

**Aus der Klinik für Neurologie  
(Direktor: Prof. Dr. med. C. Kessler)  
der Medizinischen Fakultät  
der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald**

**Die klinische Relevanz von pathologischen  
EEG-Veränderungen bei Patienten mit kryptogen fokaler  
Epilepsie**

**Inaugural-Dissertation  
zur  
Erlangung des akademischen  
Grades**

**Doktor der Medizin  
(Dr. med.)**

**der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Ernst-Moritz-Arndt-Universität**

**Greifswald  
2003**

vorgelegt von:  
Matthias Gestewitz  
geb. 25.01.1975  
in Bad Saarow-Pieskow

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Heyo K. Krömer

1. Gutachter: Prof. Dr. med. U. Runge  
2. Gutachter: PD Dr. med. H. Hamer

Raum: Hörsaal der Klinik für Neurologie,  
Ernst-Moritz-Arndt-Universität  
Ellernholzstr. 1/2  
17489 Greifswald

Tag der Disputation: 20.10.2003

## Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung .....	1
2.	Patienten und Methodik.....	10
2.1	Die Zusammenstellung der Untersuchungspopulation.....	10
2.2	Einschlusskriterien .....	10
2.3	Erfassung der Patienten- und krankheitsbezogenen Parameter.....	11
2.4	Elektroenzephalographie: Durchführung und Auswertung.....	13
2.4.1	Epileptiforme Muster .....	14
2.4.2	Hintergrundaktivität, Wellenparoxysmen und fokale Verlangsamungen.....	16
2.4.3	Kraniale Computertomographie (CCT) und kraniale Magnetresonanztomographie (cMRT) .....	18
2.5	Statistische Datenauswertung.....	18
3.	Ergebnisse .....	20
3.1	Zusammensetzung der Patientengruppen.....	20
3.2	Epileptische Anfälle sowie deren Kombinationen .....	25
3.3	Medikamentöse Therapie .....	27
3.4	EEG - Analyse.....	29
3.4.1	Hintergrundaktivität.....	29
3.4.2	Wellenparoxysmen.....	30
3.4.3	Fokale Verlangsamung / Wellenfokus.....	32
3.5	Epileptiforme Muster - Gruppenvergleich .....	40
3.5.1	EM - Art und Häufigkeit.....	40
3.5.2	EM - Dichte.....	41
3.5.3	EM - Häufigkeit unter Provokationsmaßnahmen .....	42
3.5.4	EM - Häufigkeit definierter Amplituden .....	43
3.5.5	EM - Dauer.....	43
3.5.6	EM - Rechte oder linke Hemisphäre ? .....	45
3.5.7	EM - Topographische Analyse .....	46

3.6	Epileptiforme Muster - Zeitpunkt der EEG-Ableitung .....	47
3.6.1	Zusammenfassung der Analyse definierter EEG-Parameter für EM im zeitlichen Verlauf - AFG .....	49
3.6.2	Zusammenfassung der Analyse definierter EEG-Parameter für EM im zeitlichen Verlauf - NAFG .....	56
3.7	Epileptiforme Muster: Cluster - Gruppenvergleich.....	61
3.7.1	Cluster - Art und Häufigkeit der EM .....	61
3.7.2	Cluster - Anzahl der EM .....	62
3.7.3	Cluster - Dauer .....	63
3.7.4	Cluster - Dichte .....	63
3.7.5	Cluster - Rechte oder linke Hemisphäre ? .....	64
3.7.6	Cluster - Topographie .....	65
3.8	Cluster - Zeitpunkt der EEG-Ableitung .....	67
3.8.1	Zusammenfassung der Analyse definierter EEG-Parameter für Cluster im zeitlichen Verlauf - AFG .....	68
3.8.2	Cluster im zeitlichen Verlauf - NAFG .....	72
3.9	Diskriminanzanalyse .....	73
4.	Diskussion .....	76
5.	Zusammenfassung.....	87

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abb. 1:</b>	EEG-Lineal nach Prof. Schütz .....	14
<b>Abb. 2:</b>	Messung der Amplitude .....	15
<b>Abb. 3:</b>	Messung der Dauer .....	15
<b>Abb. 4:</b>	Zusammensetzung der Patientengruppen.....	20
<b>Abb. 5:</b>	Mittleres Alter zu Krankheitsbeginn (= mittleres Manifestationsalter) und mittlere Dauer bis zum 1. EEG .....	21
<b>Abb. 6:</b>	Alter der Patienten bei Erstkonsultation der Epilepsieambulanz .....	22
<b>Abb. 7:</b>	Mittleres Alter zu Krankheitsbeginn (= mittleres Manifestationsalter), mittlere Dauer bis zum 1. EEG in Jahren im Geschlechtervergleich .....	23
<b>Abb. 8:</b>	Krankheitsdauer bis zur 1. Konsultation der EMAU in Jahren - Geschlechtervergleich.....	24
<b>Abb. 9:</b>	Art der epileptischen Anfälle und deren Kombinationen - Gruppenvergleich .....	26
<b>Abb. 10:</b>	Art der epileptischen Anfälle sowie deren Kombinationen - Geschlechtervergleich.....	27
<b>Abb. 11:</b>	Häufigkeit des Auftretens von pathologischen Veränderungen der Hintergrundaktivität - Gruppenvergleich .....	30
<b>Abb. 12:</b>	Wellenparoxysmen - Gruppenvergleich.....	31
<b>Abb. 13:</b>	Wellenfokus - Gruppenvergleich .....	32
<b>Abb. 14:</b>	Hirdbefund / Frequenzband - Gruppenvergleich .....	35
<b>Abb. 15:</b>	Wellenfokus: Topographie - Gruppenvergleich.....	37
<b>Abb. 16:</b>	Wellenfokus: diskontinuierlich oder kontinuierlich - Gruppenvergleich.....	38
<b>Abb. 17:</b>	Wellenfokus: Betroffene Hemisphäre - Gruppenvergleich .....	39
<b>Abb. 18:</b>	Maximale Anzahl von EM pro EEG und Patient .....	40
<b>Abb. 19:</b>	Häufigkeit und Art von EM - Gruppenvergleich .....	41
<b>Abb. 20:</b>	Dichte der EM - Gruppenvergleich.....	42
<b>Abb. 21:</b>	Häufigkeit der EM unter Provokationsmaßnahmen - Gruppenvergleich.....	43
<b>Abb. 22:</b>	Häufigkeit definierter Amplituden der EM - Gruppenvergleich .....	44
<b>Abb. 23:</b>	Dauer der EM - Gruppenvergleich.....	44
<b>Abb. 24:</b>	Rechte oder linke Hemisphäre? Lokalisation der EM - Gruppenvergleich...	45
<b>Abb. 25:</b>	Topographische Analyse der EM - Gruppenvergleich.....	46
<b>Abb. 26:</b>	Vergleich der EEG innerhalb der Gruppen .....	47
<b>Abb. 27:</b>	EM - Anzahl im zeitlichen Verlauf.....	48
<b>Abb. 28:</b>	Übersicht über die Parameter im Verlauf – AFG.....	49

