

Epilepsiediagnostik

Prächirurgische Epilepsiediagnostik

Trotz der Bereicherung der Pharmakotherapie der Epilepsien durch eine Vielzahl neu zugelassener und oft besser verträglicher Substanzen gelingt es bislang nicht bei allen Epilepsiepatienten, medikamentös eine vollständige Anfallsfreiheit zu erreichen. Dieser Anteil liegt für Epilepsien mit primär generalisierten Anfällen unter 10 %, bei fokalen Epilepsien jedoch bei ca. 30 %.

Diese Patienten sind mehrfach gefährdet: durch direkte Traumata im Rahmen von Anfällen (z.B. Kontusionen bei Stürzen), durch indirekt durch Anfälle verursachte Verletzungen (z.B. Verbrennungen beim Kochen), durch das Auftreten von Status generalisierter Anfälle mit noch immer hoher Letalität, aber auch durch plötzliche unerklärte Todesfälle (sog. sudden unexpected death of epilepsy patients, SUDEP), die in einer Häufigkeit von bis zu >1:100 Patientenjahre auftreten und wahrscheinlich durch Einflüsse epileptischer Entladungen auf das vegetative Nervensystem bedingt sind.

Selbst Patienten mit überwiegend blanden epileptischen Anfällen sind durch diese oft sozial erheblich gehandicapped, z.B. hinsichtlich ihrer Mobilität (Berechtigung zum Führen eines Kraftfahrzeuges), bei der Berufswahl und –ausübung, bei manchen Sportarten wie auch bei sozialen Kontakten. Wenn eine Epilepsie mit fokalem Anfallsursprung vermutet wird, besteht für diese Patienten die Option, eine Diagnostik zur Lokalisation des epileptogenen Fokus mit dem Ziel eines epilepsiechirurgischen operativen Eingriffes durchzuführen.

Voraussetzungen für die Durchführung einer prächirurgischen Epilepsiediagnostik

Grundvoraussetzung ist zunächst eine syndromatische Zuordnung der Epilepsie als symptomatische oder kryptogene Epilepsie mit fokalem Anfallsursprung. Hinweise hierfür liefern die Schilderung der Anfallssemiotik durch den Patienten und Zeugen von Anfällen (z.B. eine den Anfall einleitende Aura oder seitenbetonte Zeichen wie eine Tonisierung während des weiteren Anfallsverlaufes), das EEG (z.B. mit einer fokalen Dysrhythmie oder fokalen spikes oder sharp waves), und der kernspintomographische Nachweis einer cerebralen Läsion.

In aller Regel sollte vor einer prächirurgischen Epilepsiediagnostik ein medikamentöser Behandlungsversuch unternommen werden. Wichtig zur Beurteilung des Ansprechens auf ein Medikament ist es, daß die eingesetzten Substanzen für die Behandlung fokaler Epilepsien geeignet sind und bis zur individuellen Verträglichkeitsgrenze, also nicht nur in den sog. therapeutisch wirksamen Serumspiegelbereich hinein, ausdosiert werden.

Früher wurde oft eine umfassende Pharmakoresistenz gefordert, bevor eine prächirurgische Diagnostik durchgeführt wurde. Nach Versagen der ersten beiden Substanzen in Monotherapie und einer 2-fach-Kombinationsbehandlung ist jedoch die Wahrscheinlichkeit, durch weitere Änderungen der Medikation noch Anfallsfreiheit zu erreichen, unter 5 %. Aufgrund der oft erheblich besseren Chancen eines epilepsiechirurgischen Eingriffes sollte spätestens zu diesem Zeitpunkt eine Evaluation vorgenommen werden, ob der Patient ein guter Kandidat für eine operative Behandlung ist.

Prächirurgische Epilepsiediagnostik

Grundsätzlich werden im Rahmen der Prächirurgischen Epilepsiediagnostik zwei wesentliche Fragestellungen thematisiert:

- Läßt sich ein (einziger) Fokus identifizieren, von dem epileptische Anfälle ausgehen ? Welche Chance auf Anfallsfreiheit besteht bei operativer Entfernung des Fokus?
- Erlaubt die Topographie des Fokus eine (vollständige) operative Entfernung, ohne daß der Patient hierdurch wesentliche neurologische oder neuropsychologische Defizite in Kauf nehmen muß.

