

### Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die Beurteilung des Erfolges von epilepsiechirurgischen Eingriffen wird häufig durch kleine Patientenzahlen, kurze Beobachtungszeiten und uneinheitliche Klassifikationen bezüglich Anfallsreduktion erschwert. Für diese Studie wurden die Langzeitergebnisse nach selektiver Amygdala-Hippokampektomie (sAHE) bei Patienten mit therapierefraktärer Temporallappenepilepsie hinsichtlich Anfallsfreiheit, Komplikationsrate und die Veränderungen neuropsychologischer und psychosozialer Faktoren untersucht.

**Methode:** 400 Patienten, bei denen zwischen 1975 und 1999 eine sAHE durchgeführt wurde, wurden retrospektiv analysiert. Die Patienten wurden in eine „läsionelle“ (grobe Läsion) und „nicht-läsionelle“ (beinhaltet die Patienten mit Hippokampus-Sklerose) Gruppe eingeteilt. Es wurde weiter zwischen „kurativen“ und „palliativen“ Operationen unterschieden (Zuordnung präoperativ). Bei 369 Patienten mit einer Nachbeobachtung >12 Monaten (durchschnittlich 7,1 Jahre) wurde das Anfallsergebnis von Jahr zu Jahr und zum zuletzt verfügbaren Zeitpunkt mittels der Klassifikation nach Engel und der neuen ILAE-Klassifikation beurteilt.

**Resultate:** Zum zuletzt verfügbaren Zeitpunkt waren 66,9% der Patienten in der Klasse Engel I (frei von behindernden Anfällen), und 57,1% in der ILAE Klasse 1 (vollständig anfalls- und aurenfrei). Während sich die „läsionelle“ und die „nicht-läsionelle“ Gruppe hinsichtlich Anfallsergebnis nicht voneinander unterschieden, hatten Patienten mit „palliativer“ Operation erwartungsgemäss ein deutlich schlechteres Outcome als Patienten mit „kurativer“ Operation. Insgesamt erlitten 0,9% der Patienten „schwerere“ und 3,1% „leichte“ (innerhalb von 3 Monaten vollständig reversible) operationsbedingte Komplikationen.

**Schlussfolgerung:** Die sAHE ist eine sichere und effektive Therapie bei therapierefraktärer Mesialer Temporallappenepilepsie.

### Summary: Selective Amygdalohippocampectomy: Results of the Zurich Series 1975-1999\*

**Background:** The evaluation of the success of epilepsy surgery is often hindered by small patient populations, short postoperative follow-up periods and inconsistent outcome classification. We analysed retrospectively the long-term seizure outcome and complications after selective amygdalohippocampectomy (sAHE) in patients with refractory temporal lobe epilepsy as well

*Heinz-Gregor Wieser und Susanne Müller, Abteilung für Epileptologie und Elektroenzephalographie, Neurologische Klinik, Universitätsspital Zürich*

as the impact of sAHE on neuropsychological functions and psychosocial parameters.

**Methods:** 400 patients undergoing sAHE between 1975 and 1999 have been included into the analysis. The patients were divided into a “lesional” (harboring a gross lesion) and a “non-lesional” (including hippocampus sclerosis) group. sAHEs were pre-operatively classified into “curative” and “palliative” surgeries. 369 patients had a follow-up >12 months and their seizure outcomes were classified according the classification of Engel and the new ILAE classification in a “year by year” analysis and at the last available outcome.

**Results:** At the time of the last available outcome, 66.9% of the patients were in outcome class Engel I (free of disabling seizures) and 57.1% in the ILAE outcome class 1 (seizure- and aura-free). Seizure outcome was not different between the “lesional” and “non-lesional” group. However, the outcome was significantly worse after “palliative” sAHE compared to “curative” sAHE. 0.9% of the patients suffered from major and 3.1% from minor surgery related complications.

**Conclusion:** sAHE is a safe and effective procedure in patients suffering from refractory mesial temporal lobe epilepsy.

Epileptologie 2003; 20: 60 – 68

---

\*Dieser Artikel ist in weiten Teilen eine kondensierte deutsche Version (Zusammenfassung) der beiden kürzlich publizierten Arbeiten, Wieser HG, Ortega M, Friedman A, Yonekawa Y. Long-term seizure outcome, following amygdalohippocampectomy. J Neurosurg 2003; 98:751-763; und Wieser HG. Prognosis of temporal lobe epilepsy after surgery. In: Jallon P (ed): Prognosis of Epilepsies. Paris: John Libbey Eurotext Ltd., 2003:147-166.

Wir danken dem Editor, dem Verlag und den Mitautoren des J. Neurosurgery-Artikels, den Herren M. Ortega, A. Friedman und Y. Yonekawa, und dem Herausgeber und dem Verlag des Buches „Prognosis of Epilepsies“ für die Erlaubnis.

## Einleitung

Obwohl die epilepsiechirurgischen Eingriffe in den letzten Jahren kontinuierlich zugenommen haben<sup>[1-8]</sup>, gibt es immer noch eine bedeutende Anzahl Patienten, die trotz einer medikamentös therapierefraktären und für eine chirurgische Intervention geeigneten Epilepsieform nicht für die entsprechenden Abklärungen zugewiesen werden. Früher war ein Grund hierfür sicherlich die aufwändigen präoperativen Abklärungen, die zur Identifikation der primär epileptogenen Zone notwendig waren und welche z.T. langwierige und häufig auch invasive elektrophysiologische Untersuchungen beinhalteten. Letztere wurden in den letzten Jahren allerdings zunehmend durch moderne, nicht-invasive, bildgebende Verfahren ersetzt. Ein weiterer - und vielleicht der wichtigste - Grund für die zurückhaltende Zuweisungspraxis ist aber die Tatsache, dass nur wenige Studien existieren, in denen epilepsiechirurgische Eingriffe rigoros bezüglich langfristiger Anfallsfreiheit, Komplikationen und postoperativer Lebensqualität in einem grösseren Patientenkollektiv untersucht und mit medikamentösen Therapien verglichen wurden.