<b>Abb. 29:</b>	AFG: Dauer der EM (in ms), EEG 2 - EEG 3.....	50
<b>Abb. 30:</b>	AFG: Dauer der EM (in ms), EEG 3 - EEG 4.....	50
<b>Abb. 31:</b>	AFG: Dichte der EM, EEG 1 - EEG 2.....	51
<b>Abb. 32:</b>	AFG: Dichte der EM, EEG 3 - EEG 4.....	51
<b>Abb. 33:</b>	AFG: Lokalisation der EM, rechte oder linke Hemisphäre?, EEG 1 - EEG 2.....	52
<b>Abb. 34:</b>	AFG: Topographie der EM, EEG 0 - EEG 01.....	53
<b>Abb. 35:</b>	AFG: Topographie der EM, EEG 1 - EEG 2.....	54
<b>Abb. 36:</b>	AFG: Topographie der EM, EEG 2 - EEG 3.....	55
<b>Abb. 37:</b>	Übersicht über die Parameter im Verlauf - NAFG.....	56
<b>Abb. 38:</b>	NAFG: Vergleich der mittleren Amplitude (in $\mu\text{V}$ ), EEG 0 - EEG 05.....	57
<b>Abb. 39:</b>	NAFG: Lokalisation aller EM für die Hemisphäre im Verlauf.....	58
<b>Abb. 40:</b>	NAFG: Lokalisation der EM, rechte oder linke Hemisphäre?, EEG 2 - EEG 3.....	58
<b>Abb. 41:</b>	NAFG: Topographie der EM, EEG 0 - EEG 01.....	60
<b>Abb. 42:</b>	NAFG: Topographie der EM, EEG 1 - EEG 2.....	60
<b>Abb. 43:</b>	Cluster: Art der EM - Gruppenvergleich.....	61
<b>Abb. 44:</b>	Cluster: Anzahl der EM - Gruppenvergleich.....	62
<b>Abb. 45:</b>	Cluster: Dauer (in sec) - Gruppenvergleich.....	63
<b>Abb. 46:</b>	Cluster: Dichte - Gruppenvergleich.....	64
<b>Abb. 47:</b>	Cluster: Rechte oder linke Hemisphäre? - Gruppenvergleich.....	65
<b>Abb. 48:</b>	Cluster: Topographie - Gruppenvergleich.....	66
<b>Abb. 49:</b>	Vergleich der EEG innerhalb der Gruppe.....	67
<b>Abb. 50:</b>	Cluster - Anzahl im zeitlichen Verlauf.....	68
<b>Abb. 51:</b>	Übersicht über die EEG-Parameter für Cluster im Verlauf in der AFG.....	69
<b>Abb. 52:</b>	AFG: Art der EM in den Clustern, EEG 0 - EEG 01.....	69
<b>Abb. 53:</b>	AFG : Dichte der Cluster (in sec), EEG 1 - EEG 2.....	70
<b>Abb. 54:</b>	AFG: Topographie der Cluster, EEG 0 - EEG 01.....	71
<b>Abb. 55:</b>	AFG: Topographie der Cluster, EEG 2 - EEG 3.....	72

## **Tabellenverzeichnis:**

Tabelle 1:	Minima, Maxima sowie Mittelwerte für das Alter der Patienten zu Krankheitsbeginn (Manifestationsalter) und die Dauer bis zum 1. EEG in Jahren - Gruppenvergleich .....	21
Tabelle 2:	Minima, Maxima sowie Mittelwerte für das Alter der Patienten zu Krankheitsbeginn (Manifestationsalter) und die Dauer bis zum 1. EEG in Jahren - Geschlechtervergleich .....	24
Tabelle 3:	Pharmakotherapie und Wirksamkeit .....	28
Tabelle 4:	NAFG und Lokalisation des Wellenfokus im Verlauf - unilateral versus bilateral .....	33
Tabelle 5:	AFG und Lokalisation des Wellenfokus im Verlauf - unilateral versus bilateral .....	34
Tabelle 6:	Klassifizierungsergebnisse .....	73
Tabelle 7:	Struktur-Matrix .....	74
Tabelle 8:	Klassifizierungsergebnisse .....	74
Tabelle 9:	Struktur-Matrix .....	75

## **Anhangsverzeichnis:**

Anhang 1:	Auswertungsbogen
Anhang 2:	EEG-Auswertungsbogen
Anhang 3:	Auswertungsbogen der Epileptiformen Muster/Cluster
Anhang 4:	EEG-Ableitungsschemata der Kinderklinik Greifswald von 1995 - 1998
Anhang 5:	EEG-Ableitungsschemata der Kinderklinik Greifswald ab 1998
Anhang 6:	EEG-Ableitungsschemata der Neurologischen Universitätsklinik Greifswald bis 1992
Anhang 7:	EEG-Ableitungsschemata der Neurologischen Universitätsklinik Greifswald zwischen 1992 – 1994
Anhang 8:	EEG-Ableitungsschemata der Neurologischen Universitätsklinik Greifswald von 1994 - aktuell

## Abkürzungsverzeichnis:

Abb.	= Abbildung
AFG	= Anfallsfreie Gruppe
AV	= Allgemeinveränderungen
CBZ	= Carbamazepin
CCT	= kranielle Computertomographie
cMRT	= kranielle Magnetresonanztomographie
EEG	= Elektroenzephalographie
EFA	= einfach fokaler Anfall
EM	= epileptiforme Muster
EMAU	= „Ernst-Moritz-Arndt-Universität“
GM	= Grand mal (tonisch klonischer Anfall)
HV	= Hyperventilation
KFA	= komplex fokaler Anfall
M	= Mittelwert
Md	= Median
NAFG	= Nicht anfallsfrei gewordene Gruppe
PB	= Phenobarbital
PHT	= Phenytoin
PRM	= Primidon
Sd	= Standardabweichung
SH	= Sharp wave
SHWK	= Sharp-slow-wave-Komplex
SP	= Spike wave
SPWK	= Spike-slow-wave-Komplex
VAL	= Valproinsäure

## 1. Einleitung

Epileptische Anfälle sind die klinischen Erscheinungen akuter Funktionsstörungen des Gehirns, deren pathophysiologische Grundlage und Gemeinsamkeit darin besteht, dass Ganglienzellverbände plötzlich in abnorme exzessive Erregung geraten. Die Anfälle entstehen in der Folge von Ursachenkonstellationen, in denen die genetisch determinierte Anfallsbereitschaft, hirnorganische Läsionen und Intoxikationen sowie bekannte und unbekannte Einflussfaktoren nebeneinander wirken (Rabending 1981).