[nach oben](#)

Diagnostische Methoden

Eine erste Hypothese zur Fokuslokalisation kann meist bereits durch eine genaue Anamnese des Patienten gewonnen werden. Wesentlich sind die Erhebung ätiologischer Risikofaktoren wie Schädel-Hirn-Traumata oder Encephalitiden, eine Anamnese von

Fieberkrämpfen oder ein familiäres Auftreten epileptischer Anfälle, das Alter bei Erstmanifestation der Epilepsie sowie zusätzliche vom Patienten bemerkte kognitive Beeinträchtigungen.

Eine oft bereits präzisere Vorstellung vom Ort des Anfallsursprunges erhält man durch eine detaillierte Erhebung der Anfallssemiologie durch Befragung des Patienten sowie von Personen, die Anfälle beobachtet haben. Werden Anfälle obligat durch Auren eingeleitet, so sind diese sehr verlässliche Indikatoren dafür, welche eloquenten, "symptomatogenen" Hirnareale zuerst in das Anfallsgeschehen einbezogen werden. Weitere semiologische Elemente können lateralisierende oder lokalisierende Wertigkeit haben (s.u.). Aber auch die Dauer der Anfälle, ihre tageszeitliche Bindung eventuelle postiktal weiterbestehende Beeinträchtigungen des Patienten können wertvolle Hinweise auf die in das Anfallsgeschehen involvierte Hirnareale liefern.

Die Elektroencephalographie ist weiterhin die einzige Methode, die funktionell den Nachweis erbringt, daß es sich bei den infrage stehenden Episoden um epileptische Phänomene handelt. Wiederholte interiktale Routine-EEGs einschließlich Schlaf-Ableitungen erbringen bei Verwendung geeigneter Elektrodenkonfigurationen und -verschaltungen bei bis zu 90 % der Patienten den Nachweis epilepsietypischer Potentiale (spikes/sharp waves). Bei ihrer Interpretation ist zu berücksichtigen, daß ihr Auftreten zwar bei Erwachsenen eine hohe Spezifität hat, bei Kindern jedoch auch als benigne Normvarianten auftreten können und nicht mit einer Epilepsie assoziiert sein müssen.

Der Lokalisatorische Wert interiktaler Entladungen ist dadurch eingeschränkt, daß aufgrund der Lokalisation der Elektroden oft nur Ausbreitungsphänomene erfaßt werden können. So sind z.B. die im Hippocampus oder in der Amygdala generierten sharp waves an der Oberfläche und selbst unter Verwendung von Sphenoidalelektroden nicht sichtbar; lediglich, wenn sie sich nach temporobasal und temporolateral ausbreiten, können sie erfaßt werden. Bei Temporallappenepilepsien findet häufig eine beidseitige Ausbreitung von sharp waves statt. Besonders leicht kann man bei temporo-occipital oder parieto-occipital gelegenen epileptogenen Arealen lokalisatorisch fehlgeleitet werden, da hier eine oft rasche Propagation interiktaler spikes/sharp waves mit „irritativen Arealen“ temporal oder frontal stattfindet.

Kern der Identifizierung des Areals des Anfallsursprunges ist bei der prächirurgischen Epilepsiediagnostik die simultane Video-EEG-Anfallsaufzeichnung, die mittlerweile digitalisiert erfolgt. Anhand der Video-Registrierung wird eine genauere semiologische Analyse vorgenommen. So weisen z.B. eine Version, Kloni, eine Dystonie oder eine Tonisierung auf ein symptomatogenes Areal in der kontralateralen Hemisphäre, motorische Automatismen oder Lidkloni auf die ipsilaterale Hemisphäre; rezepptive oder expressive Sprachstörungen während oder nach dem Anfall zeigen eine Involvierung der sprachdominanten Hemisphäre. Eine Reihe von diesen Anfallselementen (z.B. mnestiche Störungen, Aphasie, Tonuserhöhungen) können nur durch entsprechende Testungen während des Anfalls nachgewiesen werden.

Mit der iktalen EEG-Aufzeichnung kann zudem in den meisten Fällen der elektrophysiologische Nachweis erbracht werden, daß die zu therapierenden Episoden epileptischer Genese sind. Nicht liefert das iktale Oberflächen-EEG ausreichende Informationen über das Areal des Anfallsursprunges: eine rasche Ausbreitung der Aktivität über ausgedehnte Cortexabschnitte, ein Ablauf vorwiegend in der Tiefe des Gehirns sowie Muskel- und Bewegungsartefakte können eine Beurteilung erschweren. In diesem Falle oder bei zu anderen Informationen diskordanten Ergebnissen kann eine invasive EEG-Registrierung mit in den Subduralraum oder in das Gehirn eingebrachte Elektroden erforderlich werden. Gängig sind hierzu Multikontakt-Tiefenelektroden, subdurale Streifenelektroden und subdurale Gridelektroden; letzte eignen sich zusätzlich zur Bestimmung des Anfallsursprunges auch zur Identifikation eloquenter Hirnareale, die bei einer Operation geschont werden müssen.