Die häufigste Epilepsieform, die medikamentös oft therapierefraktär ist, jedoch epilepsiechirurgisch erfolgreich angegangen werden kann, ist die Temporallappenepilepsie (TLE) mit mesio-basalem Anfallsursprung (Syndrom der Mesialen TLE, MTLE). Wir berichten hier über Operationserfolg, -komplika-tionen und postoperative Lebensqualität von 400 bis zur Operation therapie-refraktären Patienten mit MTLE, die von 1975-1999 im Universitätsspital Zürich mit einer selektiven Amygdala-Hippokampektomie (sAHE) behandelt wurden.

## Methoden

### Patienten

Zwischen 1975 und 1999 wurde am Universitätsspital Zürich bei insgesamt 400 Patienten (174 Frauen, 226 Männer) mit MTLE eine selektive Amygdala-Hippokampektomie durchgeführt (rechtsseitig: 206; linksseitig: 194). Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Operation betrug 31,8 Jahre, die mittlere Dauer der Epilepsie bis zur Operation 14,5 Jahre und das mittlere Alter bei Beginn des Anfallsleidens (Fieberkrämpfe nicht gerechnet) war 17,5 Jahre. Für die Analyse wurden diese Patienten in zwei verschiedene Untergruppen eingeteilt.

1 Ätiologie: „Nicht-läsionelle“ Gruppe. Patienten mit Hippokampus-Sklerose (HS) oder ohne pathologische Veränderungen im Resektat. „Läsionelle“ Gruppe: Patienten mit anderen Läsionen als HS, z.B. Tumoren, Gefässmissbildungen etc. Die definitive Zuteilung der Patienten zu diesen zwei Gruppen erfolgte aufgrund des histopathologischen Befundes; ein Grossteil konnte jedoch bereits aufgrund der bildgebenden Befunde

korrekt zugeteilt werden.

2 „Kurative“ versus „palliative“ sAHE: Als „kurativ“ wurden Operationen dann bezeichnet, wenn Anfallssemiologie, Bildgebung und Elektrophysiologie mit den - als primär epileptogenes Areal identifizierten - Hirnstrukturen oder mit der Läsion übereinstimmten und diese mediobasalen temporalen Strukturen vollständig entfernt werden konnten. Als „palliativ“ wurden Operationen bezeichnet, bei denen die anfallsgenerierenden Strukturen nicht oder nur unvollständig durch eine sAHE reseziert werden konnten, die resezierten mediobasalen temporalen Hirnareale aber nachweislich eine wichtige Rolle im Anfallsgeschehen, resp. Ausbreitung der Anfälle im Sinne einer sekundären Schrittmacherstruktur spielten<sup>[9]</sup>. Bei den meisten Patienten mit „palliativer sAHE“ fanden sich in den präoperativen Abklärungen Hinweise auf einen bilateralen Anfallsursprung oder auf eine Einbeziehung des Wernicke-Areals in die primär epileptogene Zone.

## Prächirurgische Abklärungen

Alle Patienten litten unter therapierefraktären einfachen- und komplex-partiellen (psychomotorischen) Anfällen mit z.T. sekundärer Generalisierung, die sie in ihrer Lebensqualität deutlich beeinträchtigten. Die präoperative Anfallsfrequenz wurde anhand der von den Patienten geführten Anfallskalender ermittelt und für die ILAE-Klassifikation als „Anfallstage/Monat“ angegeben. Bei 10 Patienten waren diese Angaben unvollständig, erlaubten jedoch eine Hochrechnung der ungefähren Anfallsfrequenz.

Seit 1977 wurde bei allen Patienten eine Computertomographie (CT) des Schädels durchgeführt, die nach 1985 durch eine Magnet-Resonanz-Tomographie (MRI) abgelöst wurde (T1, T2 und Proton gewichtete axiale und koronare Aufnahmen und seit 1997 zusätzlich FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) Aufnahmen). Während 1987-1988 wurden auch interiktuale „Single Photon Emission“ Computertomographien (SPECT) und nach 1988 <sup>18</sup>Fluoro-desoxyglukose-Positronenemissionstomographien (FDG-PET) zur Fokuslokalisierung eingesetzt. Seit 1993 wurden insgesamt 49 Patienten mittels <sup>1</sup>H-Magnet-Resonanzspektroskopien (MRS) und seit 1994 insgesamt drei Patienten mittels ikttualer SPECT-Untersuchungen abgeklärt.

Zwecks elektrophysiologischer und klinischer Fokuslokalisierung unterzogen sich alle Patienten einer Langzeit-Video-EEG-Telemetrie mit interiktualen und ikttualen (im Schnitt 7 Anfälle/Patient, min. 3, max. 54) Ableitungen. Bis 1984 wurden die meisten Patienten ohne erkennbare Läsionen in der Bildgebung mittels stereotaktisch implantierter Tiefenelektroden abgeklärt. Nach 1984 wurden die invasiven elektrophysiologischen Abklärungen zunehmend durch semi-invasive Foramen

ovale-Elektroden, wenn nötig in Kombination mit subduralen Strip- oder Gridelektroden, abgelöst<sup>[10-13]</sup>.

Eventuelle präoperative neuropsychologische Defizite wurden mittels einer standardisierten neuropsychologischen Testbatterie gesucht (Rey Auditory Verbal Learning Test (AVLT), modified Rey Visual Design Learning Test (VDLT), Rey Osterrieth Complex Figure Test, Word Fluency Test, Five Point Test, Stroop Test, Kramer Two-Group Test, Goldenberg Association Learning, Tachistoscopic Textual Decision Task). Bei Hinweisen auf ein erhöhtes Risiko für postoperative Gedächtnisdefizite, d.h. bilaterale Epileptogenese oder normale verbale Gedächtnisleistung bei geplanter linksseitiger sAHE, wurden die Patienten mit dem selektiven Temporallappen-Amobarbital-Gedächtnis-Test untersucht<sup>[14]</sup>. Bei diesem selektiven Amobarbital-Test wird durch Ko-Injektion von Amobarbital und einem SPECT-Tracer das Zielareal, die mediobasalen Temporallappenstrukturen, die bei einer sAHE entfernt werden, vorübergehend und reversibel funktionell ausgeschaltet und das damit verbundene Lern- und Gedächtnisdefizit neuropsychologisch gemessen.

