

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Epilepsiechirurgie und Neurostimulation

Baumgartner C

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2009; 10 (3), 40-54

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

76. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie

Joint Meeting mit der Französischen
Gesellschaft für Neurochirurgie



2025

1.–4. Juni

HANNOVER

Im Spannungsfeld zwischen
Forschung und Patientenversorgung

PROGRAMM JETZT ONLINE EINSEHEN!



64. JAHRESTAGUNG

der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie

10.–13. Juni 2026
Würzburg



© CIM Deiner Dege, Joseph/Karl 70
Bewertung: HFR/Battmann | Stock Adobe

Epilepsiechirurgie und Neurostimulation

C. Baumgartner

Kurzfassung: Zirka 35 % aller Epilepsiepatienten leiden an einer medikamentös therapieresistenten Epilepsie. Für diese Patienten stellen die Epilepsiechirurgie (als potenziell kurative Methode) und Neurostimulationsverfahren (als palliative Verfahren) wertvolle Behandlungsoptionen dar. Bei den epilepsiechirurgisch behandelbaren Epilepsiesyndromen lassen sich (1) Epilepsien mit fokalen Pathologien, bei denen eine umschriebene Resektion durchgeführt werden kann; (2) Epilepsien, die extensive, oft multilobäre Resektionen oder Hemisphärektomien erfordern und (3) Epilepsien, bei denen lediglich eine Diskonnektionsoperation sinnvoll ist, unterscheiden. Voraussetzung für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ist eine exakte präoperative Epilepsiediagnostik, wobei die epileptogene Zone und essenzielle Hirnregionen genau lokalisiert werden müssen. Dadurch werden prognostische Aussagen bezüglich der postoperativen Anfallskontrolle und eine Abschätzung des Risikos funktioneller Defizite ermöglicht. Gemäß einer rezenten Metaanalyse ist der mediane Anteil der langfristig anfallsfreien Patienten nach Temporallappenresektionen 66 %, nach okzipitalen und parietalen Resektionen je 46 % und nach frontalen Resektionen 27 %. Die Vagus-Nerv-Stimulation (VNS) ist eine klinisch etablierte Methode für Patienten, die für einen epilep-

siechirurgischen Eingriff nicht infrage kommen oder bei denen eine solche Operation nicht zum Erfolg geführt hat. Mit der VNS können Responderaten (Anfallsreduktion > 50 %) von 30–40 % erzielt werden, wobei die Wirksamkeit über die ersten 18–24 Monate kontinuierlich zunimmt, um dann ein stabiles Plateau zu erreichen. Bei der direkten Hirnstimulation, die sich derzeit noch im experimentellen Stadium befindet, kann einerseits eine direkte Stimulation der epileptogenen Zone und somit kortikaler Strukturen erfolgen, andererseits können auch tiefe Hirnstrukturen mit dem Ziel der Modifikation der Anfallsentstehung und/oder Ausbreitung stimuliert werden. Die Stimulation kann kontinuierlich oder responsiv, d. h. bei Auftreten eines elektrographischen Anfallsmusters im simultan mitregistrierten EEG erfolgen.

Abstract: Epilepsy Surgery and Neurostimulation. 35 % of epilepsy patients suffer from medically refractory epilepsy. Epilepsy surgery (as a potentially curative procedure) and neurostimulation methods (as palliative procedures) represent valuable treatment options for these patients. Surgically remediable epilepsy syndromes include (1) patients with focal pathology amenable to restricted excisions, (2) conditions

that may require more extensive, multilobar excisions or hemispherectomy, (3) conditions amenable to disconnection surgery only. Successful epilepsy surgery requires a thorough presurgical evaluation to exactly localize the epileptogenic zone and essential brain regions. Thus, chances of postoperative seizure control and risks of functional deficits associated with surgery can be determined. According to a recent meta-analysis the median proportion of long-term seizure-free patients is 66 % after temporal resections, 46 % after occipital and parietal resections, and 27 % after frontal resections. Vagus nerve stimulation (VNS) represents a clinically well-established method for patients not amenable for epilepsy surgery or who have not benefited from surgery. VNS yields responder rates (seizure reduction > 50 %) of 30–40 %. The efficacy of VNS increases during the first 18–24 months after implantation and remains stable thereafter. Direct brain stimulation which is still an experimental technique can be targeted directly at the epileptogenic zone or at subcortical structures modifying seizure initiation and spread. Stimulation can be performed continuously or responsively, i. e. in response to seizure discharges recorded in the ongoing invasive EEG. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2009; 10 (3): 40–54.**

■ Einleitung

Bei ca. 35 % der Epilepsiepatienten besteht eine medikamentös therapieresistente Epilepsie, d. h. die Anfälle persistieren trotz maximaler Pharmakotherapie [1, 2]. Für Österreich ergibt sich somit eine Zahl von ca. 23.000 Patienten mit therapieresistenten Epilepsien [2]. Bei einem Teil dieser Patienten kann durch einen resektiven epilepsiechirurgischen Eingriff Anfallsfreiheit oder eine signifikante Verbesserung der Anfallssituation erreicht werden [3]. Nach Hochrechnung internationaler Vergleichszahlen leben in Österreich ca. 2500–3000 Patienten, die von einem epilepsiechirurgischen Eingriff profitieren könnten, jährlich kommen 150–200 neue Patienten hinzu (Abb. 1) [4–6].

Für diejenigen Patienten, für die ein epilepsiechirurgischer Eingriff nicht infrage kommt, besteht dringender Bedarf für andere Behandlungsmodalitäten, wobei die Neurostimulation eine derartige Therapieform darstellt [7]. Grundsätzlich sind hier als klinisch etablierte Methode die Vagus-Nerv-Stimulation und als experimentelle Methode die direkte Hirnstimulation zu nennen [7–13]. In der vorliegenden Übersichtsarbeit

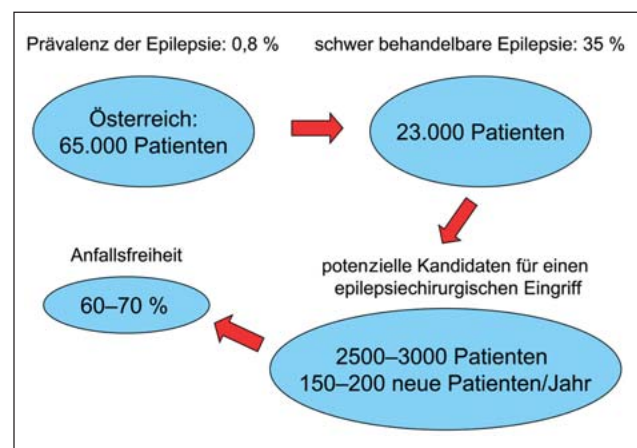


Abbildung 1: Epilepsiechirurgie und Neurostimulation: Bedeutung und Bedarf

sollen die wissenschaftlichen Grundlagen, die Evidenzbasis und praktische Empfehlungen für die Epilepsiechirurgie und die Neurostimulation kurz zusammengefasst werden.

■ Epilepsiechirurgie

Definition

Unter Epilepsiechirurgie versteht man eine neurochirurgische Operation zur Behandlung einer therapieresistenten Epilepsie mit den folgenden Zielen: (1) Verbesserung der Anfallskontrolle, im Idealfall Anfallsfreiheit, (2) Minimierung von Nebenwirkungen und (3) Verbesserung der Lebensqualität

Aus der 2. Neurologischen Abteilung, Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel, Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. DI Dr. med. Christoph Baumgartner, Karl-Landsteiner-Institut für Klinische Epilepsieforschung und Kognitive Neurologie, 2. Neurologische Abteilung, Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel, A-1130 Wien, Riedelgasse 5; E-Mail: christoph.baumgartner@wienkav.at

[14]. Da die Epilepsiechirurgie einen elektiven Eingriff darstellt, sind die Anforderungen an die Qualitätskontrolle besonders hoch [15].

Die Effektivität und Sicherheit der Epilepsiechirurgie im Vergleich zur Pharmakotherapie wurde kürzlich von der „American Academy of Neurology“ in Zusammenarbeit mit der „American Epilepsy Society“ und der „American Association of Neurological Surgeons“ einer kritischen Evaluation unterzogen, um so eine Empfehlung („Practice Parameter“) für den klinisch tätigen Neurologen zur Verfügung zu stellen [16]. Dazu wurde die zu diesem Thema seit 1990 veröffentlichte Literatur systematisch analysiert. In einer Intention-to-treat, Klasse-I-, randomisierten, kontrollierten Studie zur chirurgischen Behandlung von Patienten mit mesialer Temporalappenepilepsie konnte dabei eine signifikante Überlegenheit der chirurgischen Therapie im Vergleich zur medikamentösen Therapie nachgewiesen werden [3]. So waren nach einem Jahr 58 % der in die chirurgische Gruppe randomisierten Patienten anfallsfrei (64 % der Patienten, die auch tatsächlich operiert wurden), jedoch nur 8 % der Patienten, die in die medikamentöse Gruppe randomisiert worden waren. Zudem zeigte die chirurgische Gruppe eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität und einen Trend zu einer besseren sozialen Integration. Es bestand keine chirurgische Mortalität, die chirurgische Morbidität war gering. Zudem erbrachten 24 Klasse-IV-Serien von temporalen Resektionen im Wesentlichen identische Ergebnisse. Die Kommission empfiehlt deshalb bei Patienten mit therapieresistenten Temporalappenepilepsien die Zuweisung an ein epilepsiechirurgisches Zentrum zur prächirurgischen Diagnostik. Für Patienten mit extratemporalen Epilepsien wurde keine abschließende Empfehlung abgegeben [16].

Voraussetzungen für einen epilepsiechirurgischen Eingriff

Folgende 2 Voraussetzungen müssen für einen epilepsiechirurgischen Eingriff bestehen: (1) Es besteht eine medikamentös therapieresistente Epilepsie und (2) der Patient leidet an einem operativ behandelbaren Epilepsiesyndrom.

Medikamentöse Therapieresistenz

In der Literatur existiert keine einheitliche Definition für eine therapieresistente Epilepsie, da die medikamentösen Maßnahmen inklusive Art und Anzahl der Therapieversuche, weiterhin bestehende Anfallsfrequenz und Beobachtungszeitraum in unterschiedlichen Studien unterschiedlich festgelegt wurden [17–19]. Dies macht in Anbetracht der Heterogenität der Patientenpopulationen und Epilepsiesyndrome (neu diagnostizierte Epilepsien vs. chronische Epilepsien; Kinder vs. Erwachsene; Erwachsene mit chronischen Epilepsien vs. Kinder mit katastrophalen Epilepsien etc.) auch durchaus Sinn – „Refractory epilepsy: One size does not fit all“ [19].

Für epilepsiechirurgische Kandidaten werden für den Nachweis der medikamentösen Therapieresistenz derzeit von den meisten Autoren zwei adäquate Therapieversuche in Monotherapie sowie fakultativ einer in Kombinationstherapie gefordert [20–23]. Die unter diesen Therapieversuchen bestehende Anfallsfrequenz wird unterschiedlich angegeben, in

einer rezenten Studie wurde eine durchschnittliche Anfallsfrequenz von mindestens 20 Anfällen in den vergangenen 2 Jahren festgelegt [24, 25]. Allerdings ist die Anfallsfrequenz, die für den Patienten beeinträchtigend ist, individuell festzulegen und hängt von seinen Lebensumständen ab. Sicherlich sind in diesem Zusammenhang auch die Erfolgsaussichten eines epilepsiechirurgischen Eingriffs im gegebenen Fall zu berücksichtigen. So wird man bei guten Erfolgsaussichten dem Patienten auch bei seltenen Anfällen eher zu einem epilepsiechirurgischen Eingriff raten können. Andererseits kann sich bei extrem hoher Anfallsfrequenz und ungünstigeren Erfolgschancen trotzdem die Indikation zur Operation im Sinne eines Palliativeingriffs zur Verminderung der Anfallsfrequenz ergeben.

Immer sind auch die Nebenwirkungen der antiepileptischen Therapie zu berücksichtigen, zumal sie in vielen Fällen einen stärkeren Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten haben als die Anfallsfrequenz [26, 27]. In diesem Zusammenhang ist aber festzuhalten, dass die Ziele eines epilepsiechirurgischen Eingriffs Anfallsfreiheit bzw. -reduktion sind, und nicht die Beendigung der antiepileptischen Therapie. Allerdings kann nach einem erfolgreichen epilepsiechirurgischen Eingriff in den meisten Fällen die Antiepileptika-Dosis signifikant reduziert werden.

Die Prüfung der medikamentösen Therapieresistenz ist zügig und jedenfalls innerhalb von 2 Jahren durchzuführen (bei Epilepsien im Kindesalter mit so genanntem katastrophalen Verlauf sind selbstverständlich kürzere Zeitintervalle anzuberaumen) [28].

Operativ behandelbare Epilepsiesyndrome

Die zweite wesentliche Voraussetzung für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ist, dass der Patient überhaupt an einem chirurgisch behandelbaren Epilepsiesyndrom leidet, d. h. es muss hinreichend klar sein, dass die Erkrankung medikamentös therapieresistent ist und bleibt (unter Umständen sogar progressiv ist) und dass ein chirurgischer Eingriff mit hoher Wahrscheinlichkeit zur Anfallsfreiheit bzw. -reduktion führt. Der Krankheitsverlauf verschiedener Epilepsiesyndrome, ihr Ansprechen auf eine medikamentöse antikonvulsive Behandlung und ihre Prognose wurden in vergangenen Jahren genauer erforscht, sodass heute schon frühzeitig eine langfristige Prognose abgegeben werden kann. Grundsätzlich ist die zugrundeliegende strukturelle Läsion von entscheidender prognostischer Bedeutung (Abb. 2). Oft besteht gerade bei denjenigen Epilepsiesyndromen, bei denen in einem hohen Prozentsatz medikamentöse Therapieresistenz gegeben ist, eine sehr gute Prognose im Falle einer chirurgischen Therapie [30–35] (Abb. 2).

Grundsätzlich können 3 Gruppen von operativ behandelbaren Epilepsiesyndromen unterschieden werden (Tab. 1):

1. Epilepsien mit fokalen Pathologien, bei denen eine umschriebene Resektion durchgeführt werden kann: Hierzu zählen die mesiale Temporalappenepilepsie sowie Epilepsien aufgrund von Malformationen der kortikalen Entwicklung, benignen/niedriggradigen Tumoren, Gefäßmissbildungen, postentzündlichen oder posttraumatischen Veränderungen und schließlich fokale

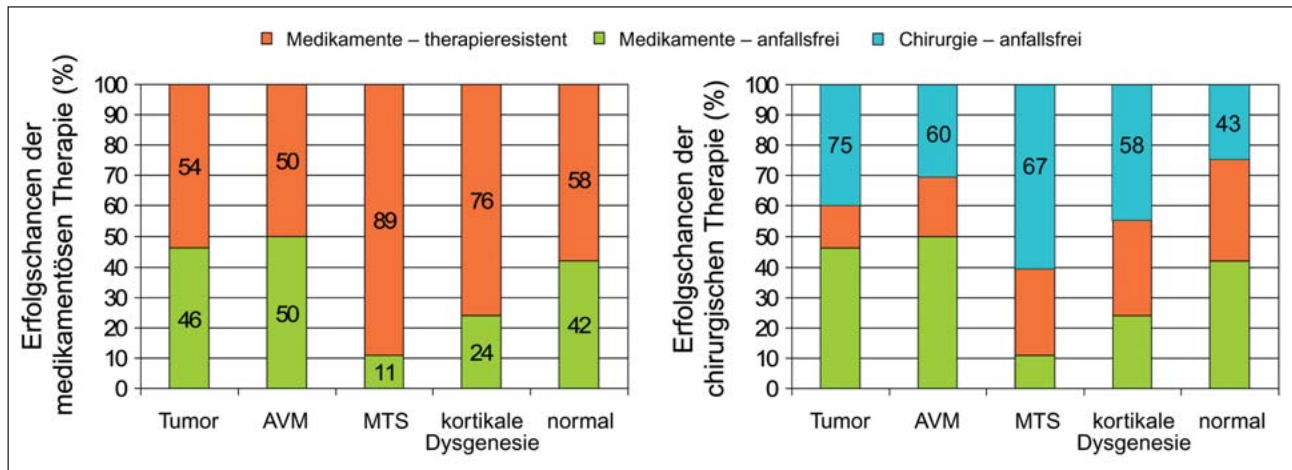


Abbildung 2: Erfolgschancen der medikamentösen vs. der chirurgischen Therapie von schwer behandelbaren Epilepsien. Links: Erstellt nach Daten aus [34]; rechts: Erstellt nach Daten aus [29, 34].

