

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

**Medikamentöse Therapieansätze im
Kindes- und Jugendalter: Diagnostik
und präoperative Evaluierung**

Feucht M

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2009; 10 (3), 56-61

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 DGNC

Joint Meeting mit der Französischen
Gesellschaft für Neurochirurgie



2025
1.–4. Juni
HANNOVER

www.dgnc-kongress.de

Im Spannungsfeld zwischen
Forschung und Patientenversorgung

PROGRAMM JETZT ONLINE EINSEHEN!



Deutsche
Gesellschaft für
Epileptologie



64. JAHRESTAGUNG

der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie

10.–13. Juni 2026
Würzburg



© CIM Deimer Deque/Kosch/KARL70
Bavaria_HFB/Alto/Wiki | Stock Adobe

Medikamentöse Therapieresistenz im Kindes- und Jugendalter: Diagnostik und präoperative Evaluierung

M. Feucht

Kurzfassung: Epilepsiechirurgie gilt heute als sichere und effektive Behandlungsmethode bei sorgfältig ausgewählten Kindern und Jugendlichen mit medikamentös therapieresistenten fokalen und sekundär generalisierten Epilepsien [1]. Die in der Literatur referierten Ergebnisse sind jedoch variabel und von einer Vielzahl von Faktoren, wie morphologischem Substrat, Lokalisation und Ausdehnung der epileptogenen Zone, Alter bei Erkrankungsbeginn und Dauer der Epilepsie abhängig. Von entscheidender Bedeutung für ein günstiges postoperatives Ergebnis ist daher die möglichst frühzeitige Identifikation jener medikamentös therapieresistenten Patienten, die von einem operativen Eingriff op-

timal profitieren können. Die folgende Arbeit gibt einen Überblick über Definition und potenzielle Risiken medikamentöser Therapieresistenz im Kindesalter, sowie die im Rahmen der präoperativen Evaluierung notwendigen diagnostischen Schritte.

Abstract: Pharmacologically Intractable Epilepsy in Children: Diagnosis and Pre-operative Evaluation. Epilepsy surgery has developed into a safe and effective treatment for children with drug-resistant, localization-related epilepsy, and is no longer considered a last-resort treatment [1]. Seizure outcome after surgery may, however, be quite variable and is

influenced by numerous factors including etiology or morphologic substrate causing the epilepsy, localization and extent of the epileptogenic zone, age of onset and duration of epilepsy. Therefore, it is of crucial importance to identify those children whose epilepsy may be surgically remediable as soon as possible.

In this paper, the definition of medically intractable seizures and the various causes and risk factors for this disorder in children are reviewed. It also outlines the presurgical diagnostic evaluation process for pharmacologically intractable epilepsy in children who may be candidates for surgical treatment. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2009; 10 (3): 56–61.**

■ Einleitung

25 % aller Epilepsiekranken und 40 % der 3,5 Millionen Menschen, die jährlich neu an Epilepsie erkranken, sind jünger als 15 Jahre. Weltweit leben somit etwa 10,5 Millionen Kinder und Jugendliche mit aktiver Epilepsie [2–4]. 10–40 % dieser Kinder haben trotz optimaler Diagnostik und aggressiver Behandlung mit Antiepileptika (AE) weitere Anfälle [5–8]. Im Gegensatz zu erwachsenen Patienten trifft die Erkrankung jedoch ein noch nicht ausgereiftes Gehirn und beeinflusst – wie auch in unterschiedlichem Ausmaß die Medikation – somit wesentlich die körperliche, kognitive und affektive Entwicklung. Andererseits ist aufgrund der höheren Neuroplastizität – auch nach großen (lappenübergreifenden oder hemisphäralen) Resektionen – vorausgesetzt diese führen zu Anfallsfreiheit oder zumindest wesentlicher Reduktion der Anfallsfrequenz – eine signifikant günstigere Entwicklung zu erwarten [9, 10].

Die „medikamentöse Therapieresistenz“ und „geeignete Kandidatur für einen epilepsiechirurgischen Eingriff“ sollten daher möglichst früh im Verlauf der Erkrankung evaluiert werden.

■ Medikamentöse Therapieresistenz

Die First-line-Therapie der Epilepsien ist auch im Kindes- und Jugendalter die medikamentöse Dauerprophylaxe mit Antiepileptika (AE). Trotz des irreführenden Namens ist

allerdings keines der bis dato zugelassenen „Antiepileptika“ im strengen Sinne antiepileptisch wirksam, sondern diese Substanzen kontrollieren lediglich auf unterschiedlichem Wege und in unterschiedlichem Ausmaß das rezidivierende Auftreten von epileptischen Anfällen [11]. Auch die zahlreichen, in den vergangenen Jahren zugelassenen neuen AE zeigten lediglich günstigere pharmakokinetische Eigenschaften und Nebenwirkungsprofile, als eindeutig effizienter haben sich nicht erwiesen [12].

Medikamentöse Therapieresistenz im Kindes- und Jugendalter wird generell als ineffiziente Anfallskontrolle trotz spezifischer Behandlung mit mindestens 2 AE in maximal tolerierter Dosierung über einen Zeitraum von 18–24 Monaten oder als Anfallskontrolle bei gleichzeitig nicht-tolerierbaren Nebenwirkungen definiert. Folgende Aspekte sind zu berücksichtigen [13]:

Wieviele erfolglose Therapieveruche mit AE sind für die Diagnose „medikamentöse Therapieresistenz“ notwendig?