### Selektive Amygdala-Hippokampektomie

Die Operation wurde nach der Technik von Yasargil<sup>[15-17]</sup> mit transsyllvischem Zugang und Entfernung des grössten Teiles des Mandelkerns (Amygdala), des Unkus, des Hippocampus proper und des vorderen Teiles des Gyrus parahippocampalis durchgeführt. Seit 1993 wurde das genaue Ausmass der Resektion mittels intraoperativer Ableitungen festgelegt (32-Kontakt-Gitterelektrode für den lateralen infero-anterioren Temporallappen, 4-Kontakt-Streifenelektrode für den intraventrikulären Hippokampus).

### Postoperative Verlaufsuntersuchungen

Die Patienten wurden zum erstenmal eine Woche nach der Operation, dann 3, 6 und 12 Monate nach der Operation und schliesslich, wenn möglich, in jährlichen Abständen klinisch (Neurostatus, Anfallsfrequenz, Antiepileptika, Dosis, Plasmaspiegel), und in etwas grösseren Abständen auch elektrophysiologisch und neuropsychologisch nachkontrolliert. Seit 1977 wurde bei allen Patienten eine postoperative CT-Untersuchung und nach 1985 eine postoperative MRI Untersuchung 3 - 6 Monate nach der Operation durchgeführt.

Zur Beurteilung des Operationserfolges hinsichtlich Reduktion der Anfallsfrequenz, wurden das Klassifikationssystem von Engel I-IV<sup>[1, 18, 19]</sup> und das neue ILAE-System 1-6<sup>[20]</sup> verwendet (Tabelle 1). Nur die Patienten mit einer postoperativen Beobachtungszeit von >12 Monaten (n = 369) wurden in diese Analyse eingeschlossen. Patienten mit Re-operationen wegen eines Tumorrezidives wurden von der Studie zum Zeitpunkt der Re-opera-

tion von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Vier Patienten der „nicht-läsionellen“ Gruppe wurden wegen persistierender Anfälle re-operiert. Sie wurden als Therapieversager eingestuft und zum Zeitpunkt der Re-operation von den weiteren Analysen ausgeschlossen. Bei diesen 4 Patienten fanden sich in der erneuten Abklärung Hinweise für eine ungenügende Resektion. Nach der Erweiterung der Resektion wurden alle 4 Patienten anfallsfrei.

Als postoperative Komplikationen wurden unerwünschte und unerwartete postoperative Ausfälle definiert. Als „leicht“ wurden Ausfälle definiert, die sich spätestens 3 Monate nach der Operation vollständig zurückgebildet hatten, als „schwer“ Ausfälle, die länger als 3 Monate andauerten und den Patienten im täglichen Leben behinderten. In die Analyse der operationsbedingten Komplikationen wurden alle bis 2002 operierten Patienten mit einer Nachuntersuchungszeit von >3 Monaten eingeschlossen (n = 453).

Zur Beurteilung der neuropsychologischen Veränderungen nach sAHE wurden 93 Patienten analysiert<sup>[21]</sup>, bei denen identische prä- und postoperative neuropsychologische Tests (s. oben) mit entsprechenden Parallelversionen durchgeführt worden waren. Patienten mit palliativer sAHE, Tumoren WHO II-IV oder postoperativen Komplikationen wurden von dieser Analyse ausgeschlossen.

Die psychosozialen Auswirkungen der Operation wurden mittels eines Fragebogens untersucht<sup>[22]</sup>. Fragen zu den folgenden Kategorien mussten beantwortet werden: Berufliche Situation (Einkommen, berufliche Stellung), Wohnverhältnisse, familiäre Beziehungen, Sozialkontakte, sexuelle Aktivität, Sport, Freizeitaktivitäten, Depression, Ängstlichkeit, Selbstbewusstsein, Unabhängigkeit und Lebensqualität als Gesamtes. Insgesamt wurden diese Fragen von 90 Patienten in einer für eine Analyse ausreichenden Qualität beantwortet.

### Statistik

Für Gruppenvergleiche mit kategorischen Daten wurde Fisher's exact Test und für kontinuierliche Daten der Mann-Whitney-Test angewendet. Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt. Eine lineare Regressionsanalyse wurde verwendet, um für jeden Patienten die Tendenz zur Verbesserung (Steigung < 0), Verschlechterung (Steigung > 0) zu berechnen. Eine schrittweise logistische Regressionsanalyse wurde angewendet, um den Einfluss von verschiedenen Variablen auf einen psychosozialen Faktor zu beurteilen. Für die neuropsychologischen Analysen wurden ein- und zwei-Faktor-ANOVA-Tests verwendet. Alle statistischen Analysen wurden mit SPSS 10.1 durchgeführt.

**Tabelle 1**

	Klassifikation nach Engel	ILAE - Klassifikation
I	Frei von behindernden Anfällen	
	A Vollständige postoperative Anfallsfreiheit	1 Vollständige Anfallsfreiheit, keine Auren
	B Nur nicht-behindernde einfach-partielle Anfälle	1a Vollständige Auren- und Anfalls-freiheit seit Operation
	C Seltene behindernde Anfälle postoperativ, seit mindestens 2 Jahren keine behindernden Anfälle mehr	2 Nur Auren
D Generalisierte Anfälle nach Medikamentenreduktion		
II	Seltene behindernde Anfälle („nahezu anfallsfrei“)	
	A Initial frei von behindernden Anfällen, nun seltene Anfälle	3 1-3 Anfallstage/Jahr, mit oder ohne Auren
	B Seltene behindernde Anfälle seit Operation	
	C Initial häufigere, seit 2 Jahren nur noch seltene behindernde Anfälle	
D Nur nächtliche Anfälle		
III	Lohnenswerte Verbesserung	
	A Lohnenswerte Anfallsreduktion	4 4 Anfallstage/Jahr bis zu einer 50%igen Reduktion der Anfallstage/Jahr im Vergleich zu präoperativ, mit oder ohne Auren
B Längere Phasen mit Anfallsfreiheit, insgesamt mehr als 50% der Beobachtungsphase, jedoch weniger als 2 Jahre		
IV	Keine lohnenswerte Verbesserung	
	A Signifikante Reduktion der Anfälle	5 <50%-Reduktion der präoperativen Anfallstage/Jahr bis 100% Zunahme der Anfallstage/Jahr
	B Keine signifikante Reduktion der Anfälle	
C Verschlechterung der Anfallsituation	6 >100% Zunahme der Anfallstage/Jahr	

Postoperative Klassifikation des Anfallsergebnisses nach Engel im Vergleich zur neuen Klassifikation der ILAE.