Tabelle 1: Operativ behandelbare Epilepsiesyndrome

Epilepsien mit fokalen Pathologien, bei denen eine umschriebene Resektion durchgeführt werden kann

- Mesiale Temporallappenepilepsie
- Malformationen der kortikalen Entwicklung
- Benigne/niedriggradige Tumoren
- Gefäßmissbildungen
- Postentzündliche Veränderungen
- Posttraumatische Veränderungen
- Fokale Epilepsien mit normalem MRT (so genannte MR-negative Epilepsien)

Epilepsien, die extensive, oft multilobäre Resektionen oder Hemisphärektomien erfordern

- Ausgedehnte Malformationen der kortikalen Entwicklung (z. B. Hemimegalenzephalie)
- Andere ausgedehnte Störungen der Hirnentwicklung (Sturge-Weber-Syndrom)
- Ausgedehnte prä- und postnatale vaskuläre Läsionen
- Hemikonvulsions-Hemiplegie-Epilepsiesyndrom
- Rasmussen-Enzephalitis

Epilepsien, bei denen eine Diskonnektionsoperation sinnvoll ist

- Häufige Sturzanfälle im Rahmen eines Lennox-Gastaut-Syndroms
- Landau-Kleffner-Syndrom

Epilepsien mit normaler MRT (so genannte MR-negative Epilepsien).

2. Epilepsien, die extensive, oft multilobäre Resektionen oder Hemisphärektomien erfordern: Hier sind Epilepsien aufgrund von ausgedehnten Malformationen der kortikalen Entwicklung (z. B. Hemimegalenzephalie) oder aufgrund von anderen ausgedehnten Störungen der Hirnentwicklung (Sturge-Weber-Syndrom) anzuführen, weiters ausgedehnte prä- und postnatale vaskuläre Läsionen, das Hemikonvulsions-Hemiplegie-Epilepsiesyndrom sowie die Rasmussen-Enzephalitis.
3. Epilepsien, bei denen lediglich eine Diskonnektionsoperation sinnvoll ist: Hier sind Epilepsien mit häufigen Sturzanfällen z. B. im Rahmen eines Lennox-Gastaut-Syndroms sowie das Landau-Kleffner-Syndrom zu erwähnen.

Präoperative Epilepsiediagnostik

Konzeptionelle Überlegungen

Das Ziel eines epilepsiechirurgischen Eingriffs besteht einerseits in der Entfernung des epileptogenen Gewebes und damit der Beseitigung der Anfallsursache. Zum anderen dürfen durch die Operation keine neurologischen oder neuropsychologischen Defizite verursacht werden. Deshalb müssen im Rahmen der präoperativen Epilepsiediagnostik einerseits die Lokalisation und Ausdehnung der durch den epileptogenen Prozess bedingten strukturellen und funktionellen Veränderungen genau bestimmt werden, andererseits müssen auch so genannte essenzielle Hirnregionen (Zentren für Motorik, Sprache und Gedächtnis) exakt lokalisiert werden (Abb. 3). In diesem Zusammenhang wurden die folgenden Begriffe geprägt [36, 37]:

- **Irritative Zone:** Bezeichnet diejenigen Kortexareale, von denen interiktale epileptiforme Entladungen abgeleitet werden können.
- **Anfallsursprungszone:** Hirnregion, von der die Anfälle ihren Ausgang nehmen bzw. in der die iktalen epileptiformen Entladungen beginnen.
- **Iktal symptomatogene Zone:** Hirnregion, in der die ersten, klinisch manifesten Anfallssymptome erzeugt werden (kann mit der Anfallsursprungszone identisch sein oder aber erst durch Propagation erfasst werden und in diesem Fall von der Anfallsursprungszone entfernt liegen).
- **Funktionelle Defizitzone:** Hirnregion, in der nicht-epileptische Funktionsstörungen bestehen, wie sie in der klinisch-neurologischen Untersuchung, der neuropsychologischen Testung, im interiktalen EEG (Verlangsamungen), in der interiktalen PET und in der interiktalen SPECT erfasst werden können.
- **Epileptogene Läsion:** Strukturelle Läsion, die ursächlich für die Anfälle verantwortlich ist – definiert mittels Magnetresonanztomographie bzw. Histologie.
- **Epileptogene Zone:** Hirnregion, deren Entfernung notwendig und hinreichend ist, um Anfallsfreiheit zu erzielen.

Eine verlässliche Definition der epileptogenen Zone beruht dabei auf konvergierenden Befunden unterschiedlicher Untersuchungsmodalitäten. Man kann dabei zwischen einer

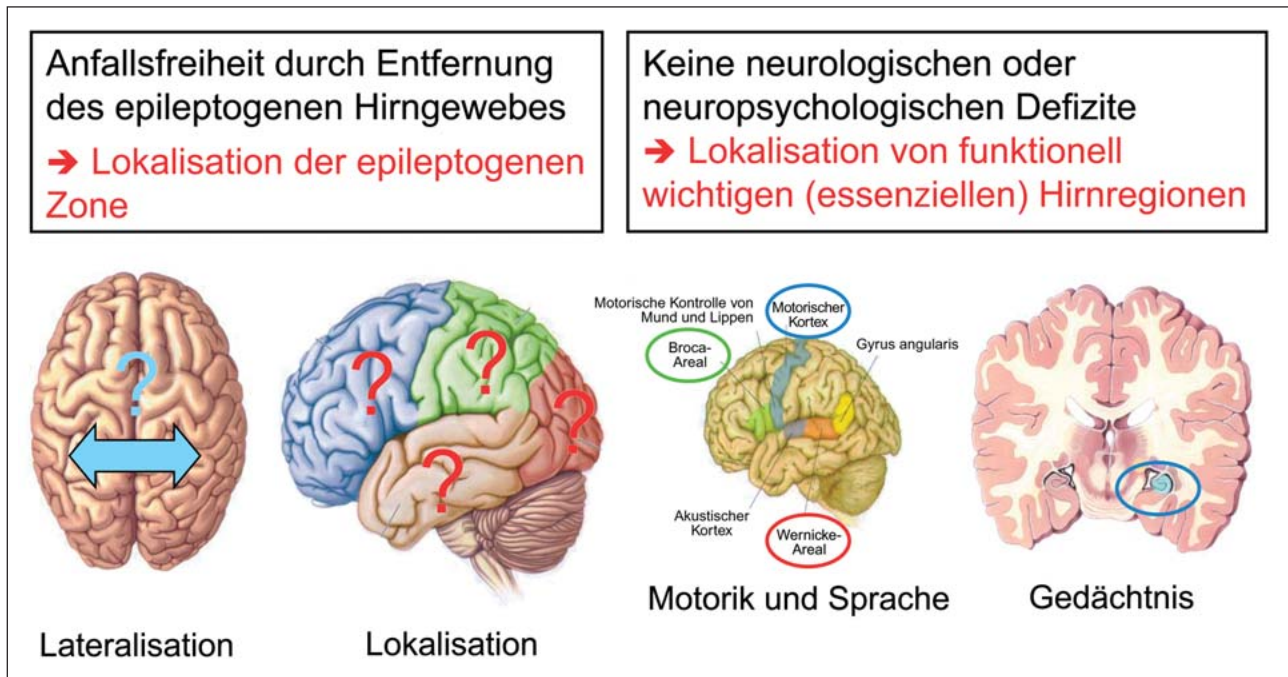


Abbildung 3: Zielsetzungen der präoperativen Epilepsiediagnostik

Tabelle 2: Abklärungsschritte in der präoperativen Epilepsiediagnostik**Nicht-invasive Abklärung (Phase I)****Obligate Methoden**

- Prolongiertes Video-EEG-Monitoring
- Hochauflösende Magnetresonanztomographie
- Neuropsychologische Testung

Fakultative Methoden

- Interiktale PET
- Interiktale SPECT
- Iktale SPECT
- Funktionelle Magnetresonanztomographie
- Magnetresonanztomographie-Spektroskopie
- Magnetoenzephalographie
- Wada-Test

Invasive Abklärung (Phase II)

- Epidurale Peg-Elektroden
- Foramen ovale-Elektroden
- Stereotaktisch implantierte Tiefenelektroden
- Subdurale Streifen- und Plattenelektroden

nicht-invasiven (Phase I) und einer invasiven Abklärungsphase (Phase II) unterscheiden (Tab. 2) [4, 38].

Nicht-invasive Abklärung (Phase I)

Bei der nicht-invasiven Abklärung lassen sich obligate und fakultative Methoden unterscheiden. Zu den obligaten Methoden, die bei jedem Patienten durchgeführt werden müssen, zählen das prolongierte Video-EEG-Monitoring, die hochauflösende Magnetresonanztomographie und die neuropsychologische Testung. Die fakultativen Methoden (SPECT, PET, fMRT, MR-Spektroskopie, Magnetoenzephalographie, Wada-Test) werden nur dann eingesetzt, wenn sich bei den obligaten Methoden inkongruente oder widersprüchliche Befunde ergeben.

Prolongiertes Video-EEG-Monitoring

Die Dokumentation der klinischen Anfallssymptomatologie sowie der interiktalen und iktalen EEG-Veränderungen im Oberflächen-EEG mittels prolongiertem Video-EEG-Monitoring bildet das Kernstück der präoperativen Diagnostik. Die Video-EEG-Überwachung erfolgt kontinuierlich über 24 Stunden pro Tag durchschnittlich über 5–10 Tage. Das interiktale EEG wird sowohl hinsichtlich unspezifischer Veränderungen (regionale Verlangsamungen) als auch bezüglich epileptiformer Veränderungen (interiktale Spitzen) beurteilt, wobei ein ausreichendes Sampling über die verschiedenen Stadien des Schlaf-Wach-Zyklus erforderlich ist. Es müssen immer mehrere Anfälle abgeleitet werden, um sicherzustellen, dass der Patient lediglich an einem Anfallstyp leidet. Die Antiepileptika werden deshalb je nach Bedarf reduziert oder ganz abgesetzt. Aus der klinischen Anfallssymptomatologie können – insbesondere bei entsprechender iktaler und post-iktaler Testung – bereits wertvolle lokalisatorische und lateralisierende Informationen erhalten werden. Die im Video aufgezeichnete klinische Anfallssymptomatologie wird anschließend mit den exakt zeitsynchronisierten iktalen EEG-Veränderungen korreliert [39–43].

Strukturelle Bildgebung

Die strukturelle Abklärung erfolgt mittels hochauflösender Magnetresonanztomographie. Verbesserungen der Untersuchungstechnik (enge koronale Schichtführung orthogonal zur Längsachse des Hippokampus, Inversion-Recovery-Sequenzen zur Beurteilung der Binnenstruktur der Hippokampusformation, Verwendung von Oberflächenspulen bei der Untersuchung von neokortikalen Strukturen) und der Bildanalyse (Volumetrie des Hippokampus, dreidimensionale Bildrekonstruktion, kurvilineare Rekonstruktion, Voxel-Based Morphometry) haben dabei zu einem entscheidenden Durchbruch in der präoperativen Epilepsiediagnostik geführt, wobei anzumerken ist, dass bei vielen Patienten mit einem

unauffälligen Befund aus einer routinemäßig durchgeführten Magnetresonanztomographie nunmehr bei entsprechend gezielter Untersuchung strukturelle Veränderungen nachgewiesen werden können, was wiederum die Strategie der präoperativen Diagnostik und operativen Therapie ganz entscheidend beeinflusst [44–50]. Von der „Commission on Neuroimaging“ der Internationalen Liga gegen Epilepsie [51] und von der Österreichischen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie [52] wurden Richtlinien für ein standardisiertes MRT-Protokoll bei Epilepsiepatienten publiziert.

Neuropsychologische Verfahren

Bei allen Patienten erfolgt eine ausführliche neuropsychologische Testung zur Erstellung eines präoperativen neuropsychologischen Profils, aus dem ebenfalls Rückschlüsse auf die funktionelle Defizitzone erhalten werden können. Zudem können prognostische Aussagen über allfällige, durch die Operation zu erwartende neuropsychologische Beeinträchtigungen getroffen werden [53–58]. Eine Übersicht und Richtlinien betreffend die neuropsychologische Untersuchung im Rahmen der präoperativen Epilepsiediagnostik wurden kürzlich von der Arbeitsgruppe Neuropsychologie der Österreichischen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie publiziert [59]. Mittels Wada-Test (selektive Injektion von Natrium-Amytal in die Arteria carotis interna) können bei speziellen Fragestellungen Sprache und Gedächtnis lateralisiert werden [60].

PET und SPECT

Das mit einer fokalen Epilepsie assoziierte funktionelle Defizit kann durch Messung des regionalen Glukosestoffwechsels in der interiktalen Positronenmissions-Tomographie ([18F]FDG-PET) und des regionalen zerebralen Blutflusses in der interiktalen Single-Photon-Emission-Computer-Tomographie (99mTc-Hexamethyl-propyleneamine-[99mTc-HMPAO-] SPECT und 99mTc-ethyl cysteinate dimer-[99mTc-ECD-] SPECT) erfasst werden. Im Allgemeinen sind die Veränderungen in PET und SPECT räumlich ausgedehnter als die in der strukturellen Bildgebung fassbaren strukturellen Veränderungen und die durch interiktale und iktale EEG-Veränderungen definierten elektrophysiologischen Veränderungen. Die Sensitivität der PET beträgt 60–90 % bei den Temporallappenepilepsien, wobei bei Patienten mit unauffälligem MRT die Sensitivität eher bei 60 % liegt, während bei Patienten mit Hippokampusatrophie eine Sensitivität von nahezu 100 % erreicht werden kann. Bei extratemporaler Epilepsie liegt die Sensitivität lediglich bei 50 % [61–64].

Die Sensitivität der interiktalen SPECT liegt mit 40–50 % bei der Temporallappenepilepsie deutlich niedriger als die der PET, was einerseits in der besseren räumlichen Auflösung der PET und andererseits in den unterschiedlichen erfassten Parametern der beiden Untersuchungsmodalitäten (PET: regionaler Glukosemetabolismus; SPECT: regionaler zerebraler Blutfluss) begründet ist [62, 64–69].

Die SPECT ermöglicht – im Gegensatz zur PET – aufgrund der speziellen Tracerkinetik die Untersuchung des regionalen zerebralen Blutflusses während eines Anfalls, wobei es im Bereich der Anfallsursprungszone zu einer signifikanten Zu-

nahme des regionalen zerebralen Blutflusses kommt – iktale SPECT [65, 68–70]. Die Indikation für die iktale SPECT besteht vorwiegend in der Lokalisationsdiagnostik bei extratemporalen, nicht-läsionellen Epilepsien, wobei Sensitivität und Spezifität durch Koregistrierung von iktaler SPECT mit interiktaler SPECT und MRT signifikant erhöht werden können – „Subtraction Ictal SPECT Co-registered to MRI“ = SISCOM [69, 71–75]. Da der Tracer unmittelbar zu Beginn des Anfalls appliziert werden muss, ist die Durchführung von iktalen SPECT-Untersuchungen mit einem erheblichen personellen und organisatorischen Aufwand verbunden.

Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

Die fMRT erlaubt die Visualisierung des mit einer fokalen Epilepsie assoziierten funktionellen Defizits. Zudem können auch die daraus resultierenden Plastizitätsvorgänge nicht-invasiv untersucht werden [76, 77]. Hier sind insbesondere die Sprach- und die Gedächtnis-fMRT zu erwähnen. Die Sprachlateralisation mittels fMRT zeigt eine exzellente Übereinstimmung mit dem Wada-Test [78–83]. Die Übereinstimmung ist bei linkshemisphärischer Sprachrepräsentation mit 91–100 % am höchsten, jedoch deutlich niedriger bei rechtshemisphärischer (67–100 %) oder bilateraler Sprachrepräsentation (50–75 %) [79–81]. Zudem war die Übereinstimmung bei linksseitiger Temporallappenepilepsie mit 95 % besser als bei linksseitiger extratemporaler Epilepsie mit 75 % [82]. Die fMRT konnte postoperative Benennstörungen nach einer linksseitigen Temporallappenresektion mit einer Sensitivität von 100 % und einer Spezifität von 73 % vorhersagen [84]. Die fMRT kann auch zur interhemisphärischen Sprachlokalisation bei Eingriffen im Bereich sprachrelevanter Hirnareale verwendet werden, wobei sich eine Sensitivität von 100 % bei einer Spezifität von 60 % zeigte. Derzeit kann die Sprach-fMRT zwar zur Operationsplanung verwendet werden, kann aber die direkte kortikale Stimulation für die Lokalisation von sprachrelevantem Kortex (noch) nicht ersetzen [85].

Mittels Gedächtnis-fMRT kann bei Patienten mit Temporallappenepilepsien eine verminderte Aktivierung mesialer temporaler Strukturen ipsilateral zum epileptischen Fokus nachgewiesen werden [86–89], wobei sich gute Übereinstimmungen mit den Ergebnissen der neuropsychologischen Testung [88] und des Wada-Tests [87, 89, 90] zeigten. Zudem ermöglicht die Gedächtnis-fMRT auch prognostische Aussagen über postoperative Gedächtniseinbußen [90, 91], insbesondere über Einbußen des verbalen Gedächtnisses bei Eingriffen am sprachdominanten Temporallappen [92].

Weitere Verfahren

Hier sind die Magnetresonanztomographie [93–96] und die Magnetoenzephalographie [97] zu erwähnen, wobei der klinische Stellenwert dieser Methoden derzeit noch nicht endgültig etabliert ist.

Invasive Abklärung (Phase II)

Falls die nicht-invasiven Untersuchungen der Phase I inkonklusive oder widersprüchliche Befunde ergeben, müssen in einer Phase II invasive Methoden mit intrakraniellen Elektroden zur Anwendung gebracht werden. Hier können epidurale Peg-Elektroden, Foramen ovale-Elektroden, stereotaktisch

implantierte Tiefenelektroden und subdurale Streifen- oder Plattenelektroden unterschieden werden, wobei nur die beiden letztgenannten Methoden breiten Einsatz erfahren.

Stereotaktisch implantierte Tiefenelektroden

Stereotaktisch implantierte Tiefenelektroden sind Elektroden, die intrazerebral platziert werden und die Ableitung von beliebigen, auch tief gelegenen Hirnstrukturen ermöglichen. Die Indikationen bestehen in der Lateralisation von Temporallappenanfällen, in der Differenzierung von mesiotemporalen und neokortikalen Anfällen sowie in der exakten Lokalisation bei extratemporalen Epilepsien. Die Vorteile liegen in der hohen Sensitivität (intrazerebrale Ableitung) und der Erfassung beliebiger Hirnstrukturen, die Nachteile in der hohen Invasivität und einem Sampling-Problem, da lediglich Aktivität in unmittelbarer Umgebung der Elektrodenkontakte abgeleitet werden kann. An möglichen Komplikationen können intrazerebrale Blutungen in 1–4 % auftreten, wobei eine chirurgische Entleerung lediglich in 0,3 % erforderlich ist [98–101].

Subdurale Streifen- und Plattenelektroden

Subdurale Streifenelektroden werden über Bohrlöcher und subdurale Plattenelektroden über eine Kraniotomie nach Eröffnung der Dura direkt auf die Hirnoberfläche platziert. Die Streifen bzw. Platten bestehen aus multiplen, in Kunststoff eingeschweißten Platin-Iridium-Elektrodenkontakten, wobei der Elektrodenabstand zwischen 5 und 10 mm liegt und Elektroden mit 4 bis zu 64 Kontakten zur Verfügung stehen. Die Elektroden ermöglichen einerseits die Erfassung epileptiformer Veränderungen von einem relativ ausgedehnten Anteil der Hirnoberfläche und somit die Bestimmung der Lokalisation und der räumlichen Ausdehnung der irritativen Zone sowie der Anfallsursprungszone. Zum anderen können die einzelnen Elektroden und damit die unmittelbar angrenzenden Hirnrindenareale selektiv elektrisch stimuliert und somit essenzielle Hirnregionen (Motorik, Sensorik, Sprache) exakt abgegrenzt werden (kortikale Stimulation). Die Indikation dieser Elektroden besteht in der Lateralisation von Temporallappenepilepsien (bilaterale Streifen), in der Differenzierung von mesialen und neokortikalen Temporallappenepilepsien und vor allem in der Abklärung von extratemporalen Epilepsien, insbesondere wenn die Anfallsursprungszone in der Nähe funktionell bedeutsamer Hirnareale liegt. Als Nachteil der Platten ist die Notwendigkeit der Kraniotomie zur Platzierung der Elektroden anzuführen. Mögliche seltene Komplikationen bestehen in Hirndruck, venösen Infarzierungen und intrakraniellen Infektionen, die mit einer Häufigkeit von 1–4 % vorkommen [102, 103].

Operative Verfahren

Die operative Therapie der Temporallappenepilepsie und hier insbesondere der mesialen Temporallappenepilepsie stellt quantitativ die größte Gruppe der epilepsiechirurgischen Eingriffe dar. Nachdem ursprünglich so genannte En-bloc-Resektionen des Temporallappens durchgeführt wurden, wurden in weiterer Folge – auch bedingt durch die Möglichkeiten der Mikroneurochirurgie – neue Operationsverfahren entwickelt, bei denen laterale temporale Strukturen geschont werden und sich die Resektion auf den Temporalpol und die mesialen

temporalen Strukturen (antero-mesiale Resektion) oder lediglich auf die mesialen Strukturen beschränkt (selektive Amygdala-Hippokampektomie) [104–106]. Die diesen Operationsstrategien zugrundeliegende Überlegung besteht darin, dass durch eine selektivere Operation etwaige neuropsychologische Defizite, insbesondere Gedächtniseinbußen, minimiert werden können [55].

Die Behandlung der extratemporalen Epilepsien und der neokortikalen Temporallappenepilepsien erfolgt mit kortikalen Resektionen, wobei sich die operative Strategie nach dem Vorhandensein einer strukturellen Läsion richtet. Für die postoperative Anfallskontrolle ist die vollständige Entfernung der strukturellen Läsion entscheidend. Die Frage, ob eine erweiterte, durch elektrophysiologische Parameter bestimmte Resektion bei der Behandlung von läsionellen Epilepsien bessere Resultate erbringt, wird kontrovers beurteilt [107]. Dies hängt sicherlich auch von der Art der Läsion ab, so repräsentiert die makroskopisch sichtbare Läsion bei fokalen kortikalen Dysplasien nur die Spitze des Eisbergs [108]. Bei nicht-läsionellen, so genannten MR-negativen Epilepsien orientiert sich die Resektion ausschließlich an elektrophysiologischen Parametern [109, 110].

Falls das epileptogene Gewebe in funktionell wichtigen Hirnarealen gelegen ist und somit eine fokale Resektion aufgrund der dadurch zu erwartenden neurologischen Ausfallserscheinungen nicht möglich ist, bietet sich als Alternative die durch Morrell eingeführte Technik der so genannten multiplen subpialen Transsektionen an [111]. Dabei werden mit einem eigens dafür entwickelten Dissektor die kurzen, horizontalen intrakortikalen Fasern in einem Abstand von 5 mm durchtrennt, während die vertikalen Strukturen und die Pia erhalten werden. Dadurch wird die horizontale Propagation epileptischer Aktivität verhindert, während die vorwiegend in vertikalen Zellverbänden organisierte Funktion erhalten bleibt.

Bei ausgedehnten Pathologien (Hemimegalenzephalien und andere diffuse kortikale Dysplasien, Sturge-Weber-Syndrom, große porenzephalische Zysten, Rasmussen-Enzephalitis), die oft schwer behandelbare Epilepsien im frühen Kindesalter mit katastrophalem Verlauf verursachen, besteht die operative Strategie in großen, multilobären Resektionen oder Hemisphärektomien. Bei der so genannten funktionellen Hemisphärektomie werden die Zentralregion und der Temporallappen entfernt und eine Kallosotomie durchgeführt, während der restliche diskonnektierte Frontal- und Parietookzipitalappen in situ belassen wird. Durch diese Operationstechnik kann die gefürchtete Spätkomplikation einer oberflächlichen zerebralen Hämosiderose verhindert werden [112]. Bei entsprechend früher Intervention profitieren die zumeist schwerst behinderten Kinder oft dramatisch sowohl hinsichtlich Anfallskontrolle als auch bezüglich ihrer psychomotorischen Entwicklung, wobei auch eine allfällige Hemisymptomatik meistens eine gute Rückbildungstendenz zeigt [113, 114].

Als palliativer Eingriff ist schließlich die Korpus-Kallosotomie zu erwähnen, deren Indikation in der Behandlung von Sturzanfällen bei sekundär generalisierten Epilepsien im Rahmen eines Lennox-Gastaut-Syndroms besteht. Dabei werden

Tabelle 3: Klassifikation der postoperativen Anfallskontrolle gemäß der „Engel-Klassifikation“ Mod. nach [116].**Klasse I: Frei von behindernden Anfällen**

- IA komplett anfallsfrei
- IB ausschließlich nicht-behindernde, einfach fokale Anfälle
- IC einige behindernde postoperative Anfälle, jedoch in den vergangenen 2 Jahren keine behindernden Anfälle
- ID ausschließlich generalisierte Anfälle bei Absetzen der anti-epileptischen Therapie

Klasse II: Seltene behindernde Anfälle („nahezu anfallsfrei“)

- IIA anfänglich anfallsfrei, aber nunmehr seltene Anfälle
- IIB seltene behindernde Anfälle
- IIC mehr als seltene behindernde Anfälle postoperativ, jedoch in den vergangenen 2 Jahren seltene Anfälle
- IID ausschließlich nächtliche Anfälle

Klasse III: Lohnenswerte Verbesserung

- IIIA lohnenswerte Anfallsreduktion
- IIIB längere anfallsfreie Intervalle für mehr als die Hälfte der mindestens 2-jährigen Follow-up-Periode

Klasse IV: Keine lohnenswerte Verbesserung

- IVA signifikante Anfallsreduktion
- IVB keine wesentliche Änderung
- IVC Verschlechterung der Anfälle

Tabelle 4: Klassifikation der postoperativen Anfallskontrolle gemäß dem Vorschlag der ILAE („Wieser-Klassifikation“). Mod. nach [117].

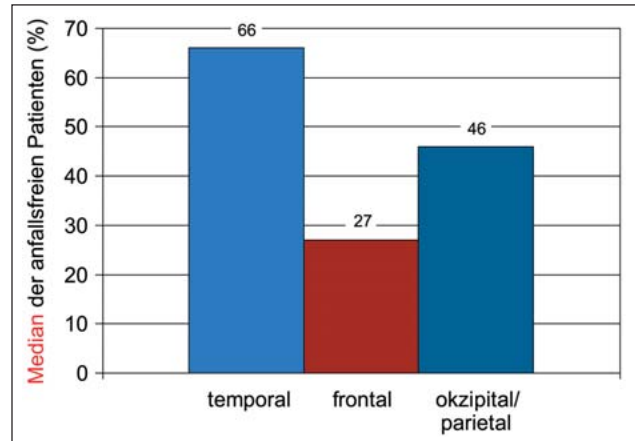
Outcome-Klassifikation	Definition
1a	Seit Operation anhaltend völlig anfallsfrei, keine Auren
1	Völlig anfallsfrei, keine Auren
2	Lediglich isolierte Auren, jedoch keine Anfälle
3	1–3 Anfallstage pro Jahr, ± Auren
4	Mindestens 4 Anfallstage pro Jahr, bis zu mehr als 50%ige Anfallsreduktion im Vergleich zu präoperativ, ± Auren
5	Weniger als 50%ige Anfallsreduktion, bis zu 100%ige Anfallszunahme im Vergleich zu präoperativ, ± Auren
6	Mehr als 100%ige Anfallszunahme im Vergleich zu präoperativ, ± Auren

Ein „Anfallstag“ ist ein Tag mit einem oder mehreren Anfällen. Die präoperative Anfallsfrequenz errechnet sich aus Zahl der Anfallstage in den vergangenen 12 Monaten vor der Operation, die postoperative Anfallsfrequenz errechnet sich aus Zahl der Anfallstage in den vergangenen 12 Monaten vor der Evaluation.

die vorderen $\frac{2}{3}$ des Balkens durchtrennt und so die interhemisphärische Propagation epileptischer Aktivität zwischen homotopischen Arealen beider Frontal- bzw. Parietallappen verhindert [115].

Postoperative Anfallskontrolle

Die Beurteilung der postoperativen Anfallskontrolle erfolgt mithilfe von Klassifikations- bzw. Scoring-Systemen, um eine entsprechende Qualitätskontrolle zu gewährleisten. Das gebräuchlichste Klassifikationssystem ist dabei die so genannte Engel-Klassifikation (Tab. 3) [116], wobei von der Internationalen Liga gegen Epilepsie ein neues Klassifika-

**Abbildung 4:** Anfallskontrolle im Langzeitverlauf (≥ 5 Jahre). Erstellt nach Daten aus [124].

tionssystem vorgeschlagen wurde, das den Gegebenheiten in der klinischen Praxis besser gerecht werden sollte (Tab. 4) [117].

Bei der Beurteilung der postoperativen Anfallskontrolle sind die folgenden methodischen Probleme zu beachten:

1. Definition der Anfallsfreiheit: Nur wenige Studien dokumentieren die Anzahl der Patienten mit kompletter und dauernder Anfallskontrolle seit der Operation (Wieser IA). Zumeist wird die Anfallskontrolle lediglich im letzten Jahr des Beobachtungszeitraums angegeben. Zudem wird nicht explizit zwischen kompletter Anfallsfreiheit und Freiheit von behindernden Anfällen bei persistierenden Auren unterschieden. Auch die unterschiedlichen Outcome-Klassifikationen (Engel, Wieser, andere) sind zu berücksichtigen.
2. Ferner ist zu beachten, dass sich die Anfallsituation auch postoperativ über die Zeit ändern kann. Dabei kann es einerseits zum Wiederauftreten von Anfällen bei zunächst bestehender Anfallsfreiheit kommen (Anfallsrezidiv), andererseits können die Anfälle im zeitlichen Verlauf auch remittieren, nachdem zunächst postoperativ Anfälle bestanden haben (so genanntes „Running-Down“-Phänomen) [118–120]. Die Häufigkeit von Rezidiven wird dabei mit 15–37 % angegeben [118, 121, 122], die Häufigkeit eines „Running-Down“-Phänomens mit 5–30 % [118, 123].
3. Bei den Outcome-Studien handelt es sich meist um retrospektive Studien, es gibt selten konservative Vergleichsgruppen bzw. quantitative Informationen über die präoperative Anfallsfrequenz [124].