Nach Versagen von 2 bezüglich Auswahl und Dosierung korrekt eingesetzten AE liegt die Wahrscheinlichkeit, mit einem dritten AE noch Anfallsfreiheit zu erreichen, nur mehr bei etwa 5–10 % [14–18].

Kwan und Brodie [18] und Dlugos et al. [7] fanden sogar, dass bereits das Versagen eines AE ein valider Prädiktor für eine in der Folge schwer zu behandelnde Epilepsie ist. Darüber hinaus führt offenbar die Entwicklung pharmakokinetischer (metabolischer) und pharmakodynamischer (funktioneller) Toleranzphänomene auch bei bestimmten Patientengruppen im Kindesalter zum sukzessiven Wirkverlust aller derzeit zur Verfügung stehenden AE [19, 20].

Aus dem Pädiatrischen Epilepsiezentrum, Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Martha Feucht, Pädiatrisches Epilepsiezentrum, Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: martha.feucht@meduniwien.ac.at

Die generelle Empfehlung vieler tertiärer und quartärer Epilepsiezentren ist daher, nach Versagen von ≥ 2 AE von medikamentöser Therapieresistenz auszugehen.

Dennoch hat die Mehrzahl der Kinder, die an Epilepsiezentren vorgestellt werden, bereits zum Zeitpunkt des Erstkontakts weitaus mehr erfolglose Therapieversuche hinter sich.

Ist die Diagnose „Therapieresistenz“ von der Häufigkeit des Auftretens epileptischer Anfälle abhängig bzw. wann ist Anfallkontrolle „inadäquat“?

Die Antwort auf diese Frage differiert bei verschiedenen Autoren zum Teil beträchtlich. Berg et al. [13, 21] und Camfield et al. [6] schlugen eine minimale Anfallsfrequenz von 1/Monat vor. Die Definitionen anderer Autoren variieren zwischen „ ≥ 1 Anfall innerhalb der letzten 6 Monate“ [14, 16] und „ ≥ 1 Anfall innerhalb der letzten 3–5 Jahre“ [8, 22].

Die Anfallsfrequenz als eine kritische Größe für die Lebensqualität pädiatrischer Patienten mit Epilepsie ist für unterschiedliche Patientengruppen individuell zu bewerten. So behindern z. B. bei Jugendlichen selbst einige wenige Anfälle im Jahr in wesentlichem Ausmaß den Weg in die Selbständigkeit und aufgrund der mit der Erkrankung verbundenen Stigmatisierung die soziale Interaktion mit Gleichaltrigen, während die gleiche Anfallsfrequenz bei Kindern ≤ 6 Jahren in der Regel von den Angehörigen toleriert wird [17, 23]. Die Abwehr gegenüber einer neurochirurgischen Intervention ist daher hier unter Umständen höher. Umgekehrt beeinflussen hohe Anfallsfrequenzen (mit täglichen oder wöchentlich auftretenden Anfällen) die Dringlichkeit in Richtung Operation, selbst wenn die Kandidatur nicht optimal ist und/oder die Notwendigkeit weiterführender invasiver Untersuchungen besteht.

Zusammenfassend ist die Definition „inadäquate Anfallkontrolle“ somit abhängig vom vorliegenden Anfallstyp bzw. Epilepsiesyndrom und deren Auswirkungen auf die Lebensqualität, vom Alter des Patienten, dem Lebensstil sowie den Erwartungen des Patienten und seiner Familie betreffend Therapieziel und -erfolg [24].

Wie lange dauert es, bis die Epilepsie als definitive pharmakoresistent anzusehen ist?

Die Antwort auf diese Frage wird seit Jahren kontrovers diskutiert: Basierend auf retrospektiv erhobenen Verlaufsdaten (Beobachtungszeitraum mindestens 2 Jahre) von 120 Kindern kamen Dlugos et al. [7] zum Schluss, dass bei Kindern mit Temporallappenepilepsie bereits das Versagen auf das erste AE als Prädiktor für Therapieresistenz zu werten ist. Demgegenüber fanden Berg et al. [5] anhand der prospektiv erhobenen Daten von 300 Kindern, dass bei Epilepsien mit Beginn im Kindes- und Jugendalter die definitive Therapieresistenz oft viele Jahre nicht erreicht wird.

Die meisten pädiatrischen Epilepsiezentren empfehlen, die Diagnose „Therapieresistenz“ spätestens nach einem Zeitraum von 18–24 Monaten kontinuierlichen Nichtansprechens

auf AE zu stellen [21]. Bei Säuglingen und Kleinkindern mit katastrophalen Epilepsien (hohe, meist tägliche Anfallsfrequenz) sollte die Diagnose sogar innerhalb weniger Wochen bis Monate möglich sein.

Trotz dieser Empfehlungen hat die Mehrzahl der an Epilepsiezentren vorgestellten Kinder und Jugendlichen weitaus länger (seit bis zu 10 Jahren und darüber) nicht kontrollierte Anfälle.

Welche Epilepsiesyndrome mit bekannt ungünstiger Prognose können von epilepsiechirurgischen Eingriffen profitieren?