**Resultate**

**Übersicht über Untergruppen**

Von den 400 untersuchten Patienten mit sAHE gehörten 218 (55%) in die „läsionelle“ Gruppe. Bei 74,3% dieser Patienten wurde ein Tumor nachgewiesen (WHO I (Gangliogliom, Astrozytom, DNET): 23%, WHO II (Astrozytom, Oligodendrogliom, Gangliogliom): 29,3%, Tumor WHO > II ( v.a. Astrozytome WHO III): 22%). Bei weiteren 18,8% wurde eine Gefäßmissbildung/-tumor und bei 6,9% eine Dysgenese (kortikale Dysplasie, Hamartom, tuberöse Sklerose) im Resektat gefunden. Fasst man die Gangliogliome (31), Gangliozytom (1), DNET (5) und Hamartome (8) als Dysontogenetische Läsionen zusammen so erhält man in dieser Gruppe 45 Patienten.

182 Patienten konnten der „non-läsionellen“ Gruppe zugeordnet werden (83% mit Hippokampus-Sklerose, 17% mit normaler Histologie). Bei 34 von 218 Patienten der „läsionellen“ Gruppe (16%; bzw. 8,5% von 400 Patienten) fand sich eine doppelte Pathologie („dual pathology“), d.h. eine vaskuläre, tumorale oder andere Temporalappen-Läsion mit zusätzlicher Hippokampus-Sklerose. Bei der Hälfte der Patienten mit „normaler Histologie“ standen nur geringe Gewebemengen für eine histologische Untersuchung zur Verfügung, was eine zuverlässige Beurteilung erschwerte. **Tabelle 2** gibt einen Überblick über die weiteren Charakteristika dieser beiden Gruppen. Insgesamt 356 (89%) der Operationen wurden als „kurativ“ und 44 (11%) als „palliativ“ eingestuft.

**Tabelle 2**

	„Läsionell“	„Nicht-läsionell“
Zahl	218	182
Rechts/Links	108/110	98/84
M/F	116/102	110/72
Kurativ/ Palliativ	218/0	139/43
Alter bei Beginn der Anfälle	23,0 ± 16,1	11,8 ± 9,8*
Alter bei Operation	30,5 ± 15,0	33,2 ± 10,8
Dauer der Epilepsie	7,5 ± 8,7	21,4 ± 10,3*
% Patienten mit mehr als 3 AED vor Operation	10,6	36,7*
Anfallstage im Jahr vor Operation	176,9 ± 151,3	131,7 ± 120,7
Beobachtungs- zeit (Monate)	77,2 ± 68,1	94,7 ± 63,4

**Patienten Charakteristika**

Rechts, rechtsseitige sAHE; Links, linksseitige sAHE; M, Männer; F, Frauen. Anfallstage: 24h Periode mit einem Anfall oder mehreren Anfällen. Zur Berechnung der Anfallstage vor der Operation wurden die 12 Monate vor der Operation genommen, wobei für die Zeit während der Abklärung mit Medikamentenreduktion korrigiert wurde.

\*p < 0,05 im Vergleich mit der „läsionellen“ Gruppe.

**Tabelle 3a**

Prozentsatz der Patienten in den verschiedenen Outcome-Klassen (Klassifikation nach Engel und ILAE-Klassifikation)

Jahre post Op	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	L
Patienten: 400	369	331	287	261	234	203	188	169	147	125	111	100	80	67	47	38	24	369
<b>Engel</b>																		
I	70,7	70,1	66,6	65,1	65,8	70,0	71,8	69,2	66,7	63,2	64,0	63,0	61,2	56,7	59,6	60,5	66,7	66,9
II	9,2	10,0	10,1	8,8	9,8	8,3	8,0	10,1	10,2	12,0	10,8	9,0	10,0	10,5	8,5	5,3	0,0	10,9
III	13,3	13,0	15,0	16,9	15,4	14,3	11,7	12,4	14,3	14,4	14,4	16,0	16,3	17,9	21,3	21,0	29,1	14,6
IV	6,8	6,9	8,3	9,2	9,0	7,4	8,5	8,3	8,8	10,4	10,8	12,0	12,5	14,9	10,7	13,2	4,2	7,6
<b>ILAE</b>																		
1	56,4	56,4	54,0	53,7	55,5	61,1	62,2	62,1	59,2	56,8	56,8	57,0	53,7	49,2	48,9	52,6	58,4	57,1
1a	56,4	50,1	42,2	39,1	38,0	38,9	38,3	34,9	32,7	33,6	33,4	33,0	32,5	25,3	23,4	23,7	29,2	36,8
2	13,3	11,5	9,4	8,0	9,0	8,4	6,9	6,5	6,1	5,6	6,3	6,0	7,5	6,0	8,5	7,9	8,3	8,4
3	7,3	9,1	10,5	9,6	9,0	5,9	7,5	6,5	6,8	10,4	9,0	6,0	5,0	6,0	6,4	5,3	0,0	9,8
4	13,5	13,3	15,0	17,2	14,5	11,8	10,1	11,9	13,6	11,2	13,5	15,0	17,5	19,4	19,2	18,4	20,8	15,2
5	9,5	9,7	11,1	11,5	12,0	12,8	13,3	13,0	14,3	16,0	14,4	16,0	16,3	19,4	17,0	15,8	12,5	9,5

L, letztes verfügbares Outcome. Von den insgesamt 400 operierten Patienten wurden 31 wegen einer < 1 Jahr postoperativen Beobachtungszeit von der Analyse ausgenommen. Keine Patienten in ILAE Klasse 6.