Die langfristige Anfallskontrolle nach resektiven epilepsiechirurgischen Eingriffen wurde in einer rezenten Metaanalyse untersucht, in die 83 Studien eingeschlossen wurden [124]. Der mediane Anteil der langfristig anfallsfreien Patienten (Beobachtungszeitraum ≥ 5 Jahre) war 66 % nach Temporalappenresektionen, 46 % nach okzipitalen und parietalen Resektionen, und 27 % nach frontalen Resektionen (Abb. 4). Während die langfristige Anfallskontrolle nach Temporalappenresektionen somit dem kurzfristigen Outcome nach einem Jahr entspricht, ist die langfristige Anfallskontrolle nach frontalen Resektionen wesentlich schlechter als die kurzfristige Anfallskontrolle nach einem Jahr [16, 116]. Zu beachten ist ferner, dass der Anteil der komplett und dauerhaft

anfallsfreien Patienten im Langzeitverlauf < 40 % liegt [125]. Deshalb ist die Outcome-Klassifikation nach Wieser [117] vorzuziehen, weil nur hier diese Unterschiede transparent dargestellt werden.

Die besten Ergebnisse können bei Patienten mit mesialer Temporallappenepilepsie (hier insbesondere bei kongruenten Befunden aus Magnetresonanztomographie und interiktalem EEG) und bei Patienten mit läsionellen Temporallappenepilepsien (gliale Tumoren, Gefäßmalformationen) erzielt werden, bei nicht-läsionellen neokortikalen Temporallappenepilepsien ist der Outcome schlechter [123, 126–128]. Bei den extratemporalen Epilepsien wird der Outcome entscheidend durch das Vorhandensein bzw. Fehlen einer Läsion sowie durch die Art der Läsion beeinflusst [129–131]. Im Kindesalter (inkl. Operationen innerhalb der ersten 3 Lebensjahre) lassen sich vergleichbare Ergebnisse wie im Erwachsenenalter erzielen [132–135].

Psychosozialer Outcome

Neben der Anfallsfreiheit ist natürlich auch die berufliche und soziale Reintegration von entscheidender Bedeutung in der operativen Epilepsiebehandlung [136, 137]. Die wesentlichen Prädiktoren für den psychosozialen Outcome sind dabei die postoperative Anfallskontrolle und der präoperative psychosoziale Status [138–141]. Der präoperative psychosoziale Status wiederum wird maßgeblich durch das Alter zu Krankheitsbeginn und die Dauer der Epilepsieerkrankung beeinflusst, da langjährige therapieresistente Anfälle naturgemäß einen negativen Effekt auf Ausbildung, berufliche Möglichkeiten und Sozialleben besitzen, was die Sinnhaftigkeit einer frühzeitigen Intervention unterstreicht [137, 139, 142].

Komplikationen

Operative Komplikationen sind äußerst selten, die perioperative Mortalität liegt < 0,5 % bei Resektionen im Bereich des Temporallappens und beträgt 0,8 % bei extratemporalen Resektionen und 2 % bei Hemisphärektomien. Unerwartete postoperative neurologische Defizite, wie Paresen oder Hirnnervenausfälle, sind bei weniger als 5 % der Patienten zu beobachten und bilden sich zumeist innerhalb von wenigen Wochen oder Monaten vollständig zurück. Temporale Resektionen (En-bloc-Resektionen, anteromesiale Resektionen und selektive Amygdala-Hippokampektomien) können zu oberen Quadrantenanopsien führen [143–145].

■ Vagus-Nerv-Stimulation (VNS)

Technische Grundlagen

Die Stimulationseinheit wird ähnlich einem Herzschrittmacher unterhalb der linken Clavicula implantiert. Die neuesten verfügbaren Stimulationseinheiten wiegen 25 g und haben eine Abmessung von 7 mm Tiefe und 52 mm im Durchmesser. Zwei bipolare Stimulationselektroden werden nach entsprechender Präparation um den linken Nervus vagus am Hals distal zum Abgang des Nervus laryngeus recurrens platziert. Die Operation kann in Lokalanästhesie oder Allgemeinnarkose durchgeführt werden und dauert 1–2 Stunden. Nach der Implantation erfolgt zunächst eine Stimulation mit einer In-

tensität von 0,25 mA, wobei in den nachfolgenden Wochen eine schrittweise Steigerung auf eine Stimulationsintensität von zunächst 1,25–2,00 mA erfolgt. Die maximale Stimulationsintensität beträgt 3,5 mA. Die am häufigsten verwendeten Stimulationsparameter bestehen in einer Stimulationsfrequenz von 20–30 Hz, einer Impulsbreite von 250–500 µs, einer Stimulations-Anzeit von 30 sek. und einer Stimulations-Auszeit von 3–5 Minuten. Bei mangelnder Effektivität kann auch der so genannte „Rapid-cycle“-Modus zur Anwendung kommen, bei dem die Stimulation für 7 Sekunden alle 30 Sekunden erfolgt. Allerdings fehlt die Evidenz, dass dieser Stimulationsmodus tatsächlich zu einer verbesserten Anfallskontrolle führt. Zudem wird die Lebenszeit der Batterie verkürzt. Der Patient selbst kann bei Verspüren einer Aura durch Auflegen eines Magneten über den Vagus-Nerv-Stimulator zusätzlich zur programmierten Einstellung bei Bedarf eine Stimulation auslösen und so eventuell einen Anfall verhindern. Auch betreuende Personen können den Magneten mit Erfolg einsetzen. Die derzeit verfügbaren Geräte verfügen über eine maximale Batterielebenszeit von 11 Jahren, dann muss ein Batterietausch erfolgen [7–9, 12].

Anatomische Grundlagen und Wirkmechanismus

Der Nervus vagus besteht zu 80 % aus afferenten Fasern, die aus den Lungen, dem Herzen, der Aorta, dem Gastrointestinaltrakt und den Chemorezeptoren des Aortenbogens zum Nucleus tractus solitarius projizieren. Die übrigen 20 % efferenten Fasern vermitteln einerseits die parasympathische Innervation der Lungen, des Herzens und des Gastrointestinaltrakts, andererseits erfolgt die motorische Innervation der willkürlichen Larynx- und Pharynxmuskulatur. Während der rechte Nervus vagus den Sinusknoten innerviert, versorgt der linke Nervus vagus den AV-Knoten. Da die Stimulation des rechten Nervus vagus zu einer ausgeprägteren Bradykardie führt als die Stimulation des linken Nervus vagus, erfolgt die VNS-Implantation ausschließlich auf der linken Seite [8, 9].

Die VNS erfasst selektiv die afferenten myelinisierten A- und B-Fasern (niedrige Reizschwelle; „VNS-sensibel“), während die dünneren, unmyelinisierten C-Fasern eine bis zu 100-fach höhere Erregungsschwelle besitzen („VNS-unsensibel“) und demgemäß am antikonvulsiven Effekt der VNS nicht beteiligt sind. Aus dem Nucleus tractus solitarius erfolgen Projektionen in den Hypothalamus, die dorsalen Raphé-Kerne, den Nucleus ambiguus, den dorsalen motorischen Vagus Kern, das Corpus amygdaloideum und den Thalamus und von dort in den Inselkortex [7–9].

Während der genaue Wirkmechanismus der VNS nach wie vor unbekannt ist, konnten in PET-, SPECT- und fMRT-Studien Aktivierungen unterschiedlicher Hirnregionen (Insel, posteriorer temporaler und frontotemporaler Kortex) während der Vagus-Stimulation nachgewiesen werden, wobei sich eine konsistente Aktivierung des Thalamus erkennen ließ, die auch mit der Anfallskontrolle korrelierte [146–152]. Die Aktivierung von thalamokortikalen Relay-Neuronen beeinflusst wiederum die kortikale Exzitabilität. Der antikonvulsive Effekt der VNS könnte somit durch eine Aktivierung von neuronalen Netzwerken im Thalamus und in limbischen Strukturen er-

klärt werden, wobei zudem dem Neurotransmitter Norepinephrin eine entscheidende Bedeutung zugeschrieben wird [7, 8, 153].

Wirksamkeit

Randomisierte kontrollierte Studien

Die Wirksamkeit der VNS konnte in 2 randomisierten klinischen Studien bei Patienten mit therapieresistenten fokalen Epilepsien im Alter von > 12 Jahren nachgewiesen werden. Da aufgrund der Implantation des VNS kein doppelblindes Design möglich war, wurde eine therapeutische „High-stimulation“-Gruppe (Stimulationsintensität 0,25–3,50 mA, Stimulations-Anzeit 30 sec., Stimulations-Auszeit 3–5 Minuten, Stimulationsfrequenz 30 Hz, Impulsbreite 500 µs) mit einer aktiven Placebo-„Low-stimulation“-Gruppe (Stimulationsintensität 0,25–3,50 mA, Stimulations-Anzeit 30 sec., Stimulations-Auszeit 180 min., Stimulationsfrequenz 1 Hz, Impulsbreite 130 µs) verglichen, wobei sich eine signifikante Überlegenheit der „High-stimulation“-Gruppe zeigte: Die mittlere Reduktion der Anfallsfrequenz betrug 25–30 % für die „High-stimulation“-Gruppe und 6–15 % für die „Low-stimulation“-Gruppe; die Anzahl der Responder (> 50 % Anfallsreduktion) war in der „High-stimulation“-Gruppe 30–40 %, in der „Low-stimulation“-Gruppe 15–20 % [154, 155].

Langzeiteffekte

Der Langzeiteffekt der VNS wurde in offenen Langzeitstudien untersucht, wobei die Wirksamkeit über die ersten 2 Jahre nach Implantation kontinuierlich zunahm, um dann im 3. Jahr ein Plateau zu erreichen – die Responderraten (Anfallsreduktion $\geq$ 50 %) betrugen demgemäß nach 3 Monaten 23 %, nach einem Jahr 37 %, nach 2 und 3 Jahren je 43 %. Die Pathophysiologie dieses Phänomens wurde durch einen kumulativen Effekt der Stimulation erklärt, ist aber letztlich unklar [156, 157].

Kinder

Bei Kindern im Alter von < 12 Jahren mit unterschiedlichen Epilepsiesyndromen zeigte die VNS in zahlreichen, allerdings zumeist offenen, unkontrollierten Studien eine zumindest gleiche Effektivität wie im Erwachsenenalter (Responderraten um 40 %), wobei die durchwegs positiven Effekte auf Komorbiditäten (Verhaltensstörungen, Enzephalopathien etc.) besonders hervorzuheben sind [158–160].

Spezielle Epilepsiesyndrome

Auch bei speziellen Epilepsiesyndromen (tuberöse Hirnsklerose, Hamartome, infantile Spasmen, progressive Myoklonusepilepsien vom Unverricht-Lundborg-Typ, Status epilepticus) zeigte sich eine gute Wirksamkeit der VNS. Hervorzuheben ist die Wirksamkeit beim Lennox-Gastaut-Syndrom, wo eine mediane Anfallsreduktion von 42 % nach einem Monat und von je 58 % nach 3 bzw. 6 Monaten beobachtet werden konnte. Mehr als ein Drittel der Patienten hatte eine mehr als 75%ige Anfallsreduktion. Am eindrucksvollsten waren die Effekte für die tonischen Anfälle (mediane Anfallsreduktion: 88 %) und für die atypischen Absenzen (mediane Anfallsreduktion: 81 %), während bei den fokal-komplexen Anfällen ein deutlich geringerer Effekt zu beobachten war. Eine mehr als 50%ige Anfallsreduktion konnte nach 6 Mona-

ten bei 58 % der Patienten erreicht werden. Bei den Sturzanfällen war eine Reduktion von 55 % nach 3 Monaten und von 88 % nach 6 Monaten zu beobachten [161]. In weiteren Studien konnten diese positiven Ergebnisse beim Lennox-Gastaut-Syndrom bestätigt werden, wobei die Responderraten zwischen 20 und 30 % lagen [159, 162–165]. Generell ist die VNS der Korpus-Kallostomie aufgrund der geringeren Invasivität, der Reversibilität, der geringeren Nebenwirkungen und dem Potenzial für eine Verhaltensverbesserung vorzuziehen [12].

Nebenwirkungen

Die VNS wird im Allgemeinen gut vertragen. Postoperative Infektionen treten bei 3–6 % der Patienten auf, wobei nur in Ausnahmefällen eine Entfernung des Generators oder der Stimulationselektroden erforderlich ist. Weitere akute Nebenwirkungen nach der Implantation wie eine linksseitige Stimmbandlähmung, eine Mundastschwäche, ein Spasmus des Musculus sternocleidomastoideus und eine transiente Bradykardie oder Asystolie während der Elektrodentestung bei der Implantation sind – mit zunehmender Erfahrung – extrem seltene Komplikationen [166–168]. An chronischen Nebenwirkungen kommt es bei ca. 15–20 % der Patienten stimulusassoziiert zum Auftreten von Heiserkeit, Hustenreiz, Parästhesien, Atemnot, Muskelschmerzen und Kopfschmerzen, bei 50–60 % zu stimulusassoziierten Stimmänderungen [154, 169]. Diese Nebenwirkungen verbessern sich im zeitlichen Verlauf, zudem sprechen sie gut auf Änderungen der Stimulationsparameter an, insbesondere auf eine Verkürzung der Impulsbreite [170].

Die langfristige Verträglichkeit der VNS ist sehr gut, insbesondere bestehen keine kardialen Nebenwirkungen, keine Änderungen der Lungenfunktion oder der Laborparameter. Positiv hervorzuheben ist auch das Fehlen von kognitiven Nebenwirkungen [156, 157, 171].

Praktische Empfehlungen

Die VNS stellt die einzige zugelassene Neurostimulationsmethode zur Behandlung von Epilepsiepatienten dar. Die Indikation der VNS besteht in der Zusatzbehandlung von Patienten mit therapieresistenten Epilepsien, für die ein epilepsiechirurgischer Eingriff nicht infrage kommt oder keinen Erfolg erbrachte. Die VNS ist eine palliative Methode, Anfallsfreiheit wird nur selten erreicht. Die Responderraten (Anfallsreduktion > 50 %) liegen bei 30–40 %. Es besteht eine breite Wirksamkeit gegenüber allen Anfallstypen, zudem profitieren alle Altersgruppen von der Therapie. Die volle antiepileptische Wirksamkeit tritt nicht sofort nach der Implantation ein, sondern nimmt über die ersten 18–24 Monate kontinuierlich zu, um dann ein stabiles Plateau zu erreichen. Die VNS zeigt zudem einen positiven Effekt auf die Stimmung [172, 173], das Gedächtnis [174] und die Lebensqualität [175]. Langzeitstudien konnten einen anhaltenden Effekt und eine anhaltende Verträglichkeit dokumentieren [171].

Ein weiterer Vorteil der VNS ist die Unabhängigkeit von der Compliance der Patienten. Zudem können Patienten mit Auren durch Auflage des Magneten und Stimulationsaus-

lösung den Anfall unter Umständen unterbrechen, diesen Patienten wird somit eine gewisse Kontrolle über ihre sonst unkontrollierbare Erkrankung ermöglicht [9]. Auch MR-Untersuchungen können bei implantiertem Vagus-Nerv-Stimulator sicher durchgeführt werden [176].