Die Art der epileptischen Anfälle sowie die Summe klinischer Zeichen und Symptome, die gewöhnlich gemeinsam auftreten, charakterisieren die Epilepsien und Epilepsiesyndrome. Dazu gehören unter anderem die Ätiologie, das Manifestationsalter und die Provokationsfaktoren der epileptischen Anfälle, deren Schwere, Chronizität sowie die tageszeitliche Bindung.

Unterschieden wird in generalisierte oder fokale epileptische Anfälle und Epilepsiesyndrome, die ätiologisch in eine idiopathische, kryptogene und symptomatische Gruppe unterteilt werden.

Idiopathisch bedeutet, dass epileptische Anfälle ohne bekannte vorausgegangene Schädigungen auftreten. In der Regel handelt es sich um Anfälle, die sich altersbezogen, d.h. im Kindesalter manifestieren und für die eine genetische Disposition vermutet wird. Idiopathische Epilepsien werden nicht zuletzt auch durch elektroenzephalographische Charakteristika definiert, die eng mit der Diagnose verbunden sind. Als symptomatisch werden Epilepsien bezeichnet, die Folge einer bekannten oder klinisch hinreichend sicher vermutbaren Erkrankung des Zentralnervensystems sind. Kryptogenetisch bedingt heißt, dass aus klinischer Erfahrung eine vorausgegangene zerebrale Schädigung anzunehmen ist, die jedoch verborgen bleibt oder (noch) nicht nachweisbar ist. Das Syndrom der

kryptogen fokalen Epilepsie beinhaltet je nach Lokalisation des epileptogenen Focus das Auftreten einfach fokaler, komplex fokaler sowie sekundär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle (ILAE 1989).

Die Elektroenzephalographie (EEG) ist das am häufigsten verwendete diagnostische Verfahren in der Epileptologie. Diese Methode hat dort auch den höchsten klinischen Stellenwert; sie bleibt die wichtigste Zusatzuntersuchung bei der Abklärung epileptischer Anfälle (Binnie 1996, Worrell et al. 2002). Die sicherste diagnostische Aussage erhält man dabei aus der simultanen Registrierung iktaler EEG-Muster und der paroxysmalen klinischen Symptomatik (Ebner 2001), also der Anfallssemiologie, wie es das Video-EEG-Monitoring ermöglicht.

Ein häufiges Graphoelement der fokalen Epilepsie im EEG, das sowohl iktal als auch interiktal auftritt, ist der Sharp wave (SH) oder Sharp-slow-wave-Komplex (SHWK); seltener werden Spike wave (SP) und Spike-slow-wave-Komplexe (SPWK) aufgezeichnet. Unter dem Terminus Sharp wave (steile Welle) versteht man eine steil akzentuierte, zumeist biphasische und überwiegend oberflächennegative Potentialschwankung mit einer Dauer von 70-200 ms (Chatrian et al. 1974, Walczak et Jaykar 1997). Bei der Festlegung der Dauer bezieht man sich auf die Breite der Basis der negativen Hauptkomponente, bei biphasischen Spitzen auf die Breite der beiden Teilkomponenten; man findet aber auch andere Festlegungen (Celesia et Chen 1976). Sharp wave treten in der Regel mit einer langsamen, ebenfalls negativen Nachschwankung auf, was man als Sharp-slow-wave-Komplex zusammenfasst. Elektrophysiologisch betrachtet handelt es sich dabei nicht um einzelne Dipole im Kortex, die das oberflächlich ableitbare Potential bestimmen, sondern um die elektrischen Feldpotentiale einer Vielzahl senkrecht angeordneter synchron erregter Neurone oder Neuronenbündel, die ausgedehntere Dipolschichten erzeugen (Zschoke 1995). In der Literatur werden diese Spitzenpotentiale auch als „epilepsietypische Potentiale“ oder „epileptiforme Muster“ (EM)

bezeichnet. Oberflächennegative Potentialschwankungen von weniger als 70 ms Dauer werden als Spike wave bezeichnet. Es ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt jedoch nicht klar, ob die Trennung zwischen Sharp wave und Spike wave von klinischem Nutzen ist (Walczak et Jaykar 1997).

Wie häufig sind EM in den EEG-Aufzeichnungen von Patienten mit Epilepsie interiktal nachzuweisen? Grundsätzlich gilt es dabei zu bedenken, dass die Sensitivität des EEG durch folgende methodologische Faktoren beeinflusst wird: 1. Eine EEG-Aufzeichnung stellt immer einen limitierten Zeitraum dar, so dass irregulär auftretende interiktale EM einer Erfassung durch das EEG tatsächlich entgehen können. 2. EM können relativ sicher mit intrakranialen Elektroden registriert werden; Oberflächenelektroden jedoch erfassen z.B. frontobasale und temporomesiale Hirnstrukturen nicht (Walczak et Jaykar 1997). 3. Antiepileptika wie Babbiturate und Benzodiazepine unterdrücken das Auftreten von EM; ihr Absetzen jedoch kann generalisierte EM zur Folge haben (Schmidt 1982). Unter Berücksichtigung dieser Einflussfaktoren liegt die Sensitivität des standardisierten Oberflächen-EEG gemäß ten-twenty-System einschließlich Hyperventilation und Photostimulation für interiktale EM bei nur 50% (Goodin 1984, Salinsky 1987, Binnie 1999). Allerdings lässt sich diese durch die Wiederholung der EEG-Ableitung und den Vigilanzzustand des Patienten während der EEG-Ableitung deutlich erhöhen. Die Wahrscheinlichkeit steigt auf ca. 92%, wenn EEG-Ableitungen wiederholt werden (Salinsky 1987, Binnie 1996), ein Schlafentzugs-EEG abgeleitet wird oder die EEG-Ableitung in kurzer zeitlicher Latenz (maximal 2 Tage) zum epileptischen Anfall erfolgt (Gotman und Marciani 1985, Sundaram 1990). Interessanterweise konnten Marsan und Zivin 1970 zusätzlich differenzieren, dass der Nachweis von EM sowohl bei generalisierten als auch fokalen Epilepsien offenbar vom betroffenen Individuum abhängig ist. In ihrer Arbeit hatten ca. 30% der Patienten mit Epilepsie EM in allen Verlaufskontroll-EEG geboten, weitere 52% zeigten die Muster in