**Tabelle 3b**

Outcome (letzte verfügbare Klassifikation) in den verschiedenen histologischen Untergruppen (in Prozenten)

	Vaskulär	Tumore WHO I	Tumore WHO II	Tumore WHO III-IV	Dysontogenetische Läsionen	HS +++	HS ++	HS +	Normale Histologie
Patienten:	41	50	64	48	54	53	41	57	31
<b>Engel</b>									
I	73,7	72,7	60	60,6	72,6	86,6	76,5	58,8	48,4
II	10,5	15,9	13,3	12,1	11,8	4,3	8,8	9,8	12,9
III	10,5	9,1	18,3	21,2	11,8	4,3	11,8	19,6	19,3
IV	5,3	2,3	8,3	6,1	3,9	4,3	2,9	11,8	19,3
<b>ILAE</b>									
1	50,0	47,7	43,3	51,5	45,1	67,4	55,9	54,9	38,7
1a	26,7	18,2	8,3	0,0	23,5	39,1	29,4	23,5	12,9
2	0,0	6,8	6,7	9,1	3,9	15,2	14,7	3,9	9,7
3	7,9	13,6	11,7	9,1	9,8	8,7	11,8	5,9	9,7
4	15,8	11,4	18,3	24,2	13,7	4,3	11,8	15,7	19,3
5	2,6	2,3	11,7	6,1	3,9	4,3	5,9	19,6	22,6

Vaskulär, vaskuläre Läsionen, d.h. Kavernome, arteriovenöse Malformationen etc.; HS, Hippokampus-Sklerose; +++, schwer; ++, mässig; +, leicht. Normale Histologie, kein pathologischer Befund; beachte, dass bei der Hälfte der Patienten in dieser Gruppe nur sehr kleine Gewebeproben für die Untersuchung zur Verfügung standen.

### Postoperative Anfallsfrequenz

Die Entwicklung der postoperativen Anfallsfrequenz wurde bis maximal 24 Jahre verfolgt. Von den 400 bis 1999 operierten Patienten wurden 31 wegen Beobachtungszeiten von weniger als einem Jahr ausgeschlossen, so dass insgesamt 369 Patienten für diese Analyse zur Verfügung standen. Im Mittel betrug die Beobachtungszeit 7,1 Jahre; bei 125 Patienten war sie 10 Jahre oder länger. **Tabelle 3a** gibt eine Übersicht über den Prozentsatz Patienten in den verschiedenen Anfalls-Outcome-Klassen im Langzeitverlauf, **Tabelle 3b** eine Übersicht über das Anfallsergebnis aufgeschlüsselt nach

histologischer Diagnose. In der „läsionellen“ Gruppe war das Anfallsergebnis gleich gut für „Gefäßläsionen“, „Tumore WHO I“ und „Dysontogenetische Läsionen“, jedoch schlechter bei „Tumoren WHO II-IV“. In der „non-läsionellen“ Gruppe hatten Patienten mit schwerer Hippokampus-Sklerose das beste und Patienten mit „normalem histologischen Befund“ das schlechteste postoperative Anfallsergebnis. Die Regressionsanalyse zeigte, dass 19% der Patienten im Laufe der Jahre eine Tendenz zur Verbesserung des Anfallsergebnisses und 57% ein stabiles Outcome zeigten, während sich 24% verschlechterten. Generell war das Anfallsergebnis in der „kurativen“ Gruppe erwartungsgemäss deutlich besser als in der „palliativen“ Gruppe.

**Tabelle 4**

Komplikation	„Läsionelle“ sAHE	„Nicht-läsionelle“ sAHE	Total	Prozent
<b>Intrakranielles Hämatom:</b>				
Akut epidural		2	2	0,44
Akut subdural	2		2	0,44
Verzögert subdural		1	1	0,22
<b>Hirnnervenausfälle:</b>				
III- N. oculomotorius	1	3	4	0,88
IV- N. trochlearis		1	1	0,22
Homonyme Hemianopsie	1	1	2	0,44
<b>Hemiparese:</b>				
Kontralateral transient	2	2	4	0,88
Kontralateral persistierend	2	1	3	0,66
Transiente Dysphasie		1	1	0,22
Verbales Gedächtnisdefizit	1		1	0,22
Wundinfektion	1	1	2	0,44
Meningitis		1	1	0,22
Tiefe Beinvenenthrombose	1	1	2	0,44
<b>Total</b>	<b>11</b>	<b>15</b>	<b>26</b>	<b>5,73</b>

#### Übersicht über die postoperativen Komplikationen bei 453 Patienten mit sAHE

Insgesamt waren zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Anfallsergebnis-Klassifizierung 65,5 % der Patienten vollständig anfallsfrei (ILAE 1 & 2: „läsionelle“ Gruppe: 64,9%; „nicht-läsionelle“ Gruppe: 66,1%). 28,8% erlitten eine mindestens 50%-Reduktion der Anfallsfrequenz (ILAE 3-4: „läsionelle“ Gruppe: 28,2%; „nicht-läsionelle“ Gruppe: 21,7%) und 9,5% der Patienten hatten eine postoperative Anfallsreduktion von weniger als 50% (ILAE 5: „läsionelle“ Gruppe: 6,5%; „nicht-läsionelle“ Gruppe: 12,2%).

Die Reduktion der Anfallsfrequenz schlägt sich auch in der antiepileptischen Therapie nieder. Zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Outcome-Klassifikation hatte bei 55,1% die antiepileptische Medikation reduziert werden können und 36,2% Patienten nahmen gar keine Medikamente mehr ein.

#### Komplikationen

Bei insgesamt 453 sAHE kam es zu insgesamt 26 Komplikationen bei 21 Patienten (4,6%). Fünf Patienten erlitten je 2 Komplikationen. In 17 Fällen (3,8%) handelte es sich um „leichte“ Komplikationen, in 4 Fällen (0,9%) um „schwere“ Komplikationen. Die Operationsmortalität lag bei Null. **Tabelle 4** gibt einen Überblick über die postoperativen Komplikationen.