■ Direkte Hirnstimulation

Bei der direkten Hirnstimulation kann einerseits eine direkte Stimulation der epileptogenen Zone und somit kortikaler Strukturen erfolgen, andererseits können auch tiefere Hirnstrukturen mit dem Ziel der Modifikation der Anfallsentstehung und/oder Ausbreitung stimuliert werden. Zudem kann die Stimulation entweder kontinuierlich oder responsiv, d. h. bei Auftreten eines elektrographischen Anfallsmusters im simultan mitregistrierten EEG erfolgen.

Stimulation des Zerebellums

Im Tierversuch ergeben sich bei zerebellärer Stimulation variable Effekte, die am ehesten auf unterschiedliche Stimulationsorte und Stimulusparameter zurückgeführt werden können [7]. Während sich in einigen offenen unkontrollierten Studien ein positiver Effekt der zerebellären Stimulation zeigte [177, 178], konnten diese positiven Ergebnisse in 2 kontrollierten Studien zunächst nicht reproduziert werden [179, 180]. In einer rezenten doppelblinden, randomisierten Pilotstudie an 5 Patienten mit motorischen Anfällen (insbesondere generalisierten tonisch-klonischen Anfällen) erbrachte hingegen die Stimulation des superomedialen zerebellären Kortex nach 6 Monaten eine durchschnittliche Anfallsreduktion von 41 % (Bereich: 14–75 %) [181]. Allerdings war bei 4 Patienten eine chirurgische Revision erforderlich (Elektrodeninfektion in einem Fall, Elektroden/Kabelverlagerung bei 3 Patienten).

Stimulation des Nucleus subthalamicus

Die zugrundeliegende Hypothese für die Stimulation des Nucleus subthalamicus besteht in der Annahme eines endogenen Kontrollsystems gegen Anfälle, der so genannten „antikongulsiven Zone im dorsalen Mittelhirn“ („dorsal midbrain anticonvulsant zone“ [DMAZ]) im Bereich der Colliculi superiores, die unter einem tonischen, inhibitorischen, GABAergen Einfluss der Substantia nigra pars reticularis (SNpr) steht. Die SNpr wiederum erhält einen tonischen exzitatorischen, glutamatergen Input vom Nucleus subthalamicus (STN). Eine STN-Stimulation würde somit über eine Hemmung der SNpr mit nachfolgender Aktivierung der DMAZ zu einem antikongulsiven Effekt führen [182]. Ein weiterer antikongulsiver Pathomechanismus der STN-Stimulation könnte in der Aktivierung inhibitorischer kortikaler Interneurone im Frontallappen durch antidrome Stimulation von kortiko-subthalamischen Fasern bestehen [182]. Im Tierexperiment war die STN-Stimulation wirksam für die Kontrolle von generalisierten [183–186] und fokalen [186] Anfällen. Beim Menschen wurden mehrere Studien mit kleinen Patientenzahlen durchgeführt, insgesamt konnte bei 6 von 13 Patienten eine mehr als 50%ige Anfallsreduktion erreicht werden, kein Patient wurde anfallsfrei [182, 187–191].

Stimulation des zentromedianen Thalamus

Der Nucleus centromedianus des Thalamus ist Teil des aufsteigenden retikulären aktivierenden Wecksystems. Die efferenten Verbindungen projizieren nicht zur Hirnrinde, sondern zum Nucleus caudatus, Putamen und Pallidum. Die Stimulation des Nucleus centromedianus kann Spike-Wave-Entladungen bei der Katze unterbrechen [192]. Zudem bewirkt eine Hochfrequenz-Stimulation des Nucleus centromedianus negative kortikale Gleichstrompotenziale (negativer DC-Shift) als Ausdruck der Depolarisation apikaler kortikaler Dendriten, was zu einer Hyperpolarisation (und damit Hemmung) tieferliegender Pyramidenzellen führt [193, 194].

Velasco et al. [195–197] berichteten über insgesamt 49 Patienten mit multifokalen und generalisierten Anfällen. Der Beobachtungszeitraum betrug 6 Monate bis 15 Jahre. Ein positiver Effekt wurde insbesondere für generalisierte tonisch-klonische Anfälle, tonische Anfälle und atypische Absencen beobachtet, während sich für fokale-komplexe Anfälle keine signifikante Wirksamkeit zeigte.

In einer placebokontrollierten Studie an 7 Patienten mit bilateralen oder multifokalen Anfällen konnte in einem Cross-Over-Design unter der Stimulus-On-Bedingung eine 30%ige und unter der Stimulus-Off-Bedingung lediglich eine 8%ige Reduktion der generalisierten tonisch-klonischen Anfälle beobachtet werden, wobei dieser Unterschied nicht signifikant war [198]. In der offenen Anschlussstudie konnte bei kontinuierlicher Stimulation bei 3 von 6 Patienten eine mehr als 50%ige Anfallsreduktion erreicht werden. Schließlich konnte in einer Langzeitbeobachtung an 2 Patienten über 2 bzw. 7 Jahre kein positiver Effekt einer Stimulation des Nucleus centromedianus nachgewiesen werden [199].

Stimulation des anterioren Thalamus

Der Nucleus anterior des Thalamus besitzt reziproke Verbindungen einerseits mit dem Corpus mamillare sowie andererseits mit dem Gyrus cinguli und ist so in das limbische System eingebunden. Er ist Teil des Papez-Kreises, der wie folgt verläuft: Hippokampus $\Rightarrow$ Fornix $\Rightarrow$ Corpus mamillare $\Rightarrow$ Tractus mamillothalamicus $\Rightarrow$ Nucleus anterior thalami $\Rightarrow$ Radiatio thalamocingularis $\Rightarrow$ Gyrus cinguli $\Rightarrow$ Zingulum $\Rightarrow$ entorhinaler Kortex $\Rightarrow$ Hippokampus. Der Nucleus anterior thalami zeigt eine signifikante Aktivierung bei generalisierten Anfällen beim Menschen und im Tierexperiment. Der antikongulsive Effekt der Stimulation des Nucleus anterior thalami beruht vermutlich auf einer Hemmung epileptischer Entladungen im limbischen System [200]. Die Krampfschwelle für Pentylentetrazol-induzierte Anfälle kann durch Injektion von Muscimol in den anterioren Thalamus [201], durch Hochfrequenz-Stimulation des anterioren Thalamus [202], durch Hochfrequenz-Stimulation der Corpora mamillaria [203] und schließlich durch Unterbrechung des Tractus mamillothalamicus [204] signifikant angehoben werden.

Die antikongulsive Wirksamkeit der Stimulation des Nucleus anterior thalami wurde in mehreren klinischen Studien untersucht, wobei in vielen Fällen eine signifikante und anhaltende Anfallsreduktion festgestellt werden konnte [199, 200, 205–207]. Allerdings zeigte sich ein positiver Effekt bereits nach

der Implantation, also vor Anschalten der Stimulationselektrode, was durch einen so genannten Mikrothalamotomie-Effekt bei Platzierung der Elektroden erklärt werden könnte [199, 205, 207]. Eine große kontrollierte Studie wird derzeit in den USA durchgeführt.

Hippokampale Stimulation

Velasco et al. [208, 209] führten bei 10 Patienten eine subakute Stimulation des Hippokampus über Tiefenelektroden oder subdurale Elektroden für die Dauer von 2–3 Wochen durch. Dabei wurden 7 Patienten anfallsfrei, die Anfallskontrolle korrelierte mit einer Stimulation des anterioren Pes hippocampi oder des anterioren Gyrus parahippocampalis. Bei 3 Patienten wurde daraufhin eine chronische Stimulation angeschlossen, ein Patient wurde anfallsfrei, die anderen beiden Patienten erfuhren eine Anfallsreduktion von 73 % bzw. 86 %.

Tellez-Zenteno et al. [210] behandelten 4 Patienten mit unilateraler, linksseitiger Temporallappenepilepsie, bei denen aufgrund eines hohen Risikos eines postoperativen Gedächtnisdefizits ein chirurgischer Eingriff kontraindiziert war, mittels chronischer hippokampaler Stimulation in einer doppelblinden, kontrollierten Cross-Over-Studie. Unter hippokampaler Stimulation kam es zwar zu einer Anfallsreduktion von 15 %, wobei dieser Effekt allerdings nicht signifikant war und ein Implantationseffekt nicht ausgeschlossen werden konnte. Dennoch profitierte eine Patientin, die über 4 Jahre behandelt wurde, auch langfristig von der Implantation.

Vonck et al. [211] führten eine unilaterale chronische hippokampale Stimulation bei 3 Patienten mit unilateraler Temporallappenepilepsie und normalem MRT durch. Nach einem mittleren Beobachtungszeitraum von 5 Monaten (Bereich 3–6 Monate) betrug die Anfallsreduktion 50, 87 bzw. 96 %, zudem konnten die Antiepileptika bei allen Patienten reduziert werden.

Aus derselben Arbeitsgruppe berichteten Boon et al. [212] über die Ergebnisse einer chronischen hippokampalen Stimulation bei 10 Patienten mit mesialer Temporallappenepilepsie. Nach einem mittleren Beobachtungszeitraum von 31 Monaten (Bereich: 12–52 Monate) war ein Patient anfallsfrei, ein Patient hatte eine Anfallsreduktion von > 90 %, 5 Patienten eine Anfallsreduktion von > 50 %, 2 Patienten eine Anfallsreduktion von 25–49 %, während ein Patient keine Änderung der Anfallsfrequenz hatte. Es bestanden keine Nebenwirkungen, bei einem Patienten trat eine asymptomatische intrazerebrale Blutung entlang der Trajektorie der Elektrode auf.

Responsive Hirnstimulation

Bei der responsiven Hirnstimulation werden elektrische Impulse beim Auftreten von elektrographischen Anfallsmustern appliziert. Lesser et al. [213] applizierten kurze biphasische Burst-Stimulationen, um so genannte Afterdischarges, d. h. elektrographische Anfallsmuster, die während kortikaler Stimulationen bei 17 Patienten mit chronisch implantierten Plattenelektroden ausgelöst wurden, zu unterbrechen. Die Dauer der Nachentladungen konnte dabei durch die Burst-Stimula-

tionen signifikant verkürzt werden. Diese Ergebnisse konnten auch von anderen Arbeitsgruppen mit einem externen Stimulator repliziert werden.

In einer Pilotstudie konnten spontane Anfälle mittels responsiver Hirnstimulation von stereotaktisch implantierten Tiefenelektroden oder subduralen Plattenelektroden unterbrochen werden [214]. Derzeit wird in den USA eine große Multicenter-Studie mit einem retroaurikulär implantierbaren responsiven Neurostimulator (RNS) durchgeführt. Der RNS analysiert das EEG des Patienten kontinuierlich und gibt bei Detektion eines elektrographischen Anfalls einen Stromimpuls ab. Die Detektions- und Stimulationsparameter können laufend adaptiert werden. Als erstes Ergebnis konnte bei 7 von 8 Patienten bei einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 9 Monaten eine 45%ige Anfallsreduktion erreicht werden [215].

Praktische Empfehlungen

Die tiefe Hirnstimulation ist grundsätzlich eine erfolgversprechende Methode für die Behandlung von medikamentös therapieresistenten Epilepsien. Derzeit sind allerdings noch viele Fragen offen: Welche Hirnareale sind die am besten geeigneten Zielstrukturen? Welche Anfallstypen und Epilepsiesyndrome sind für diese Therapie besonders geeignet bzw. besonders ungeeignet? Was sind die optimalen Stimulationsparameter? Was ist der Stellenwert der responsiven im Vergleich zur kontinuierlichen Hirnstimulation? Wie kann die Anfallserkennung verbessert werden? Besitzt die tiefe Hirnstimulation möglicherweise einen antiepileptogenen Effekt? Zusammenfassend befindet sich die tiefe Hirnstimulation somit noch in einem experimentellen Stadium und sollte deshalb in ihrer Anwendung auf spezialisierte Zentren beschränkt bleiben [11].

■ Schlussfolgerungen

Die Epilepsiechirurgie ist eine potenziell kurative Behandlungsmethode für Patienten mit therapieresistenten Epilepsien. Die Epilepsiechirurgie hat in den vergangenen Jahren durch eine bessere Patientenselektion und technische Fortschritte in der präoperativen Diagnostik und operativen Therapie einen entscheidenden Aufschwung erlebt. Trotz der Einführung neuer antiepileptika sind die Ergebnisse der Epilepsiechirurgie bei entsprechender Patientenselektion unvergleichlich besser: Anfallsfreiheit kann bei Patienten mit schwer behandelbaren Epilepsien mit den neuen Antiepileptika nur bei 2–5 % der Patienten erreicht werden, mit der Epilepsiechirurgie hingegen bei bis zu 70 %. Die Epilepsiechirurgie stellt demnach eine wertvolle Behandlungsmethode für Patienten mit therapieresistenten Epilepsien dar und sollte frühzeitig erwogen werden, um die psychosozialen und organischen Konsequenzen einer langjährigen Anfallserkrankung zu vermeiden. Nur so können die Patienten im Falle von postoperativer Anfallsfreiheit wieder voll sozial reintegriert werden.

Neurostimulationsverfahren wie die Vagus-Nerv-Stimulation und die direkte Hirnstimulation sind palliative Verfahren, die therapeutische Optionen für Patienten mit medikamentös the-

rapieresistenten Epilepsien eröffnen, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff nicht infrage kommen oder bei denen eine solche Operation nicht zum Erfolg geführt hat. Mit der VNS können Responderraten (Anfallsreduktion > 50 %) von 30–40 % erzielt werden. Es besteht eine breite Wirksamkeit gegenüber allen Anfallstypen in allen Altersgruppen. Die antiepileptische Wirksamkeit nimmt über die ersten 18–24 Monate kontinuierlich zu, um dann ein stabiles Plateau zu erreichen. Die VNS zeigt zudem einen positiven Effekt auf Stimmung, Gedächtnis und Lebensqualität.

Bei der direkten Hirnstimulation kann einerseits eine direkte Stimulation der epileptogenen Zone und somit kortikaler Strukturen erfolgen, andererseits können auch tiefe Hirnstrukturen mit dem Ziel der Modifikation der Anfallsentstehung und/oder Ausbreitung stimuliert werden. Zudem kann die Stimulation entweder kontinuierlich oder responsiv, d. h. bei Auftreten eines elektrographischen Anfallsmusters im simultan mitregistrierten EEG erfolgen. Derzeit befindet sich die tiefe Hirnstimulation allerdings noch in einem experimentellen Stadium und sollte nur in spezialisierten Zentren angewendet werden.

■ Relevanz für die Praxis

Zirka 35 % aller Epilepsiepatienten leiden an medikamentös therapieresistenten Anfällen. Für viele dieser Patienten stellt die Epilepsiechirurgie eine hoch effektive und sichere Behandlungsoption dar. Die Epilepsiechirurgie sollte bei Patienten mit therapieresistenten Epilepsien frühzeitig erwogen werden, d. h. innerhalb der ersten 5 Jahre nach Erkrankungsbeginn, um die psychosozialen und organischen Konsequenzen einer langjährigen Anfallserkrankung zu vermeiden. Leider erfolgt auch heute noch die Zuweisung an entsprechende Zentren zu spät oder gar nicht. Die Latenz zwischen Erkrankungsbeginn und Operation beträgt demgemäß durchschnittlich 20 Jahre. Für Patienten, bei denen ein epilepsiechirurgischer Eingriff nicht möglich ist oder nicht zum gewünschten Erfolg geführt hat, können Neurostimulationsverfahren als palliative Methoden angeboten werden. Hier ist vor allem die Vagus-Nerv-Stimulation zu nennen, bei der – neben Responderraten (Anfallsreduktion > 50 %) von 30–40 % – auch positive Effekte auf Stimmung, Gedächtnis und Lebensqualität beobachtet werden können.