wiederholten Ableitungen nur unregelmäßig und die restlichen Epilepsiepatienten nie. Außerdem waren EM häufiger in den EEG-Ableitungen von Kindern als in denen von Erwachsenen zu finden, und die Wahrscheinlichkeit ihrer Registrierung stieg, je jünger das Manifestationsalter der Epilepsie war. Geiger et al. 1978 konnten außerdem zeigen, dass ein nicht unerheblicher Anteil von Patienten ohne interiktale EM - immerhin 34% - in derselben EEG-Sitzung trotzdem einen (fokalen) epileptischen Anfall erlitt. Folglich lässt der fehlende Nachweis von EM im EEG in keinem Fall den Schluss zu, dass sich kein epileptischer Anfall in absehbarer Zeit ereignen wird oder - allgemeingültiger – keine Epilepsie vorliegt. Nicht zuletzt können auch Gesunde oder Patienten mit anderen Grunderkrankungen, jedoch ohne Epilepsie, in unterschiedlichen Ausmaßen EM im EEG aufweisen - eine Erkenntnis, die in der Spezifität des EEG ihren Ausdruck findet (Zivin et al. 1968, Goodin et al. 1984, Gregory et al. 1993, Jabbari et al. 2000). EM im EEG ohne Anamnese epileptischer Anfälle sind in rund 0-2,2% vorzufinden und dann wahrscheinlich, wenn – wie in der häufig zitierten Studie von Zivin und Ajmone-Marsan 1968 geschehen – Patienten mit neurologischen Erkrankungen nicht ausgeschlossen werden (Binnie et Stefan 1999). Ergänzend gehen Form und Lokalisation der EM in die Spezifität mit ein. So ist das Auftreten von frontalen oder temporalen Spikes in einem sehr hohen, das Auftreten okzipitaler Spikes in weitaus geringerem Maße mit dem Vorhandensein einer Epilepsie verknüpft (Hecker 1979, Hughes 1980, Brandl 2001).

Worin liegt also die Bedeutung der interiktalen EM bei Epilepsien?

Während Patienten mit einer idiopathisch generalisierten Epilepsie anhand generalisierter 3/sec-Spike-slow-wave-Komplexen im EEG mit hoher Wahrscheinlichkeit als nicht anfallsfrei identifiziert werden können, kann dieser Rückschluss bei Patienten mit einer fokalen Epilepsie nicht so einfach gezogen werden. Jeder erfahrene Epileptologe kennt Patienten, die trotz Anfallsfreiheit EM aufweisen oder umgekehrt trotz hoher

Anfallsfrequenz unauffällige EEG bieten (Kasteleijn-Nolst Trenité 1997). Macht es also überhaupt Sinn, das EEG beim Vorliegen einer fokalen Epilepsie zur Einschätzung des Risikos erneuter epileptischer Anfälle heranzuziehen? Sind auch im Falle fokaler Epilepsien EEG-Parameter definierbar, die Informationen zur Prognose beinhalten? Genauer: Liegen in den bekannten EEG-Parametern wie Art und Dichte der EM, Frequenz der Hintergrundaktivität oder fokalen Verlangsamungen mehr Informationen verborgen als bisher bekannt?

Rund 20-30% aller Epilepsiepatienten werden trotz Einsatz verschiedener Antiepileptika nicht anfallsfrei (Sander 1993, Trinka 2001), wobei trotz zahlreicher Studien bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine Einigkeit darüber besteht, welche Faktoren für die Prognose einer Epilepsie ausschlaggebend sind. Klinische Parameter wie frühes Manifestationsalter, der Anfallstyp (Grand maux, komplex fokale Anfälle), hohe initiale Anfallsfrequenz, neurologische und neuropsychologische Defizite (z.B. Gedächtnisstörungen) sowie postnatal erworbene Hirnläsionen scheinen mögliche, voneinander unabhängige Prädiktoren für die Pharmakoresistenz epileptischer Anfälle zu sein (Loiseau et al. 1983, Annergers et al. 1986, Runge 1996, Äikä et al. 1999, Trinka et al. 2001), wobei konträre Meinungen bekannt sind (Hopkins et al. 1988). Bis heute liegen nur wenige Studien vor, die sich explizit mit der prognostischen Aussagefähigkeit von EEG-Untersuchungen bei fokalen Epilepsien beschäftigen. Erschwerend kommt hinzu, dass die dort angewandte Methodik der EEG-Analysen häufig nicht detailliert dargestellt ist oder sich auf die Analyse nur weniger EEG-Variablen beschränkt. Darüber hinaus unterbleibt vor allem eine eindeutige Syndromtrennung der Epilepsien oder sie entspricht nicht den Richtlinien der ILAE 1989, so dass eine nur begrenzte Vergleichbarkeit der zur Verfügung stehenden Studien resultiert. Eine endgültige Beurteilung der prognostischen Wertigkeit des EEG bei fokalen Epilepsien steht demnach noch aus, und die im Folgenden genannten Arbeiten spiegeln die

kontroverse Diskussion wider: 1994 meinte Penin, dass eine Verlangsamung der Hintergrundaktivität auf  $< 7,5/\text{sec}$  (soweit nicht pharmakogenen Ursprungs), außerdem fokale Verlangsamungen, denen im CCT oder cMRT ein morphologisches Substrat zugrunde liegt, sowie eine Häufung von 6-7/sec-Wellen über der vorderen Schädelhälfte für eine Rezidivneigung bei fokalen Epilepsien sprechen. Ein vor medikamentöser Therapie pathologisch verändertes EEG müsse trotz häufiger EM nicht prognostisch ungünstig sein, wohingegen ein zu Therapiebeginn unauffälliges EEG, das im Verlauf pathologisch würde, für „eine ungünstige Prognose“ stehe. Schon 1967 hatten Kuhl et al. bei fokalen Epilepsien symptomatischer Genese ebenfalls den Verlauf von EEG-Veränderungen für die Prognose betont. Sie fanden eine hohe Korrelation zwischen persistierenden pathologischen EEG-Befunden und dem Wiederauftreten von epileptischen Anfällen; war das EEG nur zu Beginn pathologisch und dann unauffällig, sprach dies für die Wahrscheinlichkeit einer hohen Anfallsfreiheit (68%). Das einzelne EEG war somit prognostisch nicht entscheidend. Eine aktuellere Arbeit zur prognostischen Relevanz des EEG und seiner Veränderung im zeitlichen Verlauf ist die von Runge 1996. Patienten mit kryptogen fokaler Epilepsie wurden solchen mit symptomatisch fokaler Epilepsie gegenübergestellt. In der Gruppe der kryptogen fokalen Epilepsie interessierten vor allem die Patienten, die trotz adäquater antiepileptischer Medikation nicht anfallsfrei wurden. Runge konnte zeigen, dass sich diese Gruppe durch den Nachweis bitemporaler fokaler Verlangsamungen im EEG und durch die Persistenz von EM - die anfallsfreien Patienten verloren diese im Verlauf der Zeit – auszeichnete. Weniger den Verlauf pathologischer EEG-Veränderungen als die Wertigkeit des initialen EEG betonten Loiseau et al. 1983. Sie fanden heraus, dass eine Anfallsfreiheit nur dann wahrscheinlich war, wenn das initiale EEG frei von EM war (81% der Patienten wurden in 5 Jahren und 87% in 10 Jahren anfallsfrei). Auch Van Donselar zeigte 1992 in einer prospektiven Studie, dass im Fall eines