Neben Epilepsiesyndromen mit exzellenter Prognose und zum Teil Spontanremission in der Adoleszenz ist heute eine Reihe von sich in der Kindheit manifestierenden Epilepsien bzw. Epilepsiesyndromen mit zu erwartenden ungünstigen, zum Teil deletären Verläufen dokumentiert [25–28]. Die Syndromklassifikation der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE) erlaubt anhand definierter Leitsymptome in der Regel die zweifelsfreie Syndrom-Zuordnung [29].

Kinder und Jugendliche mit folgenden Syndromen (auch bei MRT-negativem Befund) sollten bei erwiesener Therapieresistenz daher zügig einer prächirurgischen Evaluierung zugeführt werden:

- Ohtahara-Syndrom
- West-Syndrom
- Lennox-Gastaut-Syndrom
- Epileptische Enzephalopathie mit kontinuierlichen Spikes und Waves im Schlaf (CSWS), inklusive Landau-Kleffner-Syndrom (LKS)
- Epilepsien mit fokalen und sekundär generalisierten Anfällen

Welche Ätiologie ist mit bekannt ungünstiger Prognose assoziiert?

Folgende ZNS-Pathologien führen in der Regel zu pharmakoresistenten Epilepsien im Kindesalter:

- Störungen der Hirnentwicklung [30]:
 - Störungen der glialen und neuronalen Proliferation und Differenzierung/Apoptose (z. B. kortikale Dysplasie mit Ballonzellen, Hamartome; Megalenzephalie, dysembryoplastischer neuroepithelialer Tumor/DNT, Gangliogliom, Gangliozytom)
 - Störungen der postmitotischen radialen und/oder tangentialen Migration (z. B. Heterotopien, Cobblestone-Komplex, Lissenzephalien)
 - Störungen der kortikalen vertikalen und/oder horizontalen Organisation, inklusive später Migration (z. B. Polymikrogyrie, Schizenzephalie)
 - Malformationen im Rahmen angeborener Stoffwechsellstörungen und neurodegenerativer Erkrankungen
- ZNS-Pathologien im Rahmen neurokutaner Erkrankungen:
 - Tuberöse Sklerose/TSC1, TSC2
 - Linerarer Naevus sebaceus Jadassohn
 - Hypomelanosis Ito
 - Neurofibromatosis Recklinghausen/NF1
 - Sturge-Weber-Erkrankung/SWS

- Tumoren
- Entzündliche Erkrankungen
 - Rasmussen-Syndrom
 - Limbische Enzephalitis
- Traumen
- Mesiale Temporallappensklerose

Die am häufigsten mit therapieresistenten Epilepsien im Kindes- und Jugendalter assoziierten Pathologien sind Hirnentwicklungsstörungen, benigne Tumoren, sowie postenzephalitische und posttraumatische Residuen, während mesiale Temporallappensklerosen die Ausnahme darstellen.

Die Zuweisung an ein Zentrum sollte – bei Vorliegen eines der oben angeführten Epilepsiesyndrome – auch oder gerade bei bislang negativem MRT-Befund erfolgen, da die Visualisierbarkeit des Großteils der beschriebenen Pathologien vom Entwicklungsstand des Gehirns (Kontrolluntersuchungen in 3-monatigen Abständen) und neben der Güte des Gerätes entscheidend vom verwendeten Protokoll und der Expertise des den Befund erstellenden Neuroradiologen abhängen.

Beeinflusst das Alter bei Erkrankungsbeginn die Prognose der Epilepsien im Kindes- und Jugendalter?

Auch hier finden sich in der Literatur widersprüchliche Angaben [17]: Berg et al. [31] beschrieben anhand einer Vergleichsstudie an 76 Kindern mit pharmakoresistenten Epilepsien und 96 Kontrollen ein Alter von < 1 Jahr bei Erkrankungsbeginn als wichtigsten Prädiktor für eine ungünstige Prognose (das Ergebnis war, obwohl kontrolliert für infantile Spasmen, gleich evident für symptomatische und kryptogene Epilepsien). Zusätzlich fand sich eine kontinuierliche Verbesserung der Prognose mit steigendem Alter bei Erkrankungsbeginn.

Dieselben Autoren schränkten jedoch anhand der Ergebnisse einer nachfolgenden populationsbasierten Studie ein, dass das Ergebnis der Voruntersuchung mittels multivariater Analyse auf die Syndromzuordnung zurückzuführen war [32].

Auch in einer prospektiven Untersuchung von Arts et al. [14] und einer Fallserie von Kindern mit fokalen Epilepsien [33] fand sich kein Zusammenhang zwischen geringem Alter bei Erkrankungsbeginn und späterer Intraktabilität der Epilepsie.

■ Prächirurgische Evaluierung

Grundsätzlich ist auch im Kindesalter zwischen kurativen und palliativen Eingriffen zu unterscheiden [34]. Beispiele für palliative chirurgische Maßnahmen sind multiple subpiale Transektionen in Fällen, bei denen die Anfallsursprungszone im eloquenten Kortex lokalisiert ist [35] und die Korpus-Kallosotomie zur Behandlung von Sturzanfällen (z. B. bei Lennox-Gastaut-Syndrom). Im Gegensatz zu Erwachsenen sind im Kindes- und Jugendalter extratemporale Resektionen die häufigsten kurativen Eingriffe [36–38].