Literatur:

- Hauser WA, Hesdorffer DC. Epilepsy: frequency, causes and consequences. Demos Press, New York, 1990.
- Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342: 314–9.
- Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001; 345: 311–8.
- Engel J Jr. Surgical treatment of the epilepsies. 2nd ed. Raven Press, New York, 1993.
- Heinemann U, Rating D, Thorbecke R, Wolf P. Epilepsie-Bericht '98. Verlag einfälle, Berlin, 1998.
- National Institutes of Health Consensus Conference. Surgery for epilepsy. *JAMA* 1990; 264: 729–33.
- Theodore WH, Fisher RS. Brain stimulation for epilepsy. *Lancet Neurol* 2004; 3: 111–8.
- Ben-Menachem E. Vagus-nerve stimulation for the treatment of epilepsy. *Lancet Neurol* 2002; 1: 477–82.
- Guberman A. Vagus nerve stimulation in the treatment of epilepsy. *CMAJ* 2004; 171: 1165–6.
- Theodore WH. Transcranial magnetic stimulation in epilepsy. *Epilepsy Curr* 2003; 3: 191–7.
- Morrell M. Brain stimulation for epilepsy: can scheduled or responsive neurostimulation stop seizures? *Curr Opin Neurol* 2006; 19: 164–8.
- Tecoma ES, Iragui VJ. Vagus nerve stimulation use and effect in epilepsy: what have we learned? *Epilepsy Behav* 2006; 8: 127–36.
- Bae EH, Schrader LM, Machii K, Alonso-Alonso M, Riviello JJ Jr, Pascual-Leone A, Rotenberg A. Safety and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy: a review of the literature. *Epilepsy Behav* 2007; 10: 521–8.
- European Federation of Neurological Societies Task Force. Pre-surgical evaluation for epilepsy surgery – European standards. *Eur J Neurol* 2000; 7: 119–22.
- Baumgartner C, Elger CE, Hufnagel A, Oppel F, Runge W, Schramm J, Stefan H, Steinhoff BJ, Wieser HG, Zentner J. Qualitätsleitlinien auf dem Gebiet der prächirurgischen Epilepsiediagnostik und operativen Epilepsitherapie. *Akt Neurol* 2000; 27: 88–9.
- Engel J Jr, Wiebe S, French J, Sperling M, Williamson P, Spencer D, Gumnit R, Zahn C, Westbrook E, Enos B. Practice parameter: Temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in Association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. *Neurology* 2003; 60: 538–47.
- Berg AT, Kelly MM. Defining intractability: comparisons among published definitions. *Epilepsia* 2006; 47: 431–6.
- Berg AT. Defining intractable epilepsy. *Adv Neurol* 2006; 97: 5–10.
- French JA. Refractory epilepsy: one size does not fit all. *Epilepsy Curr* 2006; 6: 177–80.
- Bourgeois BFD. General concepts of medical intractability. In: Lüders H (ed). *Epilepsy Surgery*. Raven Press, New York, 1992; 77–81.
- Schmidt D. Medical intractability in partial epilepsies. In: Lüders HO (ed). *Epilepsy Surgery*. Raven Press, New York, 1991; 83–90.
- Aicardi J, Shorvon SD. Intractable epilepsy. In: Engel J Jr, Pedley TA (eds). *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997; 1325–31.
- Baumgartner C. Feststellung der medikamentösen Therapieresistenz als Voraussetzung für einen epilepsiechirurgischen Eingriff. In: Bauer G (Hrsg). *Empfehlungen zur Diagnose und Therapie von Epilepsien*. Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin-Wien, 2001; 101–7.
- Berg AT, Vickrey BG, Langfitt JT, Sperling MR, Walczak TS, Shinnar S, Bazil CW, Pacia SV, Spencer SS. The multicenter study of epilepsy surgery: recruitment and selection for surgery. *Epilepsia* 2003; 44: 1425–33.
- Spencer SS, Berg AT, Vickrey BG, Sperling MR, Bazil CW, Shinnar S, Langfitt JT, Walczak TS, Pacia SV, Ebrahimi N, Frohish D. Initial outcomes in the Multicenter Study of Epilepsy Surgery. *Neurology* 2003; 61: 1680–5.
- Gilliam F. Optimizing health outcomes in active epilepsy. *Neurology* 2002; 58: S9–S20.
- Gilliam FG, Fessler AJ, Baker G, Vahle V, Carter J, Attarian H. Systematic screening allows reduction of adverse antiepileptic drug effects: a randomized trial. *Neurology* 2004; 62: 23–7.
- Aicardi J. Evolution of epilepsy surgery in childhood: the neurologist's point of view. *Epileptic Disord* 1999; 1: 243–7.
- Spencer SS. Long-term outcome after epilepsy surgery. *Epilepsia* 1996; 37: 807–13.
- Wieser HG, Engel J Jr, Williamson PD, Babb TL, Gloor P. Surgically remediable temporal lobe syndromes. In: Engel J Jr (ed). *Surgical Treatment of the Epilepsies*. 2nd ed. Raven Press, New York, 1993; 49–63.
- Williamson PD, Van Ness PC, Wieser HG, Quesney LF. Surgically remediable extratemporal syndromes. In: Engel J Jr (ed). *Surgical Treatment of the Epilepsies*. 2nd ed. Raven Press, New York, 1993; 65–76.
- Engel J Jr, Williamson PD, Wieser HG. Mesial temporal lobe epilepsy. In: Engel J Jr, Pedley TA (eds). *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997; 2417–26.
- Engel J Jr. Etiology as a risk factor for medically refractory epilepsy: a case for early surgical intervention. *Neurology* 1998; 51: 1243–4.
- Semah F, Picot MC, Adam C, Broglin D, Arzimanoglou A, Bazin B, Cavalcaniti D, Baulac M. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 1998; 51: 1256–62.
- Stephen LJ, Kwan P, Brodie MJ. Does the cause of localisation-related epilepsy influence the response to antiepileptic drug treatment? *Epilepsia* 2001; 42: 357–62.
- Lüders HO, Engel J Jr, Munari C. General principles. In: Engel J Jr (ed). *Surgical Treatment of the Epilepsies*. 2nd ed. Raven Press, New York, 1993; 137–53.
- Rosenow F, Lüders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain* 2001; 124: 1683–700.
- Lüders HO. *Epilepsy Surgery*. Raven Press, New York, 1992.
- Baumgartner C, Czech T, Feucht M, Schindler E, Podreka I. Prächirurgische Epilepsiediagnostik und operative Epilepsitherapie. *Wien Klin Wochenschr* 1997; 109: 180–91.
- Baumgartner C, Lindinger G, Lurger S, Aull S, Bacher J, Leutmezer F, Ölbrich A, Pataria E, Serles W, Deecke L. Das prolongierte Video-EEG-Monitoring in der Differentialdiagnose von Anfällen und in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik. *Wien Med Wochenschr* 1998; 148: 2–8.
- Binnie CD, Mizrahi EM. The epilepsy monitoring unit. In: Engel J Jr, Pedley TA (eds). *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997; 1011–9.
- Quesney LF, Risinger MW, Shewmon DA. Extracranial EEG evaluation. In: Engel J Jr (ed). *Surgical Treatment of the Epilepsies*. 2nd ed. Raven Press, New York, 1993; 173–96.
- Wieser HG, Williamson PD. Ictal semiology. In: Engel J Jr (ed). *Surgical Treatment of the Epilepsies*. 2nd ed. Raven Press, New York, 1993; 161–71.
- Shorvon SD, Fish DR, Andermann F, Bydner GM, Stefan H. Magnetic resonance scanning and epilepsy. Plenum Press, New York, 1994.
- Cascino GD. Structural brain imaging. In: Engel J Jr, Pedley TA (eds). *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997; 937–46.
- Chan S, Chin SS, Nordli DR, Goodman RR, DeLaPaz RL, Pedley TA. Prospective magnetic resonance imaging identification of focal cortical dysplasia, including the non-balloon cell subtype. *Ann Neurol* 1998; 44: 749–57.
- Bastos AC, Comeau RM, Andermann F, Melanson D, Cendes F, Dubeau F, Fontaine S, Tampieri D, Olivier A. Diagnosis of subtle focal dysplastic lesions: curvilinear reformatting from three-dimensional magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1999; 46: 88–94.
- Baulac M, De Grissac N, Hasboun D, Oppenheim C, Adam C, Arzimanoglou A, Semah F, Lehericy S, Clemenceau S, Berger B. Hippocampal developmental changes in patients with partial epilepsy: magnetic resonance imaging and clinical aspects. *Ann Neurol* 1998; 44: 223–33.