#### Einfluss der sAHE auf neuropsychologische Parameter

93 Patienten (45 Männer, 48 Frauen; mittleres Alter 33,4 Jahre) wurden in die neuropsychologische Analyse eingeschlossen (linksseitige sAHE: 43; rechtsseitige sAHE 50). 61 von diesen 93 Patienten gehörten zur „nicht-läsionellen-kurativen“ Gruppe, die anderen 32 zur „läsionellen-kurativen“ Gruppe. 13 Patienten waren Linkshänder.

Die wesentlichen Resultate für verschiedene Aspekte der prä- und postoperativen Gedächtnisleistung und einige der Frontalhirnfunktionen (Stroop Test; Five Point Test, Word Fluency) können wie folgt zusammengefasst werden:

Bei den nach der Seite der Operation und Art der Läsion getrennt analysierten mittleren Differenzen zwischen prä- und postoperativer Leistung im „Rey Auditory Verbal Learning Test (AVLT)“ und „modifizierten Rey Visual Design Learning Test (VDLT)“ gibt es zwischen der „läsionellen“ und „nicht-läsionellen“ Gruppe keinen Unterschied. Patienten mit linksseitiger sAHE verschlechterten sich nach der Operation etwas und haben im AVLT postoperativ eine signifikant schlechtere Leistung als Patienten mit rechtsseitiger sAHE. Patienten mit rechtsseitiger sAHE verbesserten sich nach der Operation in diesem Test leicht. Der Unterschied prä-/postoperative Leistung ist jedoch in keiner der beiden Gruppen signifikant. Signifikant jedoch ist wiederum die Interaktion zwischen Operationsseite und prä/postoperativer Leistung im AVLT. Im VDLT finden sich zwischen rechts- und linksseitiger sAHE keine Unterschiede in den prä- und postoperativen Leistungen. Die Unterschiede zwischen prä- und postoperativer Leistung beim Abrufen der komplexen Figur nach Rey-Osterrieth sind nach links- und rechtsseitiger sAHE gleich. Insgesamt findet sich bei beiden Gruppen eine leichte, jedoch nicht signifikante Verbesserung. Im Stroop Test und im Verbal Fluency Test waren die prä-/postoperativen Leistungen in keinem dieser Tests signifikant unterschiedlich.

#### Psychosoziales Outcome

68,9% der in dieser Analyse eingeschlossenen Patienten gaben an, zum Zeitpunkt der Befragung anfallsfrei zu sein, 5,6% hatten weniger als 5 Anfälle/Jahr, 7,8% berichteten über eine deutliche, d.h. mehr als 90%-Reduktion der Anfallsfrequenz. **Tabelle 5** gibt einen Überblick über die durch die Operation bedingten Veränderungen in den verschiedenen psychosozialen Bereichen.

Die logistische Regressionsanalyse zeigte, dass persistierende epileptische Anfälle und unerwünschte Nebenwirkungen der Antiepileptikatherapie nach postoperativen psychiatrischen Erkrankungen den stärksten Einfluss auf ein negatives psychosoziales Outcome hatten. Die Dauer der epileptischen Erkrankung, das Ge-

**Tabelle 5**

Kategorie	„Verbessert“	„Unverändert“	„Verschlechtert“
Berufliche Situation	30	48	22
Beziehung, Familie	33	57	10
Sozialkontakte	53	41	6
Sexuelle Aktivität *	30	50	9
Sport	32	64	3
Freizeit	63	28	9
Depression	49	40	11
Ängstlichkeit	51	40	9
Selbstbewusstsein	54	38	8
Unabhängigkeit	47	48	6
Lebensqualität	66	27	8

\*diese Frage wurde nur von 80 Patienten beantwortet.

#### Veränderungen der psychosozialen Verhältnisse nach sAHE (in Prozent) bei 90 Patienten.

schlecht und das Vorhandensein von neuropsychologischen Defiziten beeinflussten das psychosoziale Outcome ebenfalls.

Die verschiedenen psychosozialen Parameter waren mit den folgenden Variablen signifikant korreliert:

- Einkommen mit psychiatrischer Erkrankung.
- Berufliche Stellung mit psychiatrischer Erkrankung und unerwünschten Medikamenten-Nebenwirkungen.
- Familiäre Beziehungen mit Dauer der Epilepsie, psychiatrischer Erkrankung und Geschlecht.
- Sozialkontakte mit schweren Anfällen mit Stürzen, Depression und Geschlecht.
- Sexuelle Aktivität mit komplex-partiellen Anfällen und Dauer der Epilepsie.
- Sport/Freizeit mit Alter bei der Operation.
- Depression mit unerwünschten Medikamenten-Nebenwirkungen.
- Ängstlichkeit mit schweren Anfällen mit Sturz, neuropsychologischen Defiziten und unerwünschten Medikamenten-Nebenwirkungen.
- Unabhängigkeit mit postoperativer Anfallsreduktion.
- Selbstvertrauen mit psychiatrischer Erkrankung und unerwünschten Medikamenten-Nebenwirkungen.
- Allgemeine Lebensqualität mit schweren Anfällen mit Sturz und psychiatrischer Erkrankung.

## Diskussion

Die Analyse der 400 Patienten, bei denen von 1975 – 1999 wegen einer therapierefraktären Temporallappenepilepsie am Universitätsspital Zürich eine sAHE durchgeführt worden war, hat gezeigt, dass (1.) die

sAHE in gut ausgewählten Patienten in einem hohen Prozentsatz zu Anfallsfreiheit oder zumindest einer deutlichen Reduktion der Anfälle führt. Insgesamt kam es bei 90,5% der Patienten postoperativ zu einer mehr als 50%-igen Reduktion der Anfallsfrequenz. Somit sind die Resultate der sAHE hinsichtlich Anfallsreduktion denen der ausgedehnten Temporallappenresektionen ebenbürtig. (2.) sAHEs, die von einem erfahrenen Neurochirurgen durchgeführt werden, haben eine niedrige Rate an intra- und postoperativen Komplikationen. Neuropsychologische Funktionen werden durch eine sAHE gar nicht oder nur gering beeinträchtigt, wobei linksseitige sAHE aber mit grösserem Risiko hinsichtlich Gedächtnisabfall belastet sind und sorgfältige präoperative Gedächtnisabklärungen erfordern. Zusammengekommen machen diese beiden Charakteristika die sAHE zu einer für den Patienten sicheren Operation.