ersten epileptischen Anfalles das Wiederholungsrisiko allein anhand der initialen EEG-Untersuchung einschließlich des Schlafentzugs-EEG ermittelt werden könne. Traten EM im EEG auf, betrug die Wiederholungswahrscheinlichkeit eines Anfalles 83%; fanden sich andere pathologische EEG-Veränderungen (ausgenommen EM), hatte dieses ein Wiederholungsrisiko von 41% zur Folge; fielen beide EEG normal aus, kam es in nur 12% zu einem erneuten epileptischen Anfall. Es bestand also eine deutlich bessere Prognose, wenn das initiale EEG frei von EM war. Die Rückfallrate bei Nachweis fokaler EM war übrigens höher als bei generalisierten Mustern (87% versus 78%). 6 Jahre zuvor hatten Annegers et al. 1986 eine retrospektive Studie zur Risikoabschätzung erneuter epileptischer Anfälle nach einem ersten fokalen oder generalisierten epileptischen Anfall nicht symptomatischer versus symptomatischer Genese durchgeführt und anhand ihrer Ergebnisse in ähnlicher Weise die Bedeutung des initialen EEG betont. Das kumulative Risiko aller Patienten lag für einen erneuten epileptischen Anfall bei 36% im 1. Jahr, bei 48% nach 3 Jahren und 56% nach 5 Jahren. Das Risiko erhöhte sich um den Faktor 2,2, wenn im EEG generalisierte SPWK, fokale SP oder SH, fokale Verlangsamungen oder unspezifische Verlangsamungen nachweisbar waren.

Bereits 1965 maßen Ranheim et al. dem EEG in der Frage der Prognose einer Epilepsie - unabhängig ob generalisiert oder fokal - keinerlei Bedeutung bei. Sie beschrieben, dass eine Tendenz zur Normalisierung des EEG bei Anfallsfreiheit genauso wenig wie eine Zunahme pathologischer EEG-Befunde bei wiederholten Anfällen zu finden sei. Auch nach Hopkins et al. 1988 ist das EEG für die Abschätzung des Wiederholungsrisikos epileptischer Anfälle bei generalisierten und fokalen Epilepsien gänzlich ohne Bedeutung. Elwes et al. 1984 ergänzten, dass auch EEG von noch nicht behandelten Patienten keine neuen Aspekte lieferten; hier hätte die Anwesenheit von fokalen und generalisierten Verlangsamungen sowie EM

keine prognostische Relevanz. 1985 quantifizierten Gotman und Marciani EM und zeigten, dass epileptische Anfälle unabhängig davon auftreten, ob präiktal viel oder wenig EM aufgezeichnet wurden. 1985 wählte Overweg einen besonderen methodischen Ansatz, indem er EEG-Veränderungen unter Antiepileptika-Reduktion bei 62 anfallsfreien Patienten mit überwiegend fokaler Epilepsie untersuchte. Der Autor konnte nachweisen, dass pathologische EEG-Veränderungen nicht mit dem Wiederauftreten epileptischer Anfälle korreliert waren. Im Gegenteil: Eine signifikante Zunahme von SH war ausgerechnet in der anfallsfreien Gruppe zu verzeichnen. Beghi 1988 und Rademacher 1988 meinten ebenfalls, dass epilepsietypische Potentiale prognostisch keinen großen Aussagewert haben; Rademacher betonte jedoch ähnlich wie Penin 1994 die Bedeutung der Verlangsamung der Grundaktivität im EEG als Hinweis auf einen ungünstigen Verlauf. Die aktuellste Arbeit ist die von Trinka et al. 2001, der bei Patienten mit einer fokalen Epilepsie keinen prognostischen Zusammenhang mit fokalen oder generalisierten EM, Herdbefunden oder Allgemeinveränderungen im EEG fand. Auch Fowle und Binnie 2000 formulierten in ihrer Übersichtsarbeit zum „Sinn und Unsinn des EEG“, dass zumindest fokale EM nicht mit einer erhöhten Wiederholungswahrscheinlichkeit epileptischer Anfälle korreliert seien.

In der Zusammenschau der bisher publizierten Arbeiten zur Elektroenzephalographie und Prognose von Epilepsien ist nicht von der Hand zu weisen, dass diejenigen Arbeiten, die sich gegen eine prognostische Relevanz von pathologischen EEG-Veränderungen aussprechen, in ihrer Zahl überwiegen. Dennoch kann aus unserer Sicht aufgrund der oben aufgeführten methodologischen Unklarheiten und mangelnder Vergleichbarkeit der Arbeiten untereinander eine endgültige Einschätzung der Wertigkeit des EEG im Hinblick auf die Prognose fokaler Epilepsien nicht abschließend formuliert werden.

Wir stellten uns daher die Aufgabe, anhand einer prospektiven 5-jährigen Verlaufsbeobachtung von Patienten mit kryptogen fokaler Epilepsie und adäquater antiepileptischer Medikation – die einen anfallsfrei, die anderen nicht anfallsfrei - EEG-Untersuchungen hinsichtlich ihrer prognostischen Relevanz zu evaluieren. Es interessierte, ob sich EEG-Befunde der nicht anfallsfreien Patienten von denen der anfallsfrei gewordenen Patienten unterschieden.

## **2. Patienten und Methodik**

### **2.1 Die Zusammenstellung der Untersuchungspopulation**

32 Patienten der Neurologischen Klinik der Ernst-Moritz-Arndt Universität (EMAU) Greifswald wurden in unsere Studie eingeschlossen und im Zeitraum 1988 – 1995 untersucht. Gemäß den Kriterien der ILAE 1989 wiesen diese die Diagnose einer kryptogen fokalen Epilepsie auf. Retrospektiv erhoben wir anamnestische Daten vor Diagnosestellung der Epilepsie und analysierten prospektiv ausgewählte Parameter einschließlich klinischer und EEG-Faktoren nach Einschluss in die Studie über einen Zeitraum von 5 Jahren. Ein besonderes Augenmerk legten wir dabei auf die Angaben zu Fieberanfällen, frühkindlichen Traumata und Infektionen sowie einer psychomotorischen Entwicklungsretardierung. Erfasst wurden die neurologische und psychiatrische Untersuchung zum Zeitpunkt der Diagnose, die Ergebnisse der EEG-Analyse vor Beginn der antiepileptischen Medikation und die bildgebende Diagnostik (kraniale Computertomographie (CCT) sowie kraniale Magnetresonanztomographie (cMRT)). Weiterhin erfassten wir die Typen der epileptischen Anfälle, die Anfallsfrequenz vor Beginn der Antiepileptika, die antiepileptische medikamentöse Therapie und die Serumspiegel der jeweiligen Antiepileptika.

### **2.2 Einschlusskriterien**

Als Einschlusskriterien in unsere Studie setzten wir voraus:

1. Mindestens eine kraniale Bildgebung (CCT, cMRT) war gefordert.
2. EEG-Aufzeichnungen mussten im Verlauf der Erkrankung zu definierten Zeitpunkten aufgezeichnet werden.