49. Kuzniecky R, Ho SS, Martin R, Faught E, Morawetz R, Palmer C, Gilliam F. Temporal lobe developmental malformations and hippocampal sclerosis: epilepsy surgical outcome. *Neurology* 1999; 52: 479–84.
50. Ho SS, Kuzniecky RI, Gilliam F, Faught E, Morawetz R. Temporal lobe developmental malformations and epilepsy: dual pathology and bilateral hippocampal abnormalities. *Neurology* 1998; 50: 748–54.
51. Commission on Neuroimaging of the International League Against Epilepsy. Guidelines for neuroimaging evaluation of patients with uncontrolled epilepsy considered for surgery. Commission on Neuroimaging of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39: 1375–6.
52. Serles W, Baumgartner C, Feichtinger M, Felber S, Feucht M, Podreka I, Trinka E, Prayer D. Richtlinien für ein standardisiertes MRT-Protokoll für Patienten mit epileptischen Anfällen in Österreich. Mitteilungen der Österreichische Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie 2003; 3: 2–13.
53. Jones-Gotman M, Smith ML, Zatore RJ. Neuropsychological testing for localizing and lateralizing the epileptogenic zone. In: Engel J Jr (ed). *Surgical Treatment of the Epilepsies*. 2nd ed. Raven Press, New York, 1993; 245–61.
54. Hermann BP, Seidenberg M, Schoenfeld J, Davies K. Neuropsychological characteristics of the syndrome of mesial temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 1997; 54: 369–76.
55. Oxbury SM. Cognitive and memory changes after temporal lobe excisions. In: Oxbury JM, Polkey CE, Duchowny M (eds). *Intractable Focal Epilepsy*. W. B. Saunders, London, 2000; 807–18.
56. Jokeit H, Schacher M. Neuropsychological aspects of type of epilepsy and etiological factors in adults. *Epilepsy Behav* 2004; 5 (Suppl 1): S14–S20.
57. Helmstaedter C. Neuropsychological aspects of epilepsy surgery. *Epilepsy Behav* 2004; 5: S45–S55.
58. Lehner-Baumgartner E, Baumgartner C. Epilepsien. In: Lehrner J, Pusswald G, Ferti E, Strubreizher W, Kryspin-Exner I (Hrsg). *Klinische Neuropsychologie: Grundlagen-Diagnostik-Rehabilitation*. Springer-Verlag, Wien, 2006; 315–26.
59. Benke T, Lehner-Baumgartner E, Bodner T, Karner E, Delazer M. Neuropsychologie im Rahmen der prächirurgischen Epilepsiediagnostik. Mitteilungen der Österreichischen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie 2007; 7: 2–10.
60. Rausch R, Silfvenius H, Wieser HG, Dodrill CB, Meador KJ, Jones-Gotman M. Intraarterial amobarbital procedures. In: Engel J Jr (ed). *Surgical Treatment of the Epilepsies*. 2nd ed. Raven Press, New York, 1993; 341–57.
61. Mauguire F, Ryvlin P. The role of PET in presurgical assessment of partial epilepsies. *Epileptic Disord* 2004; 6: 193–215.
62. Gaillard WD. Metabolic and functional neuroimaging. In: Wyllie E (ed). *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice*. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001; 1053–66.
63. Ryvlin P, Bouvard S, Le Bars D, De Lamerie G, Gregoire MC, Kahane P, Froment JC, Mauguire F. Clinical utility of flumazenil-PET versus [18F]fluorodeoxyglucose-PET and MRI in refractory partial epilepsy. A prospective study in 100 patients. *Brain* 1998; 121: 2067–81.
64. Henry T, Chugani HT. Positron emission tomography. In: Engel J Jr, Pedley TA (eds). *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997; 947–68.
65. Berkovic SF, Newton MR, Chiron C, Dulac O. Single photon emission tomography. In: Engel J Jr (ed). *Surgical Treatment of the Epilepsies*. 2nd ed. Raven Press, New York, 1993; 233–43.
66. Engel J Jr, Kuhl DE, Phelps ME, Crandall PH. Comparative localization of epileptic foci in partial epilepsy by PET and EEG. *Ann Neurol* 1982; 12: 529–37.
67. Markand ON, Spencer SS, Andersen AR. SPECT in epilepsy. *J Neuroimaging* 1995; 5 (Suppl 1): S23–S33.
68. Podreka I, Brücke T, Asenbaum S, Wenger S, Aull S, van der Meer C, Baumgartner C. Clinical decision making and brain SPECT. In: Costa DC, Morgan GF, Lassen NA (eds). *New Trends in Nuclear Neurology and Psychiatry*. John Libbey & Company Ltd., London, 1993; 103–17.
69. Spencer SS. The relative contributions of MRI, SPECT, and PET imaging in epilepsy. *Epilepsia* 1994; 35 (Suppl 6): S72–S89.
70. Duncan R, Patterson J, Roberts R, Hadley DM, Bone I. Ictal/postictal SPECT in the presurgical localisation of complex partial seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1993; 56: 141–8.
71. Baumgartner C, Podreka I, Olbrich A, Novak K, Serles W, Aull S, Almer G, Lurger S, Pietrzyk U, Prayer D, Lindinger G. Epileptic negative myoclonus: an EEG-single-photon emission CT study indicating involvement of premotor cortex. *Neurology* 1996; 46: 753–8.
72. Ho SS, Berkovic SF, Newton MR, Austin MC, McKay WJ, Bladin PF. Parietal lobe epilepsy: clinical features and seizure localization by ictal SPECT. *Neurology* 1994; 44: 2277–84.
73. O'Brien TJ, So EL, Mullan BP, Hauser MF, Brinkmann BH, Bohnen NI, Hanson D, Cascino GD, Jack CR Jr, Sharbrough FW. Subtraction ictal SPECT co-registered to MRI improves clinical usefulness of SPECT in localizing the surgical seizure focus. *Neurology* 1998; 50: 445–54.
74. O'Brien TJ, So EL, Mullan BP, Hauser MF, Brinkmann BH, Jack CR Jr, Cascino GD, Meyer FB, Sharbrough FW. Subtraction SPECT co-registered to MRI improves postictal SPECT localization of seizure foci. *Neurology* 1999; 52: 137–46.
75. O'Brien TJ, So EL, Mullan BP, Cascino GD, Hauser MF, Brinkmann BH, Sharbrough FW, Meyer FB. Subtraction peri-ictal SPECT is predictive of extratemporal epilepsy surgery outcome. *Neurology* 2000; 55: 1668–77.
76. Binder JR, Achten E, Constable RT, Detre JA, Gaillard WD, Jack CR, Loring DW. Functional MRI in epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43 (Suppl 1): 51–63.
77. Detre JA. fMRI: applications in epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45 (Suppl 4): 26–31.
78. Binder JR, Swanson SJ, Hammeke TA, Morris GL, Mueller WM, Fischer M, Benbadis S, Frost JA, Rao SM, Haughton VM. Determination of language dominance using functional MRI: a comparison with the Wada test. *Neurology* 1996; 46: 978–84.
79. Gaillard WD, Balsamo L, Xu B, Grandin CB, Braniet SH, Papero PH, Weinstein S, Conry J, Pearl PL, Sachs B, Sato S, Jabbari B, Vezina LG, Frattali C, Theodore WH. Language dominance in partial epilepsy patients identified with an fMRI reading task. *Neurology* 2002; 59: 256–65.
80. Rutten GJ, Ramsey NF, van Rijen PC, Alpherts WC, van Veelen CW. fMRI-determined language lateralization in patients with unilateral or mixed language dominance according to the Wada test. *Neuroimage* 2002; 17: 447–60.
81. Adcock JE, Wise RG, Oxbury JM, Oxbury SM, Matthews PM. Quantitative fMRI assessment of the differences in lateralization of language-related brain activation in patients with temporal lobe epilepsy. *Neuroimage* 2003; 18: 423–38.
82. Woermann FG, Jokeit H, Luerding R, Freitag H, Schulz R, Guertler S, Okujava M, Wolf P, Tuxhorn I, Ebner A. Language lateralization by Wada test and fMRI in 100 patients with epilepsy. *Neurology* 2003; 61: 699–701.
83. Powell HW, Duncan JS. Functional magnetic resonance imaging for assessment of language and memory in clinical practice. *Curr Opin Neurol* 2005; 18: 161–6.
84. Sabsevitz DS, Swanson SJ, Hammeke TA, Spanaki MV, Possing ET, Morris GL 3rd, Mueller WM, Binder JR. Use of preoperative functional neuroimaging to predict language deficits from epilepsy surgery. *Neurology* 2003; 60: 1788–92.
85. Rutten GJ, Ramsey NF, van Rijen PC, Noordmans HJ, van Veelen CW. Development of a functional magnetic resonance imaging protocol for intraoperative localization of critical temporoparietal language areas. *Ann Neurol* 2002; 51: 350–60.
86. Bellgowan PS, Binder JR, Swanson SJ, Hammeke TA, Springer JA, Frost JA, Mueller WM, Morris GL. Side of seizure focus predicts left medial temporal lobe activation during verbal encoding. *Neurology* 1998; 51: 479–84.
87. Detre JA, Maccotta L, King D, Alsop DC, Glosser G, D'Esposito M, Zarahn E, Aguirre GK, French JA. Functional MRI lateralization of memory in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1998; 50: 926–32.
88. Jokeit H, Okujava M, Woermann FG. Memory fMRI lateralizes temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2001; 57: 1786–93.
89. Golby AJ, Poldrack RA, Illes J, Chen D, Desmond JE, Gabrieli JD. Memory lateralization in medial temporal lobe epilepsy assessed by functional MRI. *Epilepsia* 2002; 43: 855–63.
90. Rabin ML, Narayan VM, Kimberg DY, Casasanto DJ, Glosser G, Tracy JJ, French JA, Sperling MR, Detre JA. Functional MRI predicts post-surgical memory following temporal lobectomy. *Brain* 2004; 127: 2286–98.
91. Janszky J, Jokeit H, Kontopoulou K, Mertens M, Ebner A, Pohlmann-Eden B, Woermann FG. Functional MRI predicts memory performance after right mesiotemporal epilepsy surgery. *Epilepsia* 2005; 46: 244–50.
92. Richardson MP, Strange BA, Thompson PJ, Baxendale SA, Duncan JS, Dolan RJ. Pre-operative verbal memory fMRI predicts post-operative memory decline after left temporal lobe resection. *Brain* 2004; 127: 2419–26.
93. Hammen T, Stefan H, Eberhardt KE, BH WH, Tomandl BF. Clinical applications of 1H-MR spectroscopy in the evaluation of epilepsies – what do pathological spectra stand for with regard to current results and what answers do they give to common clinical questions concerning the treatment of epilepsies? *Acta Neurol Scand* 2003; 108: 223–38.
94. Kuzniecky RI, Knowlton RC. Neuroimaging of epilepsy. *Semin Neurol* 2002; 22: 279–88.
95. Kuzniecky RI. Neuroimaging of epilepsy: therapeutic implications. *NeuroRx* 2005; 2: 384–93.
96. Maton BM, Kuzniecky RI. Proton MRS: N-acetyl aspartate, creatine, and choline. *Adv Neurol* 2000; 83: 253–9.
97. Baumgartner C, Pataria E. Revisiting the role of magnetoencephalography in epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2006; 19: 181–6.
98. Spencer SS. Depth electroencephalography in selection of refractory epilepsy for surgery. *Ann Neurol* 1981; 9: 207–14.
99. So N, Gloor P, Quesney LF, Jones-Gotman M, Olivier A, Andermann F. Depth electrode investigations in patients with bimodal epileptiform abnormalities. *Ann Neurol* 1989; 25: 423–31.
100. Spencer SS, So NK, Engel J Jr, Williamson PD, Levesque MF, Spencer DD. Depth electrodes. In: Engel J Jr (ed). *Surgical Treatment of the Epilepsies*. 2nd ed. Raven Press, New York, 1993; 359–76.
101. Sperling M. Depth electrodes. In: Lüders HO, Comair YG (eds). *Epilepsy Surgery*. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001; 597–611.
102. Arroyo S, Lesser RP, Awad IA, Goldring S, Sutherland WW, Resnick TJ. Subdural and epidural grids and strips. In: Engel J Jr (ed). *Surgical Treatment of the Epilepsies*. 2nd ed. Raven Press, New York, 1993; 377–86.
103. Ebner A, Lüders HO. Subdural electrodes. In: Lüders HO, Comair YG (eds). *Epilepsy Surgery*. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001; 593–6.
104. Olivier A. Surgical management of complex partial seizures. In: Nistico G, DiPieri R, Meinardi H (eds). *Epilepsy: An Update on Research and Therapy*. Alan R. Liss, New York, 1983; 309–24.
105. Spencer DD, Insemi J. Temporal lobectomy. In: Lüders HO (ed). *Epilepsy Surgery*. Raven Press, New York, 1992; 533–45.
106. Wieser HG, Yasargil MG. Selective amygdalohippocampectomy as a surgical treatment of mesial limbic epilepsy. *Surg Neurol* 1982; 17: 445–57.
107. Stefan H, Blumcke I, Buchfelder M. [Brain tumors and epilepsy]. *Nervenarzt* 2005; 76: 1196, 1198–200, 1203–4, 1206–8.
108. Lüders H, Schuele SU. Epilepsy surgery in patients with malformations of cortical development. *Curr Opin Neurol* 2006; 19: 169–74.
109. Fried I, Cascino GD. Lesional surgery. In: Engel J Jr (ed). *Surgical Treatment of the Epilepsies*. 2nd ed. Raven Press, New York, 1993; 501–9.
110. Olivier A, Awad IA. Extratemporal resections. In: Engel J Jr (ed). *Surgical Treatment of the Epilepsies*. 2nd ed. Raven Press, New York, 1993; 489–500.
111. Morrell F, Whistler WW, Bleck TP. Multiple subpial transection: a new approach to the surgical treatment of focal epilepsy. *J Neurosurg* 1989; 70: 231–9.
112. Villemure JG. Hemispherectomy techniques. In: Lüders HO (ed). *Epilepsy Surgery*. Raven Press, New York, 1992; 569–78.
113. Wyllie E. Surgery for catastrophic localization-related epilepsy in infants. *Epilepsia* 1996; 37 (Suppl 1): S22–S25.
114. Duchowny M. Pediatric epilepsy surgery: the widening spectrum of surgical candidacy. *Epileptic Disord* 1999; 1: 143–51.
115. Roberts DW, Rayport M, Maxwell RE, Olivier A, Marino RJ. Corpus callosotomy. In: Engel J Jr (ed). *Surgical Treatment of the Epilepsies*. 2nd ed. Raven Press, New York, 1993; 519–26.
116. Engel J Jr, Van Ness PC, Rasmussen TB, Ojemann LM. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel J Jr (ed). *Surgical Treatment of the Epilepsies*. 2nd ed. Raven Press, New York, 1993; 609–22.
117. Wieser HG, Blume WT, Fish D, Goldensohn E, Hufnagel A, King D, Sperling MR, Lüders H, Pedley TA. ILAE Commission Report. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery. *Epilepsia* 2001; 42: 282–6.
118. Ficker DM, So EL, Mosewich RK, Radhakrishnan K, Cascino GD, Sharbrough FW. Improvement and deterioration of seizure control during the postsurgical course of epilepsy surgery patients. *Epilepsia* 1999; 40: 62–7.
119. Salanova V, Andermann F, Rasmussen T, Olivier A, Quesney L. The running down phenomenon in temporal lobe epilepsy. *Brain* 1996; 119: 989–96.

120. Wingkun EC, Awad IA, Lüders H, Awad CA. Natural history of recurrent seizures after resective surgery for epilepsy. *Epilepsia* 1991; 32: 851–6.
121. Spencer SS, Berg AT, Vickrey BG, Sperling MR, Bazil CW, Shinnar S, Langfitt JT, Walczak TS, Pacia SV. Predicting long-term seizure outcome after resective epilepsy surgery: the multicenter study. *Neurology* 2005; 65: 912–8.
122. Yoon HH, Kwon HL, Mattson RH, Spencer DD, Spencer SS. Long-term seizure outcome in patients initially seizure-free after resective epilepsy surgery. *Neurology* 2003; 61: 445–50.
123. Janszky J, Janszky I, Schulz R, Hoppe M, Behne F, Panne HW, Ebner A. Temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: predictors for long-term surgical outcome. *Brain* 2005; 128: 395–404.
124. Téllez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain* 2005; 128: 1188–98.
125. Wieser HG, Hane A. Antiepileptic drug treatment before and after selective amygdalohippocampectomy. *Epilepsy Res* 2003; 55: 211–23.
126. Radhakrishnan K, So EL, Silbert PL, Jack CRJ, Cascino GD, Sharbrough FW, O'Brien PC. Predictors of outcome of anterior temporal lobectomy for intractable epilepsy. A multivariate study. *Neurology* 1998; 51: 465–71.
127. Engel J Jr. Introduction to the temporal lobe epilepsies. *Epilepsy Res* 1996; 26: 141–50.
128. McIntosh AM, Kalnins RM, Mitchell LA, Fabinyi GC, Briellmann RS, Berkovic SF. Temporal lobectomy: long-term seizure outcome, late recurrence and risks for seizure recurrence. *Brain* 2004; 127: 2018–30.
129. Zentner J, Hufnagel A, Ostertun B, Wolf HK, Behrens E, Campos MG, Solymosi L, Elger CE, Wiestler OD, Schramm J. Surgical treatment of extratemporal epilepsy: clinical, radiologic, and histopathologic findings in 60 patients. *Epilepsia* 1996; 37: 1072–80.
130. Ferrier CH, Engelsman J, Alarcon G, Binnie CD, Polkey CE. Prognostic factors in presurgical assessment of frontal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 350–6.
131. Mosewich RK, So EL, O'Brien TJ, Cascino GD, Sharbrough FW, Marsh WR, Meyer FB, Jack CR, O'Brien PC. Factors predictive of the outcome of frontal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia* 2000; 41: 843–9.
132. Duchowny M, Jayakar P, Resnick T, Harvey AS, Alvarez L, Dean P, Gilman J, Yaylali I, Morrison G, Prats A, Altman N, Birchansky S, Bruce J. Epilepsy surgery in the first three years of life. *Epilepsia* 1998; 39: 737–43.
133. Wyllie E, Comair YG, Kotagal P, Bulacio J, Bingaman W, Ruggieri P. Seizure outcome after epilepsy surgery in children and adolescents. *Ann Neurol* 1998; 44: 740–8.
134. Bourgeois M, Sainte-Rose C, Lellouch-Tubiana A, Malucci C, Brunelle F, Maixner W, Cinalli G, Pierre-Kahn A, Renier D, Zerah M, Hirsch JF, Goutieres F, Aicardi J. Surgery of epilepsy associated with focal lesions in childhood. *J Neurosurg* 1999; 90: 833–42.
135. Van Oijen M, De Waal H, Van Rijen PC, Jennkens-Schinkel A, van Huffelen AC, Van Nieuwenhuizen O. Resective epilepsy surgery in childhood: the Dutch experience 1992–2002. *Eur J Paediatr Neurol* 2006; 10: 114–23.
136. Vickrey BG, Hays RD, Rausch R, Sutherland WW, Engel J Jr, Brook RH. Quality of life of epilepsy surgery patients as compared with outpatients with hypertension, diabetes, heart disease, and/or depressive symptoms. *Epilepsia* 1994; 35: 597–607.
137. Téllez-Zenteno JF, Dhar R, Hernandez-Ronquillo L, Wiebe S. Long-term outcomes in epilepsy surgery: antiepileptic drugs, mortality, cognitive and psychosocial aspects. *Brain* 2007; 130: 334–45.
138. Vickrey BG, Hays RD, Hermann BP, Bladin PF, Baztel LW. Outcomes with respect to quality of life. In: Engel J Jr (ed). *Surgical Treatment of the Epilepsies*. 2nd ed. Raven Press, New York, 1993; 623–35.
139. Lendt M, Helmstaedter C, Elger CE. Pre- and postoperative socioeconomic development of 151 patients with focal epilepsies. *Epilepsia* 1997; 38: 1330–7.
140. Fraser RT, Thorbecke R. Postoperative rehabilitation. In: Engel J Jr, Pedley TA (eds). *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997; 1901–10.
141. Thorbecke R, Koch-Stoecker S, Jokeit H. Social change 2 years after anterior temporal lobectomy and risk factors. *Epilepsia* 1999; 40 (Suppl 2): 88.
142. Engel J Jr. The timing of surgical intervention for mesial temporal lobe epilepsy: a plan for a randomized clinical trial. *Arch Neurol* 1999; 56: 1338–41.
143. Girvin JP. Complications of epilepsy surgery. In: Lüders HO (ed). *Epilepsy Surgery*. Raven Press, New York, 1992; 653–60.
144. Pilcher WH, Rusyniak WG. Complications of epilepsy surgery. *Neurosurg Clin N Am* 1993; 4: 311–25.
145. Polkey CE. Physical complications of epilepsy surgery. In: Oxbury JM, Polkey CE, Duchowny M (eds). *Intractable Focal Epilepsy*. W. B. Saunders, London, 2000; 783–94.
146. Henry TR, Bakay RA, Pennell PB, Epstein CM, Votaw JR. Brain blood-flow alterations induced by therapeutic vagus nerve stimulation in partial epilepsy: II. Prolonged effects at high and low levels of stimulation. *Epilepsia* 2004; 45: 1064–70.
147. Henry TR, Bakay RA, Votaw JR, Pennell PB, Epstein CM, Faber TL, Grafton ST, Hoffman JM. Brain blood flow alterations induced by therapeutic vagus nerve stimulation in partial epilepsy: I. Acute effects at high and low levels of stimulation. *Epilepsia* 1998; 39: 983–90.
148. Henry TR, Votaw JR, Pennell PB, Epstein CM, Bakay RA, Faber TL, Grafton ST, Hoffman JM. Acute blood flow changes and efficacy of vagus nerve stimulation in partial epilepsy. *Neurology* 1999; 52: 1166–73.
149. Narayanan JT, Watts R, Haddad N, Labar DR, Li PM, Filippi CG. Cerebral activation during vagus nerve stimulation: a functional MR study. *Epilepsia* 2002; 43: 1509–14.
150. Liu WC, Mosier K, Kalnin AJ, Marks D. BOLD fMRI activation induced by vagus nerve stimulation in seizure patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 811–3.
151. Van Laere K, Vonck K, Boon P, Brans B, Vandekerckhove T, Dierckx R. Vagus nerve stimulation in refractory epilepsy: SPECT activation study. *J Nucl Med* 2000; 41: 1145–54.
152. Vonck K, Boon P, Van Laere K, D'Have M, Vandekerckhove T, O'Connor S, Brans B, Dierckx R, De Reuck J. Acute single photon emission computed tomographic study of vagus nerve stimulation in refractory epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41: 601–9.
153. Krahl SE, Clark KB, Smith DC, Browning RA. Locus coeruleus lesions suppress the seizure-attenuating effects of vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 1998; 39: 709–14.
154. Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, Uthman BM, Naritoku DK, Tecoma ES, Henry TR, Collins SD, Vaughn BV, Gilmartin RC, Labar DR, Morris GL 3rd, Salinsky MC, Osorio I, Ristanovic RK, Labiner DM, Jones JC, Murphy JV, Ney GC, Wheless JW. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology* 1998; 51: 48–55.
155. The Vagus Nerve Stimulation Study Group X. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. *Neurology* 1995; 45: 224–30.
156. Morris GL, Mueller WM. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01–E05. *Neurology* 1999; 53: 1731–5.
157. DeGiorgio CM, Schachter SC, Handforth A, Salinsky M, Thompson J, Uthman B, Reed R, Collins S, Tecoma E, Morris GL, Vaughn B, Naritoku DK, Henry T, Labar D, Gilmartin R, Labiner D, Osorio I, Ristanovic R, Jones J, Murphy J, Ney G, Wheless J, Lewis P, Heck C. Prospective long-term study of vagus nerve stimulation for the treatment of refractory seizures. *Epilepsia* 2000; 41: 1195–200.
158. Helmers SL, Wheless JW, Frost M, Gates J, Levisohn P, Tardo C, Conry JA, Yalnizoglu D, Madsen JR. Vagus nerve stimulation therapy in pediatric patients with refractory epilepsy: retrospective study. *J Child Neurol* 2001; 16: 843–8.
159. Lundgren J, Amark P, Blennow G, Stromblad LG, Wallstedt L. Vagus nerve stimulation in 16 children with refractory epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39: 809–13.
160. Murphy JV. Left vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy. The Pediatric VNS Study Group. *J Pediatr* 1999; 134: 563–6.
161. Frost M, Gates J, Helmers SL, Wheless JW, Levisohn P, Tardo C, Conry JA. Vagus nerve stimulation in children with refractory seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2001; 42: 1148–52.
162. Buoni S, Mariottini A, Pieri S, Zalaffi A, Farnetani MA, Strambi M, Palma L, Fois A. Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy in children and young adults. *Brain Dev* 2004; 26: 158–63.
163. Majoie HJ, Berfelo MW, Aldenkamp AP, Renier WO, Kessels AG. Vagus nerve stimulation in patients with catastrophic childhood epilepsy, a 2-year follow-up study. *Seizure* 2005; 14: 10–8.
164. Parker AP, Polkey CE, Binnie CD, Madigan C, Ferrie CD, Robinson RO. Vagal nerve stimulation in epileptic encephalopathies. *Pediatrics* 1999; 103: 778–82.
165. Parker AP, Polkey CE, Robinson RO. Vagal nerve stimulation in the epileptic encephalopathies: 3-year follow-up. *Pediatrics* 2001; 108: 221.
166. Iriarte J, Artieda J, Alegre M, Schlumberger E, Urrestarazu E, Pastor MA, Viteri C. Spasm of the sternocleidomastoid muscle induced by vagal nerve stimulation. *Neurology* 2001; 57: 2319–20.
167. Tatum WO 4th, Moore DB, Stecker MM, Baltuch GH, French JA, Ferreira JA, Carney PM, Labar DR, Vale FL. Ventricular asystole during vagus nerve stimulation for epilepsy in humans. *Neurology* 1999; 52: 1267–9.
168. Charous SJ, Kempster G, Manders E, Ristanovic R. The effect of vagal nerve stimulation on voice. *Laryngoscope* 2001; 111: 2028–31.
169. Uthman BM, Wilder BJ, Penry JK, Dean C, Ramsay RE, Reid SA, Hammond EJ, Tarver WB, Wernicke JF. Treatment of epilepsy by stimulation of the vagus nerve. *Neurology* 1993; 43: 1338–45.
170. Liporace J, Hucko D, Morrow R, Barolat G, Nei M, Schnur J, Sperling M. Vagal nerve stimulation: adjustments to reduce painful side effects. *Neurology* 2001; 57: 885–6.
171. Ben-Menachem E, Hellstrom K, Waldton C, Augustinsson LE. Evaluation of refractory epilepsy treated with vagus nerve stimulation for up to 5 years. *Neurology* 1999; 52: 1265–7.