Die zeitliche Korrelation von EEG- und Videodaten erlaubt daneben durch Vergleich des Einsetzens der EEG-Veränderungen zur Semiologie eine Einschätzung der Nähe der Ableitelektroden zum epileptogenen Areal und eine bessere Interpretation der semiologischen Daten im Verlauf des Anfalles.

nach oben

Bildgebende Verfahren

MR-Tomographie: Mit Zunahme der Leistungsstärke der Kernspintomographen und mit Weiterentwicklung der für epileptologische Fragestellungen wesentlichen Sequenzen ist die MR-Tomographie ein zunehmend sensitives Mittel zum Nachweis potentiell epileptogener Läsionen geworden. Die Frage der Epileptogenität einer Läsion kann kernspintomographisch natürlich nicht abgesichert werden. Insbesondere bei corticalen Dysplasien, die die größte Herausforderung an die Qualität der Bildgebung stellen, hat sich in letzter Zeit die Sensitivität der MR-Tomographie deutlich verbessert; noch immer läßt sich aber nur schlecht abschätzen, in welchen Bereichen nur noch laminäre Aufbaustörungen der Hirnrinde vorliegen, die von normalem Cortex nicht mehr abgrenzbar sind, jedoch eine erhebliche epileptogene Potenz besitzen können.

Magnetresonanz-Spektroskopie:

Spektroskopische Untersuchungen konnten Verminderungen von N-Acetylaspartat auf der Seite des epileptogenen Areals nachweisen. Die Sensitivität und Spezifität dieses Befundes werden derzeit in größeren Serien untersucht. Mit neueren Hochfeldgeräten können zusätzlich Neurotransmitter wie GABA nachgewiesen werden, was möglicherweise die Aussagekraft weiter erhöht.

PET:

Auch das FDG-PET hat durch den Nachweis hypometaboler Areale in der Nachbarschaft zu epileptogenen Zonen eine hohe lokalisatorische Sensitivität. Mit zunehmender Leistungsfähigkeit der Kernspintomographie hat sich die Indikation für das FDG-PET wie auch für die übrige multimodale Bildgebung jedoch eher auf Patienten mit inkonsistenten Daten verschoben. Zusätzliche Tracer wie Flumazenil und alpha-Methyltyrosin können dazu beitragen, daß das PET bei schwierigen Fällen eine noch wichtigere künftige Rolle im Rahmen der prächirurgischen Epilepsiediagnostik einnehmen wird.

SPECT:

SPECT-Untersuchungen werden zum einen zur Darstellung von Perfusionsveränderungen, zum anderen zum Nachweis der Benzodiazepinrezeptordichte eingesetzt. Besonders wertvoll ist der Nachweis einer ictalen Hyperperfusion bei Patienten mit fehlendem kernspintomographischem Läsionsnachweis oder fehlenden Anfallsmustern im Oberflächen-EEG, um entweder die Hypothese eines epileptogenen Areals zu erhärten oder doch zumindestens als richtungsgebende Untersuchung für eine Implantation von intracraniellen Elektroden. Durch Subtraktion der interiktalen Minderperfusion in Nachbarschaft zum Fokus und durch Überlagerung auf die MR-Tomographie kann die lokalisatorische Aussagefähigkeit verbessert werden.

Das Iomazenil-SPECT wird zum Nachweis von Änderungen der Benzodiazepinrezeptordichte genutzt. Durch die vermehrte GABA-erge Aktivität im Hemmsaum um den Fokus erfolgt eine Down-Regulation der GABA-Rezeptoren, die auch die Benzodiazepinrezeptoren tragen; die verminderte Belegung mit Iomazenil wird als Maß hierfür nachgewiesen.