- EEG 0 = EEG ohne oder unter nicht ausreichender antiepileptischer  
Behandlung,  
EEG 01 = kurz nach / mit Beginn der antiepileptischen Therapie,  
EEG 1 = nach 1-jähriger antiepileptischer Behandlung,  
EEG 2 = nach 2-jähriger antiepileptischer Behandlung,  
EEG 3 = nach 3-jähriger antiepileptischer Behandlung,  
EEG 4 = nach 4-jähriger antiepileptischer Behandlung,  
EEG 5 = nach 5-jähriger antiepileptischer Behandlung.

Grundvoraussetzungen waren das Vorhandensein von mindestens 3 EEG sowie das Vorliegen des EEG 0, um einen Vergleich der EEG zwischen nicht ausreichend oder nicht behandelten Patienten und im Verlauf antiepileptisch behandelter Patienten anstellen zu können. Es wurde darauf geachtet, dass alle EEG nach einer mindestens 24-stündigen anfallsfreien Periode abzuleiten waren, sofern im Vorfeld ein epileptischer Anfall auftrat.

3. Eine gute Compliance des Patienten war notwendig. Diese wurde durch fortlaufende klinische Untersuchungen der Serumspiegel der Antiepileptika dokumentiert.

Weitere Voraussetzung für den Einschluss in unsere Studie war, dass die neurologische Untersuchung sowie die kraniale Bildgebung ohne pathologischen Befund ausfielen, wie es die ILAE 1989 für die Diagnose einer kryptogen fokalen Epilepsie fordert. Patienten mit schwergradigen Psychosyndromen wurden nicht in unsere Studie eingeschlossen.

### **2.3 Erfassung der Patienten- und krankheitsbezogenen Parameter**

Wir unterteilten die 32 Patienten in eine durch die antiepileptische Therapie anfallsfrei gewordene Gruppe (im folgenden als „AFG“ bezeichnet) und in eine Gruppe, bei der keine Anfallsfreiheit erreicht werden konnte (im folgenden als „NAFG“ bezeichnet). Als Anfallsfreiheit wurde eine

Kontrolle der Anfälle, d.h. ein Nichtwiederauftreten epileptischer Anfälle, im Beobachtungszeitraum von 5 Jahren festgelegt.

Für beide Patientengruppen (AFG und NAFG) wurden folgende Parameter erfasst und statistisch ausgewertet:

- Geschlecht
- Zeitpunkt der Erstkonsultation in der Neurologischen Klinik der EMAU und Zeitdauer vom ersten Anfall bis zur Erstkonsultation
- Erstmanifestationsalter der Epilepsie
- Anfallsfreiheit versus Persistenz der epileptischen Anfälle
- Anfallsfrequenz
- Typen epileptischer Anfälle
- Neurologische Untersuchungsbefunde
- Psychiatrischer Befund
- Anamnese bzw. Ausschluss von Alkohol und schweren internistischen Erkrankungen
- Befunde der bildgebenden kranialen Diagnostik (CCT, cMRT)
- erste ausreichende antiepileptische Medikation (Zeitpunkt, Art und Dosis des Antiepileptikums)
- Serumspiegel der Antiepileptika
- EEG-Auswertungen im Krankheitsverlauf.

Die Serumspiegel der Antiepileptika wurden durch das Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie Greifswald mittels Gas- und Flüssigkeitschromatographie bestimmt. Alle Patienten wurden nach den gleichen therapeutischen Prinzipien medikamentös behandelt und zeigten eine gute Compliance. Initial wurde eine Monotherapie mit Carbamazepin (CBZ) oder Phenytoin (PHT) durchgeführt. Kam es darunter zu keiner Anfallsreduktion, wurden die Medikamente in ihrer Tagesdosis bis zum Auftreten von Nebenwirkungen erhöht. Serumspiegel der Antiepileptika spielten dabei nur eine untergeordnete Rolle. Wenn es weiterhin zu keiner

Anfallskontrolle kam, wurde die antiepileptische Monotherapie gewechselt (z.B. CBZ zu PHT oder umgekehrt) und erneut bis zur maximalen Tagesdosis austherapiert. Erreichte man mit der Monotherapie keine Anfallskontrolle, wurde eine Kombinationstherapie von CBZ oder PHT mit Phenobarbital (PB) oder Primidon (PRM) versucht. Versagte auch diese Behandlung, wurde eine Kombination von CBZ mit Valproinat (VPA) durchgeführt. Vor der Anwendung eines neuen Therapieschemas wurde zunächst jedes Therapieschema, ob Monotherapie oder Kombinationstherapie mindestens 3 Monate beibehalten. Die Patienten wurden als „pharmakoresistent“ bezeichnet, wenn es unter der hochdosierten Behandlung in Mono- bzw. Kombinationstherapie zu keiner Anfallsreduktion kam.

#### **2.4 Elektroenzephalographie: Durchführung und Auswertung**

Die Ableitung der EEG erfolgte gemäß allgemein bekannter Kriterien interiktal bei geschlossenen Augen mit Oberflächen Elektroden (ten-twenty-system). Die EEG wurden mit mindestens 8 Kanälen und einem Kanal für das Elektrokardiogramm (Bioscript BST 102 vom Messgerätewerk Zwönitz) aufgezeichnet. Die Zeitkonstante betrug 0,3 sec., die obere Grenzfrequenz 70 Hz und der Papiervorschub 30 mm/s. In unserem Untersuchungszeitraum kamen unipolare und bipolare Ableitungen mit verschiedenen EEG-Ableitungsschemata (siehe Anhang Abb. 4 - Abb. 8) zum Einsatz. Provokationsmaßnahmen bestanden aus Hyperventilation über 3 Minuten und Photostimulation. Für die Studie berücksichtigten wir das EEG ohne oder mit nicht ausreichender antiepileptischer Medikation (= EEG 0), das erste EEG nach einer ausreichend medikamentösen Therapie (= EEG 01) und die folgenden jährlich abgeleiteten EEG.

Die Befundung der EEG erfolgte nach einem von uns entwickelten EEG-Auswertungsbogen (Anhang 2). Hierbei wurde auf die Hintergrundaktivität,

Wellenparoxysmen, Wellenfoci und auftretende epileptiforme Muster geachtet.

3 EEG-Ärzte interpretierten die EEG in 2 Sitzungen. Während der ersten EEG-Analyse wurde zunächst nur qualitativ auf das Vorhandensein oder Fehlen ausgewählter EEG-Parameter geachtet. In einer 2. Sitzung wurde dann das EEG semiquantitativ, wie weiter unten ausgeführt, vermessen.