172. Harden CL, Pulver MC, Ravdin LD, Nikolov B, Halper JP, Labar DR. A pilot study of mood in epilepsy patients treated with vagus nerve stimulation. *Epilepsy Behav* 2000; 1: 93–9.
173. Elger G, Hoppe C, Falkai P, Rush AJ, Elger CE. Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients. *Epilepsy Res* 2000; 42: 203–10.
174. Clark KB, Naritoku DK, Smith DC, Browning RA, Jensen RA. Enhanced recognition memory following vagus nerve stimulation in human subjects. *Nat Neurosci* 1999; 2: 94–8.
175. Cramer JA. Exploration of changes in health-related quality of life after 3 months of vagus nerve stimulation. *Epilepsy Behav* 2001; 2: 460–5.
176. Benbadis SR, Nyenhuis J, Tatum WO 4th, Murtagh FR, Gieron M, Vale FL. MRI of the brain is safe in patients implanted with the vagus nerve stimulator. *Seizure* 2001; 10: 512–5.
177. Cooper IS, Amin I, Upton A, Riklan M, Watkins S, McLellan L. Safety and efficacy of chronic stimulation. *Neurosurgery* 1977; 1: 203–5.
178. Davis R, Emmonds SE. Cerebellar stimulation for seizure control: 17-year study. *Stereotact Funct Neurosurg* 1992; 58: 200–8.
179. Van Buren JM, Wood JH, Oakley J, Hambrecht F. Preliminary evaluation of cerebellar stimulation by double-blind stimulation and biological criteria in the treatment of epilepsy. *J Neurosurg* 1978; 48: 407–16.
180. Wright GD, McLellan DL, Brice JG. A double-blind trial of chronic cerebellar stimulation in twelve patients with severe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 769–74.
181. Velasco F, Carrillo-Ruiz JD, Brito F, Velasco M, Velasco AL, Marquez I, Davis R. Double-blind, randomized controlled pilot study of bilateral cerebellar stimulation for treatment of intractable motor seizures. *Epilepsia* 2005; 46: 1071–81.
182. Loddenkemper T, Pan A, Neme S, Baker KB, Rezaei AR, Dinner DS, Montgomery EB Jr, Luders HO. Deep brain stimulation in epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18: 514–32.
183. Deransart C, Marescaux C, Depaulis A. Involvement of nigral glutamatergic inputs in the control of seizures in a genetic model of absence epilepsy in the rat. *Neuroscience* 1996; 71: 721–8.
184. Veliskova J, Velsek L, Moshe SL. Subthalamic nucleus: a new anticonvulsant site in the brain. *Neuroreport* 1996; 7: 1786–8.
185. Vercueil L, Benazzouz A, Deransart C, Bressand K, Marescaux C, Depaulis A, Benabid AL. High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus suppresses absence seizures in the rat: comparison with neurotoxic lesions. *Epilepsy Res* 1998; 31: 39–46.
186. Dybdal D, Gale K. Postural and anticonvulsant effects of inhibition of the rat subthalamic nucleus. *J Neurosci* 2000; 20: 6728–33.
187. Chabardes S, Kahane P, Minotti L, Koudsie A, Hirsch E, Benabid AL. Deep brain stimulation in epilepsy with particular reference to the subthalamic nucleus. *Epileptic Disord* 2002; 4 (Suppl 3): S83–S93.
188. Benabid AL, Minotti L, Koudsie A, de Saint Martin A, Hirsch E. Antiepileptic effect of high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus (corpus luyi) in a case of medically intractable epilepsy caused by focal dysplasia: a 30-month follow-up: technical case report. *Neurosurgery* 2002; 50: 1385–92.
189. Benabid AL, Koudsie A, Benazzouz A, Vercueil L, Fraix V, Chabardes S, Lebas JF, Pollak P. Deep brain stimulation of the corpus luyi (subthalamic nucleus) and other targets in Parkinson's disease. Extension to new indications such as dystonia and epilepsy. *J Neurol* 2001; 248 (Suppl 3): III37–III47.
190. Kellinghaus C, Loddenkemper T, Modell G, Tergau F, Luders J, Ludemann P, Nair DR, Luders HO. Elektrische Hirnstimulation in der Epilepsie. *Nervenarzt* 2003; 74: 664–76.
191. Handforth A, DeSalles AA, Krahl SE. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus as adjunct treatment for refractory epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: 1239–41.
192. Psatta DM. Control of chronic experimental focal epilepsy by feedback caudatum stimulations. *Epilepsia* 1983; 24: 444–54.
193. Caspers H, Speckmann EJ, Lehmenkuhler A. Electrogenesis of cortical DC potentials. *Prog Brain Res* 1980; 54: 3–15.
194. Velasco M, Velasco F, Velasco AL, Brito F, Jimenez F, Marquez I, Rojas B. Electrocortical and behavioral responses produced by acute electrical stimulation of the human centromedian thalamic nucleus. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997; 102: 461–71.
195. Velasco F, Velasco M, Ogarrio C, Fanghanel G. Electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus in the treatment of convulsive seizures: a preliminary report. *Epilepsia* 1987; 28: 421–30.
196. Velasco F, Velasco M, Jimenez F, Velasco AL, Brito F, Rise M, Carrillo-Ruiz JD. Predictors in the treatment of difficult-to-control seizures by electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus. *Neurosurgery* 2000; 47: 295–305.
197. Velasco F, Velasco M, Jimenez F, Velasco AL, Marquez I. Stimulation of the central median thalamic nucleus for epilepsy. *Stereotact Funct Neurosurg* 2001; 77: 228–32.
198. Fisher RS, Uematsu S, Krauss GL, Cysyk BJ, McPherson R, Lesser RP, Gordon B, Schwerdt P, Rise M. Placebo-controlled pilot study of centromedian thalamic stimulation in treatment of intractable seizures. *Epilepsia* 1992; 33: 841–51.
199. Andrade DM, Zumsteg D, Hamani C, Hodaie M, Sarkissian S, Lozano AM, Wennberg RA. Long-term follow-up of patients with thalamic deep brain stimulation for epilepsy. *Neurology* 2006; 66: 1571–3.
200. Upton AR, Amin I, Garnett S, Springman M, Nahmias C, Cooper IS. Evoked metabolic responses in the limbic-striate system produced by stimulation of anterior thalamic nucleus in man. *Pacing Clin Electrophysiol* 1987; 10: 217–25.
201. Mirski MA, Ferrendelli JA. Anterior thalamic mediation of generalized pentylentetrazol seizures. *Brain Res* 1986; 399: 212–23.
202. Mirski MA, Rossell LA, Terry JB, Fisher RS. Anticonvulsant effect of anterior thalamic high frequency electrical stimulation in the rat. *Epilepsy Res* 1997; 28: 89–100.
203. Mirski MA, Fisher RS. Electrical stimulation of the mammillary nuclei increases seizure threshold to pentylentetrazol in rats. *Epilepsia* 1994; 35: 1309–16.
204. Mirski MA, Ferrendelli JA. Interruption of the connections of the mammillary bodies protects against generalized pentylentetrazol seizures in guinea pigs. *J Neurosci* 1987; 7: 662–70.
205. Hodaie M, Wennberg RA, Dostrovsky JO, Lozano AM. Chronic anterior thalamus stimulation for intractable epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43: 603–8.
206. Kerrigan JF, Litt B, Fisher RS, Cranstoun S, French JA, Blum DE, Dichter M, Shetter A, Baltuch G, Jaggi J, Krone S, Brodie M, Rise M, Graves N. Electrical stimulation of the anterior nucleus of the thalamus for the treatment of intractable epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45: 346–54.
207. Lim SN, Lee ST, Tsai YT, Chen IA, Tu PH, Chen JL, Chang HW, Su YC, Wu T. Electrical stimulation of the anterior nucleus of the thalamus for intractable epilepsy: a long-term follow-up study. *Epilepsia* 2007; 48: 342–7.
208. Velasco M, Velasco F, Velasco AL, Boleaga B, Jimenez F, Brito F, Marquez I. Subacute electrical stimulation of the hippocampus blocks intractable temporal lobe seizures and paroxysmal EEG activities. *Epilepsia* 2000; 41: 158–69.
209. Velasco F, Velasco M, Velasco AL, Menez D, Rocha L. Electrical stimulation for epilepsy: stimulation of hippocampal foci. *Stereotact Funct Neurosurg* 2001; 77: 223–7.
210. Tellez-Zenteno JF, McLachlan RS, Parrent A, Kubu CS, Wiebe S. Hippocampal electrical stimulation in mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2006; 66: 1490–4.
211. Vonck K, Boon P, Achten E, De Reuck J, Caemaert J. Long-term amygdalohippocampal stimulation for refractory temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2002; 52: 556–65.
212. Boon P, Vonck K, De Herdt V, Van Dycke A, Goethals M, Goossens L, Van Zandijcke M, De Smedt T, Dewaele I, Achten R, Wadman W, Dewaele F, Caemaert J, Van Roost D. Deep brain stimulation in patients with refractory temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2007; 48: 1551–60.
213. Lesser RP, Kim SH, Beyderman L, Migliorini DL, Webber WR, Bare M, Cysyk B, Krauss G, Gordon B. Brief bursts of pulse stimulation terminate after discharges caused by cortical stimulation. *Neurology* 1999; 53: 2073–81.
214. Kossoff EH, Ritzel EK, Politsky JM, Murro AM, Smith JR, Duckrow RB, Spencer DD, Bergey GK. Effect of an external responsive neurostimulator on seizures and electrographic discharges during subdural electrode monitoring. *Epilepsia* 2004; 45: 1560–7.
215. Fountas KN, Smith JR, Murro AM, Politsky J, Park YD, Jenkins PD. Implantation of a closed-loop stimulation in the management of medically refractory focal epilepsy: a technical note. *Stereotact Funct Neurosurg* 2005; 83: 153–8.

Univ.-Prof. Dr. med. Christoph Baumgartner

1977–1982 Studium der Technischen Mathematik, Technische Universität Wien; 1982 Graduiert zum Diplomingenieur; 1978–1984 Medizinstudium, Universität Wien; 1984 Promotion zum Doktor der gesamten Heilkunde 'sub auspiciis praesidentis rei publicae'; 1984–1991 Ausbildung zum Facharzt für Neurologie und Psychiatrie, Universitätsklinik für Neurologie, Wien; 1987–1989 Research Fellow, Department of Neurology, University of California, Los Angeles; 1991–1992 Clinical Fellow, Department of Neurology, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio; 1992 Habilitation, Verleihung der Venia docendi für das Fach Neurologie; 1997 Verleihung des Amtstitels „Außerordentlicher Universitätsprofessor“; 1992–2008 stationsführender Oberarzt und Leiter des Epilepsiezentrums an der Universitätsklinik für Neurologie Wien; seit 2008 Vorstand der 2. Neurologischen Abteilung, Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel, Wien; seit 2009 Leiter des Karl-Landsteiner-Instituts für Klinische Epilepsieforschung und Kognitive Neurologie.

Forschungsschwerpunkte: Klinische Epilepsieforschung, klinische Neuropsychologie, prächirurgische Epilepsiediagnostik.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)