Neuropsychologie:

Patienten mit fokalen Epilepsie sind nicht nur während eines Anfalles in ihrer neuropsychologischen Leistungsfähigkeit beeinträchtigt. Subtile Untersuchungsmethoden zeigen Teilleistungsdefizite auch interiktal. Diese sind durch mehrere Faktoren bedingt: durch die ursächliche Läsion, durch interiktale Entladungen und subklinische Anfallsmuster, die in die Nachbarschaft des epileptogenen Areals hinein projiziert werden und die Informationsverarbeitung stören, und durch den um den Fokus herum bestehenden Hemmungssaum, der sich auch in der PET-Untersuchung als Hypometabolismus widerspiegelt. Die präoperative Epilepsiediagnostik hat zur Entwicklung von Testbatterien geführt, die lokalisatorische Aufschlüsse geben können. So ist beispielsweise eine Verminderung der Kapazität des Lernens von Worten ein Hinweis auf eine temporale neocorticale Funktionsstörung auf der sprachdominanten Seite, während eine Störung, gelernte Worte aktiv wieder zu finden, für eine hippocampale Funktionsstörung auf dieser Seite spricht.

Neben einem Beitrag zur Lokalisationsdiagnostik übernimmt die Neuropsychologie aber in zunehmendem Umfang eine wichtige Funktion für die Prognose möglicher zusätzlicher Defizite, die als Folge einer operativen Entfernung des Fokus auftreten könnten. Solche Defizite können beispielsweise die Gedächtnisleistungen betreffen, wenn ein noch gut funktionierender Hippocampus entfernt wird. Sind hingegen die Gedächtnisleistungen aufgrund eines weitgehenden Zellunterganges hippocampaler Neurone bereits präoperativ deutlich vermindert, so ist durch einen operativen Eingriff keine wesentliche zusätzliche Einbuße zu erwarten.

WADA-Test:

Sowohl verbale Gedächtnisdefizite als auch Dysphasien können Folge von Operationen auf der sprachdominanten Seite sein. Für die Operationsplanung ist daher eine Kenntnis der Lateralisation des Broca- und Wernicke-Areals wesentlich. Hierzu wird in die jeweilige A. carotis interna ein kurzwirksames Barbiturat (Na-Amytal) injiziert, so daß die Sprachleistung nach funktioneller Ausschaltung der jeweiligen Hemisphäre getestet und eine Lateralisierung der Sprachdominanz vorgenommen werden kann.

Liegt das vermutete Areal des Anfallsursprunges in der Nähe von Sprachzentren, so ist in der Regel ein elektrophysiologisches Mapping des Sprachareals mittels einer subdural implantierten Gitterelektrode unverzichtbar. Dieses Mapping erlaubt es, die Grenzen des eloquenten Areals mit einer räumlichen Auflösung von ca. 1 cm festzustellen und dem Operateur exakte Informationen vorzugeben, welchen Umfang die geplante Resektion haben kann.

Zur Beurteilung des Verbalgedächtnis nach Entfernung des Hippocampus hat sich der WADA-Test der A. carotis interna nicht bewährt, weil die zusätzliche Beeinträchtigung der Sprachareale eine sinnvolle Testung infrage stellt. Hier kann in Einzelfällen ein superselektiver WADA-Test der A. chorioidea anterior oder posterior erforderlich sein, der im wesentlichen nur temporomesiale Strukturen funktionell inaktiviert und die Bestimmung der verbleibenden Lern- und Gedächtnisleistung ermöglicht.

Da WADA-Test wie auch Grid-Implantation zu den invasiven Verfahren gehören und nicht völlig ohne Risiko sind, liegt ein Schwerpunkt der Weiterentwicklung der Methoden auf dem Sektor der funktionellen Bildgebung, insbesondere des fMRI. Der kernspintomographische Nachweis corticaler Aktivierungen während Sprach- und Gedächtnisaufgaben helfen, den Einsatz invasiver Verfahren in manchen Fällen nicht mehr erforderlich zu machen.

Zusammengefaßt verfügt die Prächirurgische Epilepsiediagnostik über ein Bündel von Verfahren, um bei fokalen Epilepsien Aufschluß über die Lokalisation des epileptogenen Areals zu gewinnen und entsprechend einen operativen Eingriff zu planen. Dabei besteht die Zielrichtung, durch immer selektivere Eingriffe den Umfang des resezierten Gewebes möglichst klein zu halten und potentielle Risiken für neuropsychologische Defizite infolge des Eingriffes so gering wie möglich zu halten. Von den pharmakoresistenten Patienten können so je nach Ätiologie der Epilepsie und nach Lokalisation des epileptogenen Areals bis zu 80 % der operierten Patienten vollständig von Anfällen befreit werden, die übrigen Patienten erzielen eine oft erhebliche Reduktion der Anfallsfrequenz und/oder Anfallsschwere. Die erforderliche umfangreiche Expertise zur Auswahl von geeigneten Operationskandidaten und in dem zu der Diagnostik erforderlichen Methodenspektrum kann nur in größeren Zentren vorgehalten werden.

[nach oben](#)