### 2.4.1 Epileptiforme Muster

In Anlehnung an Rowan et al. 1980 wurde zur Sicherung der Vergleichbarkeit beider Patientengruppen eine Auszählung aller EM eines jeden EEG (SH, SHWK, SP, SPWK), unabhängig davon, ob isoliert auftretend oder im Cluster (Definition s.u.), ob im Spontan-EEG oder unter Provokationsmaßnahmen, vorgenommen, um die Patienten in eine der definierten Kategorien (0;  $\leq 10$ ;  $>10 \leq 50$ ;  $>50$  EM pro EEG) einzuteilen. In einem weiteren Schritt erfolgte eine Vermessung der EM.

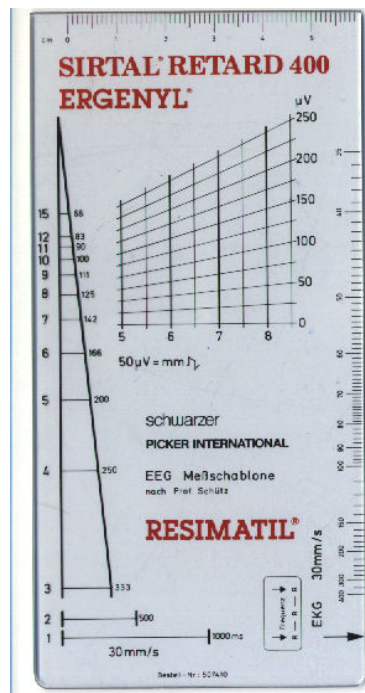
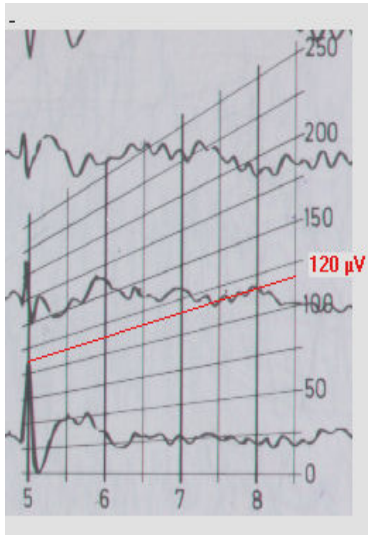


Abb. 1: EEG-Lineal nach Prof. Schütz

Zur Messung der Dauer und Amplitude der EM verwendeten wir das EEG-Lineal nach Prof. Schütz. Es wurden nur SH oder SP vermessen; bei den SHWK sowie den SPWK wurde die Welle außer Acht gelassen.

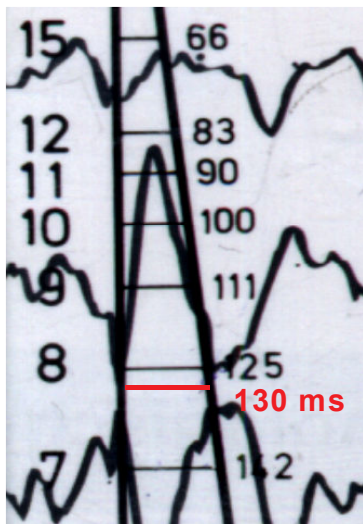
1. Messung der Amplitude des Sharp wave bzw. Spike wave:  
(Eichung: 5 mm ~ 50 $\mu$ V)



**Abb. 2:** Messung der Amplitude

Das EEG-Lineal wurde an das Graphoelement in der Form angelegt, dass das Maximum der Potentialamplitude (= oberer Umschlagpunkt) dem Eichsignal 5 aufgelegt wurde und der absteigende Schenkel am unteren Umschlagpunkt dabei die Linie 0 berührte. Die Amplitude in  $\mu$ V entsprach hierbei der Schnittstelle der Senkrechten (= 5) und der schräg verlaufenden Linie.

2. Messung der Dauer des Sharp wave bzw. Spike wave:



**Abb. 3:** Messung der Dauer

Die Dauer in ms ergab sich aus der (gedachten) horizontalen Verbindungslinie zwischen dem auf- und absteigenden Schenkel des Graphoelementes. Als Horizontale wurde die Verbindung in der Ebene der Null-Linie definiert.

3. Wir registrierten den Zeitpunkt der EM im EEG, ihre Dichte (definiert als der zeitliche Abstand in Sekunden zwischen den EM), ihre Topographie und unterschieden in eine temporale sowie extratemporale

Lokalisation (d.h. in den verbliebenen Hirnlappen auftretend). Auch die nicht rein temporalen EM (z.B. frontotemporale EM) definierten wir als extratemporal. Sowohl den Zeitpunkt der EM im EEG, als auch den zeitlichen Abstand der EM ermittelten wir semiquantitativ in Sekunden.

#### 4. Clusteranalyse:

Als Cluster definierten wir mehrere dicht hintereinander auftretende Graphoelemente (Mindestanzahl der EM: 2; maximaler zeitlicher Abstand der EM: 1 Sekunde). Registriert wurde die Dauer des Clusters in Sekunden, der Zeitpunkt seines Auftretens im EEG, die Dichte (also der zeitliche Abstand in Sekunden zwischen den Clustern), die Lokalisation (Hemisphäre und Topographie) sowie die Art und Anzahl der Graphoelemente pro Cluster. Die Zeitmessung erfolgte ebenfalls nur semiquantitativ.

#### 5. Multifokale EM:

Bei zeitgleichem Auftreten multifokaler EM interessierte für die Ausmessung das Graphoelement mit der höchsten Amplitude; die anderen wurden nur hinsichtlich ihrer Lokalisation dokumentiert.

### **2.4.2 Hintergrundaktivität, Wellenparoxysmen und fokale Verlangsamungen**

Die Hintergrundaktivität ist durch die Frequenz über der okzipitalen Hirnregion in den unipolaren EEG-Ableitungen definiert. Die im allgemeinen im Zusammenhang mit der Grundaktivität stehenden EEG-Anteile dokumentierten wir als Grundrhythmus. Hier registrierten wir die allgemein üblichen EEG-Grundrhythmustypen  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\theta$ -Grundrhythmus sowie Mischbilder, die 4/s Grundrhythmusvariante, als Besonderheit den  $\mu$ -Rhythmus des normalen EEG der Zentralregion (Kubicki und Höller 1980) und schließlich die Allgemeinveränderung.

Letztere ist definiert als eine pathologische Änderung der Hintergrundaktivität, wobei sie gemäß allgemeiner Richtlinien in 3 Schweregrade eingeteilt wird: Eine leichte Allgemeinveränderung zeigt eine überwiegende Grundaktivität im  $\alpha$ -Bereich mit Einstreuung von langsameren  $\theta$ -Wellen (6-7/s); eine mittelschwere Allgemeinveränderung ist geprägt durch eine überwiegende  $\theta$ -Aktivität mit Einstreuung von  $\delta$ -Wellen in leichter Ausprägung; eine schwere Allgemeinveränderung zeichnet sich durch ein Überwiegen von  $\delta$ -Wellen (<4/s) aus, wobei auch  $\theta$ -Wellen eingelagert sein können.