In dieser Langzeit-Studie wurde nachgewiesen, dass die sAHE in einem hohen Prozentsatz von Patienten mit MTLT zu einer langfristigen und deutlichen Reduktion der Anfallsfrequenz führt. Die Zahlen dieser sAHE-Langzeitergebnis-Studie sind mit Resultaten von Zentren, an denen bei MTLT Temporallappenresektionen durchgeführt werden, durchaus vergleichbar. So waren zum Beispiel in der UCLA-Serie von 1961-1983 79% der Patienten mit Outcome Engel I während des ersten postoperativen Jahres auch noch nach 5 Jahren in dieser Kategorie I. In der Zürcher sAHE-Serie war dies bei 83,3% der Patienten in der „läsionellen“ Gruppe und bei 85,7% der Patienten in der „nicht-läsionellen“ Gruppe der Fall. In der UCLA Serie waren 81% der Patienten mit Outcome Engel I in den ersten zwei Jahren auch noch nach 5 Jahren in dieser Kategorie Engel I. In der Zürcher Serie waren dies 89% der Patienten in der „läsionellen“-Gruppe und 88% in der „nicht-läsionellen“ Gruppe. Ähnlich gute Erfolge hinsichtlich Anfallsreduktion mit Amygdala-Hippokampektomien werden auch von anderen Epilepsiezentren berichtet <sup>[23]</sup>. Solche Zahlen widerlegen die Befürchtung, dass es nach umschriebeneren Resektionen häufiger zum Wiederauftreten von Anfällen kommen könnte als nach Temporallappenresektionen.

Eine kürzlich veröffentlichte, randomisierte Studie von Wiebe et al. <sup>[24]</sup> demonstrierte erstmals die Überlegenheit der Epilepsiechirurgie gegenüber einer medikamentösen Therapie bei Patienten mit Temporallappenepilepsie. In dieser Studie waren 58% der Patienten mit Temporallappenresektionen während eines Jahres frei von Anfällen mit Bewusstseinsbeeinträchtigung (Outcome Engel I) aber nur 8% der medikamentös therapierten Patienten. In der Zürcher sAHE Serie waren nach einem Jahr 70,6% der Patienten in der Gruppe mit Outcome Engel I, womit der Schluss gezogen werden kann, dass auch umschriebene Resektionen bei Temporallappenepilepsien eindeutig bessere Erfolge zeigen als medikamentöse Therapien.

Das postoperative Outcome nach sAHE war bei Patienten der „läsionellen“ Gruppe und Patienten der „nicht-läsionellen“ Gruppe gleich gut. In der letzteren

Gruppe war der Prozentsatz von Patienten mit einer klassischen Hippokampus-Sklerose (charakterisiert durch schweren Neuronenverlust mit Aussparung des Ammonshorn-Sektors CA2, ausgeprägte Gliose, ausgeprägte supragranuläre Dispersion) mit deutlicher postoperativer Anfallsreduktion deutlich höher als bei Patienten mit atypischer Hippokampus-Sklerose (charakterisiert durch mässigen, diffusen Neuronenverlust, mässige Gliose, wenig supragranuläre Dispersion) oder normaler Histologie. Das deutlich schlechtere Outcome der Patienten in der „palliativen“ Gruppe im Vergleich zu den Patienten in der „kurativen“ Gruppe ist nicht erstaunlich. Die Zuordnung zur „palliativen“ Gruppe erfolgte aufgrund von Hinweisen auf eine nicht auf den Hippokampus beschränkte und deshalb durch eine sAHE wahrscheinlich nicht vollständig resezierbare primär epileptogene Zone in den präoperativen Abklärungen. Diese Patienten könnten zu den etwa 20% MTLE-Patienten gehören, bei denen sich in der histologischen Untersuchung diskrete, in der Bildgebung nicht erfassbare, diffuse dysgenetische epileptogene Veränderungen in einem grösseren Bereich des Temporallappens finden<sup>[25]</sup>. Solche Patienten würden möglicherweise eher von einer „massgeschneiderten“ ausgedehnten Temporallappenresektion unter elektrokortikographischer Kontrolle als von einer sAHE profitieren.

Im Vergleich zu einer Temporallappenresektion ist die sAHE zeitaufwändiger und technisch schwieriger. Trotzdem ist die Komplikationsrate in unserer sAHE-Serie etwas tiefer (0,9% leichte Komplikationen, 3,8% schwere Komplikationen) als bei anderen grösseren epilepsiechirurgischen Serien. Zum Beispiel wurden in einer grossen schwedischen Serie 3,1% schwere und 8,9% leichtere Komplikationen beschrieben<sup>[26]</sup>. Die limitierte Resektion bei der sAHE hat aber auch den Vorteil, funktionelles Hirngewebe zu schonen. Bereits eine frühere Studie in einer Untergruppe der hier analysierten Patienten hat gezeigt, dass das neuropsychologische Outcome bei sAHE eher besser ist als bei konventionellen Temporallappenresektionen<sup>[27]</sup>. Dies wurde auch in dieser Studie wieder bestätigt, in der nach sAHE keine signifikanten Verschlechterungen der neuropsychologischen Funktionen im Vergleich zu prä-operativ nachgewiesen werden konnten. Dies ist aber wahrscheinlich auch darauf zurückzuführen, dass bei allen operierten Patienten, bei denen die präoperativen Abklärungen ein erhöhtes Risiko für postoperative neuropsychologische Ausfälle gezeigt hatten, ein selektiver Temporallappen-Amobarbital-Gedächtnis-Test durchgeführt wurde.

## Schlussfolgerung

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass die sAHE bei therapierefraktärer mesialer Temporallappenepilepsie eine effektive und sichere Therapie darstellt. Dies gilt vor allem für die Untergruppe von Patienten mit klassischer Hippokampus-Sklerose mit konkordanten

Befunden in der Bildgebung und EEG. Da ein langjähriges, schlecht kontrolliertes Anfallsleiden negative Auswirkung auf neuropsychologische Funktionen und auf die psychosoziale Integration hat, ist es wichtig, die Diagnose einer therapierefraktären Epilepsie früh zu stellen und die Patienten rechtzeitig für weitere Abklärungen an ein entsprechend spezialisiertes Zentrum zu überweisen.