Durch rechtzeitig und erfolgreich durchgeführte Epilepsiechirurgie können der negative Effekt chronischer Anfallsakti-

vität und hochdosierter AE-Langzeittherapie auf die kognitive und affektive Entwicklung minimiert und aufgrund der hohen Plastizität des kindlichen Gehirns neuronale Reorganisation ermöglicht werden [39–42].

Dennoch darf nicht außer Acht gelassen werden, dass die Epilepsiechirurgie eine radikale, risikobehaftete und kostspielige Therapieoption ist. Als definitiv erfolgreiches Ergebnis ist daher nur komplette Anfallsfreiheit ohne neues neurologisches Defizit zu werten [23]. Die präzise Lokalisation und Definition sowohl der epileptogenen Zone als auch eloquenter Kortextareale ist daher wesentliche Bedingung für ein positives postoperatives Ergebnis.

Da es derzeit keine reliable nicht-invasive Untersuchungsmethode gibt, die alleine für sich Aufschluss über Machbarkeit und zu erwartendes Ergebnis eines operativen Eingriffs geben kann, muss anhand der Konkordanz bzw. Diskonkordanz der Resultate einer Vielzahl von im Rahmen der prächirurgischen Diagnostik durchgeführten Untersuchungen die „Kandidatur für einen operativen Eingriff“ bei jedem Kind mit therapieresistenter Epilepsie individuell bestimmt werden. Am Beginn diverser Untersuchungstechniken und -schritte stehen dabei möglichst nicht-invasive Diagnoseverfahren, deren Ergebnisse in multidisziplinären Teamsitzungen besprochen und bewertet werden.

Zu bedenken ist, dass bei Kindern bereits Untersuchungen, die beim Erwachsenen nicht-invasiv sind (MRI, PET etc.), häufig nur in Vollnarkose durchzuführen sind.

Anamnese und klinische Untersuchung

Eine genaue klinische Untersuchung sowie die detaillierte Anamnese bezüglich Alter bei Epilepsiebeginn, klinischer Symptomatik aller beobachteten Anfallstypen (inklusive Änderungen im Verlauf der Erkrankung), bislang verabreichter AE (Dosierung, Dauer der Gabe, Verträglichkeit und Wirksamkeit) und eine sorgfältige Familienanamnese zum Ausschluss möglicher genetischer Ursachen der Epilepsie sind von enormer Bedeutung. Zusätzlich muss die Compliance der Familie gesichert sein. Ziel ist, möglichst vor Beginn aufwendiger prächirurgischer Untersuchungen scheinbare Pharmakoresistenz (z. B. nicht-epileptische anfallsartige Zustände, falsche oder falsch dosierte Medikation, Non-Compliance) auszuschließen.

Oberflächen- (Skalp-) EEG-Video-Monitoring

Das Langzeit-EEG-Video-Monitoring ist entscheidend, um die klinische Semiologie der habituellen Anfälle des Patienten und sowohl interiktale (im Wachzustand und Schlaf) als auch iktale EEG-Aktivität zu dokumentieren, zu lateralisieren und zu lokalisieren. Zusätzlich bietet es die Möglichkeit, die AE-Therapie unter EEG-Kontrolle zu modifizieren.

Neue Nachbearbeitungsmethoden (Dipolanalyse, Quellenlokalisierung etc.) bieten zudem die Möglichkeit genauerer lokalisatorischer Information vor allem bei Kindern mit extratemporalen Epilepsien [43].

Bildgebende Verfahren

Die Aufgabe bildgebender Verfahren im Rahmen der prä-chirurgischen Evaluierung inkludiert die Identifikation struktureller Läsionen innerhalb der perzipierten epileptogenen Zone sowie die Darstellung der Lagebeziehung dieser Läsionen zu eloquenten Arealen mit Sprach-, Gedächtnis- und sensomotorischer Funktion. Folgende Verfahren kommen zum Einsatz:

Strukturelle Bildgebung

Mittel der ersten Wahl ist die Magnetresonanztomographie (Magnetic Resonance Imaging [MRI]) unter Verwendung spezieller Epilepsieprotokolle (Richtlinien der ILAE [44, 45]) und neu entwickelter Techniken wie Diffusion Tensor Imaging [DTI] [46], da auch subtile strukturelle Alterationen, z. B. bei Verdacht auf Vorliegen kortikaler Dysplasien, weitaus besser visualisiert werden können als mittels Computertomographie (CT).

Die CT kann jedoch bei speziellen Fragestellungen (z. B. intrakranielle Verkalkungen) zusätzlich indiziert sein.

Kinder mit negativer Bildgebung und nicht-läsionellen fokalen Epilepsien können dennoch Kandidaten für Epilepsiechirurgie sein, vorausgesetzt die Ergebnisse anderer Untersuchungen (interiktales/iktales EEG, Anfallssemilogie, etc.) sind kongruent. Die Wahrscheinlichkeit der Notwendigkeit weiterführender invasiver Untersuchungsmethoden ist jedoch hoch [47].

