretinin, parvalbumin and calbindin immunoreactive interneurons in perirhinal cortex and temporal area Te3V of the rat brain: qualitative and quantitative analyses. *Brain Research*. 2012;1436:68-80.

Kudr M, Krsek P, Marusic P, Tomasek M, Trnka J, Michalova K, Jaruskova M, Sandra J, Kyncl M, Zamecnik J, **Rybar J**, Jahodova A, Mohapl M, Komarek V, Tichy M. SISCOM and FDG-PET in patients with non-lesional extratemporal epilepsy: correlation with intracranial EEG, histology, and seizure outcome. *Epileptic Disorders*. 2013;15(1):3-13.

13 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich zunächst ganz herzlich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. med. U.-W. Thomale, meinem Doktorvater, für die zuverlässige Betreuung und Korrektur der vorliegenden Arbeit, für die wertvolle Unterstützung bei der anzuwendenden statistischen Methodik und der Auswertung der Daten sowie für die hilfreichen Anmerkungen zur Gestaltung dieser Arbeit bedanken.

Nicht weniger herzlich danke ich Herrn Prof. MUDr. P. Kršek PhD für die grundlegende Idee zum Thema des wissenschaftlichen Projekts, für die theoretische Einführung und praktische Einarbeitung in die Problematik, für die ausdauernde Hilfe bei Gewinnung der Daten sowie für die zahlreichen Anmerkungen zur Erfassung und Interpretierung der gewonnenen Daten vor allem in der Zeit bis zu meiner Auswanderung nach Deutschland.

Mein weiterer Dank geht an Herrn MUDr. P. Čelakovský und Frau MUDr. A. Jahodová.