## Referenzen

- <sup>1</sup> Engel J Jr, Van Ness P, Rasmussen TB et al. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel J Jr (ed): *Surgical Treatment of the Epilepsies*. ed.2. New York: Raven Press, 1993: 609–621
- <sup>2</sup> Jensen I. Temporal lobe surgery around the world: results, complications and mortality. *Acta Neurol Scand* 1975; 52: 354–373
- <sup>3</sup> Lüders H (ed): *Epilepsy Surgery*. New York: Raven Press, 1992
- <sup>4</sup> Oxbury J, Polkey C, Duchowny M (eds): *Intractable Focal Epilepsy*. London: W. B. Saunders, 2000
- <sup>5</sup> Rasmussen TB. Cortical resection for medically refractory focal epilepsy: results, lessons and questions. In: Rasmussen TB, Marion R (eds): *Functional Neurosurgery*. New York: Raven Press, 1979: 253–269
- <sup>6</sup> Shorvon S, Dreifuss F, Fish D, Thomas D (eds): *The Treatment of Epilepsy*. Oxford: Blackwell Science; 1996
- <sup>7</sup> Tuxhorn I, Holthausen H, Boenigk H (eds): *Pediatric Epilepsy Syndromes and their Surgical Treatment*. London: John Libbey & Comp., 1997
- <sup>8</sup> Wieser HG, Silfvenius H. Overview. *Epilepsy surgery in developing countries*. *Epilepsia* 2000; 41S4: 3–9
- <sup>9</sup> Wieser HG. *Electroclinical Features of the Psychomotor Seizure*. Stuttgart/London: Fischer/Butterworths, 1983
- <sup>10</sup> Wieser HG. Stereoelectroencephalography. In: Wieser HG, Elger CE (eds): *Presurgical Evaluation of Epileptics*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer, 1987: 192–204
- <sup>11</sup> Wieser HG, Elger CE, Stodieck SRG. The 'Foramen Ovale Electrode': A new recording method for the preoperative evaluation of patients suffering from mesio-basal temporal lobe epilepsy. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1985; 61:314–322
- <sup>12</sup> Wieser HG, Schwarz U. Topography of foramen ovale electrodes by 3D image reconstruction. *Clinical Neurophysiology* 2001; 112: 2053–2056
- <sup>13</sup> Zumsteg D, Wieser HG. Presurgical evaluation: Current role of invasive EEG. *Epilepsia* 2000; 41S3: S55–S60



- <sup>14</sup> Wieser HG, Müller S, Schiess R et al. The anterior and posterior selective temporal lobe amobarbital tests: angiographical, clinical, electroencephalographical, PET and SPECT findings, and memory performance. *Brain and Cognition* 1997; 33: 71-97
- <sup>15</sup> Wieser HG, Yasargil MG. Selective amygdalohippocampectomy as a surgical treatment of mesiobasal limbic epilepsy. *Surg Neurol* 1982; 17: 445-457
- <sup>16</sup> Yasargil MG, Teddy PJ, Roth P. Selective amygdalohippocampectomy: operative anatomy and surgical technique. In: Simon L, Brihaye J, Guidetti B, et al. (eds): *Advanc Techn Stand Neurosurg* 1985; 12: 92-123
- <sup>17</sup> Yasargil MG, Wieser HG, Valavanis A et al. Surgery and results of selective amygdala-hippocampectomy in one hundred patients with nonlesional limbic epilepsy. *Neurosurg Clin N Am* 1993; 4:243-261
- <sup>18</sup> Engel J Jr. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel J Jr (ed): *Surgical Treatment of the Epilepsies*. New York: Raven Press, 1987: 553-571
- <sup>19</sup> Engel J Jr (ed.): *Surgical Treatment of the Epilepsies*. New York: Raven Press, 1993
- <sup>20</sup> Wieser HG, Blume WT, Fish D et al. ILAE Commission Report. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery. *Epilepsia* 2001; 42: 282-286
- <sup>21</sup> Treyer V. Neuropsychologische Leistungen vor und nach selektiver Amygdalohippocampektomie. Lizentiatsarbeit, Philosophische Fakultät I, Universität Zürich, 2000.
- <sup>22</sup> Kurmann-Bärlocher A. Veränderung der psychosozialen Situation von 90 Patienten der Zürcher AHE-Serie nach Amygdalohippocampektomie. Dissertation, Medizinische Fakultät, Universität Zürich, 2000.
- <sup>23</sup> Robinson S, Park TS, Bourgeois BFD et al. Transparahippocampal selective amygdalohippocampectomy in children and adolescents: Efficacy and cognitive morbidity. *J Neurosurg* 2000; 93: 402-409
- <sup>24</sup> Wiebe S, Blume WT, Girvin JP. Effectiveness and efficiency of surgery in temporal lobe epilepsy study group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal lobe epilepsy. *NEJM* 2001; 345: 311-318
- <sup>25</sup> Stefan H, Feichtinger M, Pauli E et al. Magnetic resonance spectroscopy and histopathological findings in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 41-46
- <sup>26</sup> Rydenhag B, Silander HC. Complications of epilepsy surgery after 654 procedures in Sweden, September 1990 – 1195: a multicenter study based on the Swedish National Epilepsy Surgery Register. *Neurosurg* 2001; 49: 51-56
- <sup>27</sup> Birri R, Perret E, Wieser HG. Der Einfluss verschiedener Temporallappenoperationen auf das Gedächtnis von Epileptikern. *Nervenarzt* 1982; 53: 144-149

Korrespondenzadresse:  
 Prof. Dr. med. H.- G. Wieser  
 Abteilung für Epileptologie  
 und Elektroenzephalographie  
 Neurologische Klinik  
 Universitätsspital Zürich  
 Frauenklinikstrasse 26  
 CH 8091 Zürich  
 Tel. 0041 1 255 55 30  
 Fax 0041 1 255 44 29  
 hgw@usz.ch