Magnetenzephalographie

Die Magnetenzephalographie als neuere nicht-invasive Untersuchungsmethode hat gegenüber dem Skalp-EEG den Vorteil hoher zeitlicher und räumlicher Auflösung sowie der Unbeeinflussbarkeit der Messergebnisse durch Schädelknochen und interstitielles Gewebe. Die lokalisatorische Treffsicherheit von MEG-Spike-Clustern im Vergleich zur mittels subduraler Plattenelektroden definierten epileptogenen Zone liegt bei 90 % [48–50]. In manchen Fällen ist das MEG auch hilfreich bei der Detektion subtiler ZNS-Läsionen im MRI [51]. Darüber hinaus wird das MEG zum funktionellen Mapping von sprachrelevanten und sensomotorischen Kortexarealen verwendet.

Die Kombination von MEG- und MRI-Daten kann zudem zusätzliche lokalisatorische Information bei extratemporalen und multiplen epileptogenen Foci liefern.

Schließlich kann das MEG auch wertvolle Information über die Vollständigkeit der Elektroden-Abdeckung der epileptogenen Zone während invasiver Ableitungen geben.

Weitere bildgebende Verfahren

Insgesamt ist die Positronenemissions-Tomographie (PET) eine sinnvolle ergänzende Untersuchungsmethode bei MR-negativen Patienten und solchen mit multiplen epileptogenen Foci (z. B. im Rahmen einer tuberösen Sklerose).

Die Fluorine-18-labeled fluorodeoxyglucose- (FDG-) PET misst im interiktalen Zustand die relative Glukoseutilisation in potenziell epileptogenen Arealen im Vergleich zu homo-

logen kontralateralen Arealen. Die Darstellung hypermetabolere Areale mittels Alpha-Methyl-Tryptophan-PET hilft unter Umständen bei der Detektion kortikaler Dysplasien bei MR-negativen Patienten [52].

Bei der Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) stellen sich epileptische Herde im anfallsfreien Intervall als hypoperfundierte/hypometabole Zonen dar. Gelingt die Injektion des radioaktiv markierten Tracers (HMPAO, ECD) wenige Sekunden nach Beginn eines Anfalls, so stellt sich das epileptogene Hirnareal hyperperfundiert dar. Die Subtraktion der interiktalen und iktalen Daten sowie deren Fusion mit MRI-Daten ist vor allem bei negativem MRI-Befund sowie bei im MRI schlecht abgrenzbaren Läsionen (z. B. kortikalen Dysplasien) hilfreich [53].

Lateralisation sprachrelevanter Funktionen

Atypische Sprachdominanz ist ein bei Epilepsiebeginn in der frühen Kindheit häufig beobachtetes Phänomen. Die Lateralisation der Sprache im Rahmen der prä-chirurgischen Diagnostik ist daher bei Kindern mit pharmakoresistenten Temporal- und Frontallappenepilepsien essenziell, um essenzielle postoperative Defizite zu vermeiden.

Die funktionelle MRI (fMRI) kann unter Verwendung unterschiedlicher, auf das jeweilige Alter abgestimmter Paradigmen bei jenen Kindern angewendet werden, die das dafür notwendige Kooperationsvermögen aufweisen [54]. Wie bereits erwähnt, kann in diesen Fällen mittel MEG zusätzliche Information generiert werden.

Als weitaus invasivere, jedoch mit einigem Aufwand auch bei Vorschul- und entwicklungsverzögerten Kindern durchführbare Methode kommt der WADA-Test (siehe unten) zur Anwendung.

Neuropsychologische Testung

Mittels einer Reihe unterschiedlicher neuropsychologische Testverfahren werden präoperativ der kognitive Entwicklungsstand bzw. die globale intellektuelle Leistungsfähigkeit sowie potenzielle Auswirkungen der geplanten Operation bestimmt.

Zusätzlich wird bei älteren Kindern und Jugendlichen Information über die Hemisphären Dominanz sowohl für verbale als auch non-verbale Funktionen generiert.

Im Kontext mit Anfallssemilogie, EEG und Bildgebung liefert die Neuropsychologie ergänzende lateralisierende und lokalisatorische Information bezüglich der epileptogenen Zone.

Zudem dienen die präoperativ erhobenen Befunde als „Baseline“ für eventuell postoperativ notwendige rehabilitative Maßnahmen.

WADA-Test

Der intrakarotidale Amobarbital-Test wird als invasives Verfahren im Rahmen der prä-chirurgischen Diagnostik zur Testung der Sprachleistungen der kontralateralen Hemisphäre

(siehe oben), zur Untersuchung der ipsilateralen motorischen Steuerung der kontralateralen Hemisphäre bei Patienten mit frühkindlicher Schädigung des Motorkortex (z. B. vor Hemisphärotomien bei ausgedehnten Residuen nach peripartalen Insulten), zur Definition der Gedächtnisleistung des kontralateralen Hippokampus (mentale Reservekapazität, Gefahr eines postoperativen amnestischen Syndroms) und zur Untersuchung der Frage der sekundär bilateralen Synchronie bei Patienten mit bilateraler epileptischer Aktivität eingesetzt [55, 56]. Wegen des erhöhten Morbiditätsrisikos und zusätzlicher limitierender Faktoren (z. B. mangelnde räumliche Auflösung) wird zunehmend versucht, den WADA-Test durch nicht-invasive Methoden wie fMRI, MEG und funktionelle transkranielle Dopplersonographie (fTCD) zu ersetzen [57].

Intrakranielles EEG

Die präzise Lokalisation der epileptogenen Zone und/oder eloquenter Kortextareale ist bei manchen Patienten nur mittels subdural platzierter Streifen- und Platten- oder mittels intrazerebraler Tiefenelektroden möglich. Konkret handelt es sich um MR-negative Patienten, um Patienten mit diskordanten nicht-invasiven Untersuchungsergebnissen und jene mit epileptogener Zone in eloquenten Kortextarealen. Aufgrund des hohen Anteils extratemporaler Epilepsien ergibt sich die Notwendigkeit im Rahmen der prächirurgischen Diagnostik pädiatrischer Populationen vergleichsweise häufig [9, 58–60].

■ Relevanz für die Praxis

Eine Epilepsie ist als pharmakoresistente Epilepsie einzu-stufen, wenn trotz Gabe von mindestens 2 Antiepileptika (AE) in maximal tolerierter Dosis über einen Zeitraum von längstens 18–24 Monaten weiterhin epileptische Anfälle auftreten und oder wenn adäquate Anfallskontrolle nur bei Dosierungen erreicht werden kann, die zu inakzeptablen Nebenwirkungen führen.

Entsprechend diesen Kriterien sind etwa 30 % aller Kinder und Jugendlichen mit Epilepsie als therapieresistent zu diagnostizieren.

Mit Ausnahme des Einsatzes von adrenokortikotropem Hormon (ACTH) und eventuell Vigabatrin bei infantilen Spasmen gibt es keine Hinweise, dass AE den Verlauf kindlicher Epilepsien beeinflussen können [61, 62].

Demgegenüber können erfolgreich durchgeführte epilepsiechirurgische Eingriffe an sorgfältig ausgewählten Kindern und Jugendlichen nicht nur die Anfallsituation sondern auch die weitere Entwicklungsprognose wesentlich verbessern [63–65].

Die Zuweisung an ein pädiatrisches Zentrum zur Evaluierung der Kandidatur für ein operatives Vorgehen sollte nach erwiesener Therapieresistenz daher zügig erfolgen [66].

Literatur:

1. Aicardi J. Paediatric epilepsy surgery: how the view has changed. In: Tuxhorn I, Holthausen H, Boenigk H (eds). Paediatric Epilepsy Syndromes and Their Surgical Treatment. John Libbey, London, 1997; 3–7.
2. Hauser WA, Hesdorffer DC. Epilepsy: frequency, causes and consequences. Demos, New York, 1990.
3. Hauser WA, Kurland LT. The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967. *Epilepsia* 1975; 16: 1–66.
4. Camfield CS, Camfield PR, Gordon K, Wirrell E, Dooley JM. Incidence of epilepsy in childhood and adolescence: a population-based study in Nova Scotia from 1977 to 1985. *Epilepsia* 1996; 37: 19–23.
5. Berg AT, Langfitt J, Shinnar S, Vickrey BG, Sperling MR, Walczak T, Bazil C, Pacia SV, Spencer SS. How long does it take for partial epilepsy to become intractable? *Neurology* 2003; 60: 186–90.
6. Camfield C, Camfield P, Gordon K, Smith B, Dooley J. Outcome of childhood epilepsy: a population-based study with a simple predictive scoring system for those treated with medication. *J Pediatr* 1993; 122: 861–8.
7. Dlugos DJ, Samuel MD, Strom BL, Farrar JT. Response to first drug trial predicts outcome in childhood temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2001; 57: 2259–64.
8. Sillanpää M, Jalava M, Kaleva O, Shinnar S. Long-term prognosis of seizures with onset in childhood. *N Engl J Med* 1998; 338: 1715–22.
9. Cross JH, Jayakar P, Nordli D, Delalande O, Duchowny M, Wieser HG, Guerrini R, Matherm GW; International League against Epilepsy, Subcommission for Paediatric Epilepsy Surgery; Commissions of Neurosurgery and Paediatrics. Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the Subcommission for Paediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia* 2006; 47: 952–9.
10. Wyllie E. Surgery for catastrophic localization-related epilepsy in infants. *Epilepsia* 1996; 37 (Suppl): S22–S25.
11. Shinnar S, Berg AT. Does antiepileptic drug therapy prevent the development of "chronic epilepsy"? *Epilepsia* 1996; 37: 701–8.
12. Donner EJ, Snead OC III. New drugs in the treatment of epilepsy in children. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2006; 35: 398–419.
13. Berg AT. Defining intractable epilepsy. *Adv Neurol* 2006; 97: 5–10.
14. Arts WF, Geerts AT, Brouwer OF, Boudewyn Peters AC, Stroink H, van Donselaar CA. The early prognosis of epilepsy in childhood: the prediction of poor outcome. The Dutch study of epilepsy in childhood. *Epilepsia* 1999; 40: 726–34.
15. Aso K, Watanabe K. Limitations in the medical treatment of cryptogenic or symptomatic localization-related epilepsies of childhood onset. *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl 9): 18–20.
16. Carpay HA, Arts WF, Geerts AT, Stroink H, Brouwer OF, Boudewyn Peters AC, van Donselaar CA. Epilepsy in childhood: an audit of clinical practice. *Arch Neurol* 1998; 55: 668–73.
17. Farrell K, Wirrell E, Whiting S. The definition and prediction of intractable epilepsy in children. *Adv Neurol* 2006; 97: 435–42.
18. Kwan RP, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342: 314–9.
19. Avanzini G. Is tolerance to antiepileptic drugs clinically relevant? *Epilepsia* 2006; 47: 1285–7.
20. Löscher W, Schmidt D. Experimental and clinical evidence for loss of effect (tolerance) during prolonged treatment with antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2006; 47: 1253–64.
21. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM, Smith-Rapaport S, Beckerman B, Ebrahimi N. Defining early seizure outcomes in pediatric epilepsy: the good, the bad and the in-between. *Epilepsy Res* 2001; 43: 75–84.
22. Brorson LO, Wrangle L. Long-term prognosis in childhood epilepsy: survival and seizure prognosis. *Epilepsia* 1987; 28: 324–30.
23. Snead OC III. Surgical treatment of medically refractory epilepsy in childhood. *Brain Dev* 2001; 23: 199–207.
24. Wiebe S. Outcome measures in intractable epilepsy. *Adv Neurol* 2006; 97: 11–5.
25. Nordli DR Jr. Infantile seizures and epilepsy syndromes. *Epilepsia* 2002; 43 (Suppl): 11–6.
26. Sharp BR. Neonatal seizures and syndromes. *Epilepsia* 2002; 43 (Suppl): 2–10.
27. Wheless JW, Kim HL. Adolescent seizures and epilepsy syndromes. *Epilepsia* 2002; 43 (Suppl): 33–52.
28. Whiting S, Farrell K, Wirrell E. Diseases and syndromes associated with intractable epilepsy. *Adv Neurol* 2006; 97: 443–62.
29. Genetic and Developmental Epilepsy syndromes by age of onset. International League Against Epilepsy. <http://www.ilae.org/Visitors/Centre/ctf/CTFtable1.cfm> [gesehen 25.6.2009].
30. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, Guerrini R, Dobyns WB. Classification system for malformations of cortical development: update 2001. *Neurology* 2001; 57: 2168–78.
31. Berg AT, Levy SR, Novotny EJ, Shinnar S. Predictors of intractable epilepsy in childhood: a case-controlled study. *Epilepsia* 1996; 37: 24–30.
32. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM, Smith Rapaport S, Beckerman B. Early development of intractable epilepsy in children: a prospective study. *Neurology* 2001; 56: 1445–52.
33. Ohtsuka Y, Yoshinaga H, Kobayashi K, Murakami N, Yamatogi Y, Oka E, Tsuda T. Predictors and underlying causes of medically intractable localization-related epilepsy in childhood. *Pediatr Neurol* 2001; 24: 209–13.
34. Wirrell E, Whiting S, Farrell K. Management of intractable epilepsy in infancy and childhood. *Adv Neurol* 2006; 97: 463–91.
35. Benifla M, Otsubo H, Ochi A, Snead OC III, Rutka JT. Multiple subpial transections in pediatric epilepsy: indications and outcomes. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 992–8.
36. 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.
37. Sugimoto T, Otsubo H, Hwang PA, Hoffman HJ, Jay V, Snead OC III. Outcome of epilepsy surgery in the first three years of life. *Epilepsia* 1999; 40: 560–5.
38. 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.
39. Aldenkamp A, Arends J. The relative influence of epileptic EEG discharges, short nonconvulsive seizures, and type of epilepsy on cognitive function. *Epilepsia* 2004; 45: 54–63.
40. Devlin AM, Cross JH, Harkness W, Chong WK, Harding B, Vargha-Khadem F, Neville BG. Clinical outcomes of hemispherectomy for epilepsy in childhood and adolescence. *Brain* 2003; 126: 556–66.
41. Wyllie E, Comair YG, Kotagal P, Raja S, Ruggieri P. Epilepsy surgery in infants. *Epilepsia* 1996; 37: 625–37.
42. Jonas R, Nguyen S, Hu B, Asarnow RF, LoPresti C, Curtiss S, de Bode S, Yudovin S, Shields WD, Vinters HV, Matherm GW. Cerebral hemispherectomy: hospital course, seizure, developmental, language and motor outcomes. *Neurology* 2004; 62: 1712–21.

43. Sperli F, Spinelli L, Seeck M, Kurian M, Michel CM, Lantz G. EEG source imaging in pediatric epilepsy surgery: a new perspective in presurgical workup. *Epilepsia* 2006; 47: 981–90.
44. ILAE Commission on Neuroimaging: Recommendations for neuroimaging of patients with epilepsy. Commission on Neuroimaging of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38: 1255–6.
45. ILAE Commission on Neuroimaging: 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.
46. Widjaja E, Blaser S, Miller E, Kassner A, Shannon P, Chuang SH, Snead OC 3rd, Raybaud CR. Evaluation of subcortical white matter and deep white matter tracts in malformations of cortical development. *Epilepsia* 2007; 48: 1460–9.
47. Jayakar P, Duchowny M, Resnick T.J. Subdural monitoring in the evaluation of children for epilepsy surgery. *J Child Neurol* 1994; 9 (Suppl): 261–6.
48. Kamimura T, Tohyama J, Oishi M, Akasaka N, Kanazawa O, Sasagawa M, Kato M, Ohno K, Masuda H, Kameyama S, Uchiyama M. Magnetoencephalography in patients with tuberous sclerosis and localization-related epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: 991–7.
49. Minassian BA, Otsubo H, Weiss SW, Elliott I, Rutka JT, Snead OC III. Magnetoencephalographic localization in pediatric epilepsy surgery: comparison with invasive intracranial electroencephalography. *Ann Neurol* 1999; 46: 627–33.
50. Otsubo H, Ochi A, Elliott I, Chuang SH, Rutka JT, Jay V, Aung M, Sobel DF, Snead OC. MEG predicts epileptic zone in lesional extrahippocampal epilepsy: 12 pediatric surgery cases. *Epilepsia* 2001; 42: 1523–30.
51. Moore KR, Funke ME, Constantino T, Katzman GL, Lewine JD. Magnetoencephalographically directed review of high-spatial-resolution surface-coil MR images improves lesion detection in patients with extratemporal epilepsy. *Radiology* 2002; 225: 880–7.
52. Chugani DC, Chugani HT, Muzik O, Shah JR, Shah AK, Canady A, Mangner TJ, Chakraborty PK. Imaging epileptogenic tubers in children with tuberous sclerosis complex using alpha-[11C]methyl-L-tryptophan positron emission tomography. *Ann Neurol* 1998; 44: 858–66.
53. Van Paesschen W. Ictal SPECT. *Epilepsia* 2004; 45 (Suppl): 35–40.
54. Anderson DP, Harvey AS, Saling MM, Anderson V, Kean M, Abbott DF, Wellard RM, Jackson GD. fMRI lateralization of expressive language in children with cerebral lesions. *Epilepsia* 2006; 47: 998–1008.
55. Urbach H, Von Oertzen J, Klemm E, Koenig R, Linke DB, Kurthen M, Schramm J, Elger CE. Selective middle cerebral artery Wada test as a part of presurgical evaluation in patients with drug-resistant epilepsies. *Epilepsia* 2002; 43: 1217–23.
56. Wada J. A new method for determination of the side of cerebral speech dominance: a preliminary report on the intracarotid injection of sodium amyltal in man. *Igaku Seibutsugaku* 1949; 14: 221–2.
57. Meador KJ, Loring DW. The Wada test: controversies, concerns, and insights. *Neurology* 1999; 52: 1535–6.
58. Adelson PD, O'Rourke DK, Albright AL. Chronic invasive monitoring for identifying seizure foci in children. *Neurosurg Clin N Am* 1995; 6: 491–504.
59. Jayakar P, Dunoyer C, Dean P, Ragheb J, Resnick T, Morrison G, Bhatia S, Duchowny M. Epilepsy surgery in patients with normal or nonfocal MRI scans: integrative strategies offer long-term seizure relief. *Epilepsia* 2008; 49: 758–64.
60. Zumsteg D, Weiser HG. Presurgical evaluation: current role of invasive EEG. *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl): S55–S60.
61. Kivity S, Lerman P, Ariel R, Danziger Y, Mimouni M, Shinnar S. Long-term cognitive outcomes of a cohort of children with cryptogenic infantile spasms treated with high-dose adrenocorticotropic hormone. *Epilepsia* 2004; 45: 255–62.
62. Viverano F, Cilio MR. Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study. *Epilepsia* 1997; 38: 1270–4.
63. Gilliam F, Wyllie E, Kashden J, Faught E, Kotagal P, Bebin M, Wise M, Comair Y, Morawetz R, Kuzniecky R. Epilepsy surgery outcome: comprehensive assessment in children. *Neurology* 1997; 48: 1368–74.
64. Caplan R. Epilepsy in early development: the lesson from surgery for early intractable seizures. *Semin Pediatr Neurol* 1995; 2: 238–45.
65. Asarnow RF, LoPresti C, Guthrie D, Elliott T, Cynn V, Shields WD, Shewmon DA, Sankar R, Peacock WJ. Developmental outcomes in children receiving resection surgery for medically intractable infantile spasms. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 430–40.
66. Cross JH. Epilepsy surgery in childhood. *Epilepsia* 2002; 43 (Suppl): 65–70.

Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Martha Feucht

Geboren 1957. Medizinstudium an der Universität Wien, Promotion 1980. Ärztin für Allgemeinmedizin seit 1986. Facharztausbildung für Kinder- und Jugendheilkunde (Mautner-Markhof-Kinderspital), FÄ für Neurologie und Psychiatrie seit 1992, Zusatzfach Neuropsychiatrie des Kindes- und Jugendalters seit 1994. Habilitiert für das Fach Neurologie seit 1999. Prüfung in klinischer Elektroenzephalographie 1994, zerti-fizierte Ausbildungsberechtigung in klinischer Elektroenzephalographie seit 1996, Diplom für Epileptologie seit 2002. Stationsführende OÄ, Leiterin der Epilepsieambulanz und des EEG-Polygraphielabors der Universitätsklinik für Neuropsychiatrie des Kindes- und Jugendalters bis 2004, seit 2004 Leitung der Epilepsieambulanz, der Epilepsie-Monitoring Unit und des EEG-Labors der Univ Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde.



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](#)