Des Weiteren registrierten wir Wellenparoxysmen im Sinne sogenannter subkortikaler Funktionsstörungen. Diese heben sich als eine generalisiert auftretende Frequenzänderung (im  $\theta$ - und  $\delta$ -Bereich) und durch Amplitudenbetonung aus der Grundaktivität heraus.

Fokale Verlangsamungen entsprechend einem „Wellenfokus“ oder „Herdbefund“ wurden nur dann als solche identifiziert, wenn sie sich innerhalb eines EEG in mehr als einer Ableitung der verschiedenen Ableitprogramme nachweisen ließen. Das besondere Interesse galt der Ausprägung, definiert als kontinuierlich (mindestens 60% einer EEG-Seite) oder diskontinuierlich (mindestens 30% einer EEG-Seite), der Frequenz (Frequenzbereiche s.o.) sowie der Topographie.

Alle genannten Parameter wurden sowohl unter Ruhebedingungen als auch unter den bekannten Provokationsmaßnahmen Hyperventilation und Photostimulation erfasst.

### **2.4.3 Kraniale Computertomographie (CCT) und kraniale Magnetresonanztomographie (cMRT)**

Um eine sichere Klassifikation des Epilepsiesyndroms zu gewährleisten, wurde in allen Fällen eine kraniale Computertomographie und eine kraniale Magnetresonanztomographie durch die Radiologische Klinik der EMAU durchgeführt. Beim CCT (GE High Speed) erfolgte die Untersuchung nativ und mit Kontrastmittel; die Schichtdicke betrug basal 5 mm (ansonsten 10 mm) mit einer orbitomeatalen Ausrichtung (also entlang der Schädelbasis). Beim cMRT (1,0 Tesla) wurden Bilder in koronarer und transversaler Schnittführung sowie eine Spezialschichtung der Temporallappen in T1- und T2-Wichtung (nativ / mit Kontrastmittel) durchgeführt; die Schichtdicke betrug 4 mm für die infratentoriellen, 8 mm für die supratentoriellen Strukturen und 2 mm für die coronaren Schnitte des Temporallappens. Zur genauen anatomischen Beurteilung wurden außerdem spezielle Techniken (Inversion Recovery-Sequenzen) angewandt.

### **2.5 Statistische Datenauswertung**

Die statistische Auswertung der Daten dieser Studie erfolgte mit dem Computerprogramm SPSS Version 10.0 für Windows. Es wurden folgende statistische Methoden angewendet: Deskriptive Statistik, Mann-Whitney-U-Test (Gruppenvergleich), Chi-Quadrat nach Pearson, Kreuztabellen sowie die Diskriminanzanalyse. Wie üblich wurde die Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha = 0,05$  gewählt (Sachs 1992).

Für den Zusammenhang zwischen Variablen wurde die Korrelation nach Pearson und Spearman errechnet. Bei der Berechnung der Daten bezogen wir den Median (Md), den Mittelwert (M) und die Standardabweichung (Sd) ein.

Ergänzend wurde die Diskriminanzanalyse durchgeführt. Das Ziel der linearen Diskriminanzanalyse besteht allgemein darin, durch eine optimal

gewichtete Verknüpfung von sogenannten Prädiktorvariablen die (bekannte) Gruppenzugehörigkeit möglichst genau vorherzusagen (Diehl 2001). Umgekehrt ausgedrückt überprüft dieses statistische Verfahren, ob und mit welcher Wahrscheinlichkeit die aus klinischer Sicht zuvor durchgeführte Gruppeneinteilung – hier in AFG und NAFG – zutrifft oder nicht zutrifft. Dabei übernehmen die in unserer Studie definierten EEG-Variablen die Rolle der Prädiktorvariablen. Die einzelnen Prädiktorvariablen werden gemäß des jeweiligen Korrelationsfaktors in eine Rangfolge gebracht (Struktur – Matrix). Die Tatsache, dass das Statistikprogramm bei multifokal auftretenden Foki in einem EEG jedem einzelnen Fokus ein EEG zuordnete, erhöhte formal die Summe der EEG. Dies erforderte die Durchführung vier getrennter Diskriminanzanalysen:

- A:** Diskriminanzanalyse für die Prädiktorvariablen „physiologische Hintergrundaktivität“, „Allgemeinveränderung“ und „Wellenparoxysmen“;
- B:** Diskriminanzanalyse für die Prädiktorvariable „fokale Verlangsamung“ unter Einbeziehung der Ausprägung, Region, Hemisphärenseite sowie den Ergebnissen unter Hyperventilation;
- C:** Diskriminanzanalyse für die Prädiktorvariable „epileptiforme Muster“ unter Einbeziehung der Art, Dauer, Amplitude und Dichte der Elemente, der betroffenen Hemisphäre, Lokalisation sowie Seitenbetonung (sofern bilateral auftretend);
- D:** Diskriminanzanalyse für die Prädiktorvariable „Cluster“.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Zusammensetzung der Patientengruppen

In die Untersuchung wurden 32 Patienten mit einer kryptogen fokalen Epilepsie eingeschlossen und nach Ablauf des Beobachtungszeitraumes von 5 Jahren in 2 Gruppen unterteilt (Abb. 4):

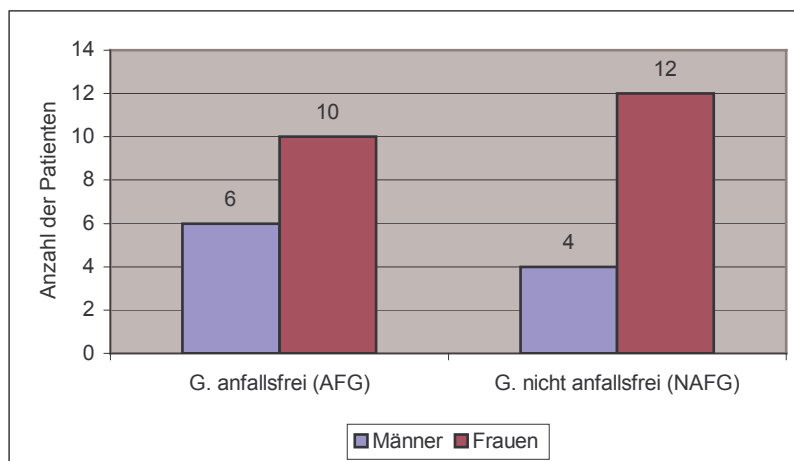
⇒ Gruppe 1: Im Beobachtungszeitraum anfallsfreie Patienten,

10 Frauen + 6 Männer (AFG= **A**nfalls**f**reie **G**ruppe)

⇒ Gruppe 2: Im Beobachtungszeitraum nicht anfallsfreie Patienten,

12 Frauen + 4 Männer (NAFG= **N**icht **A**nfalls**f**reie **G**ruppe)

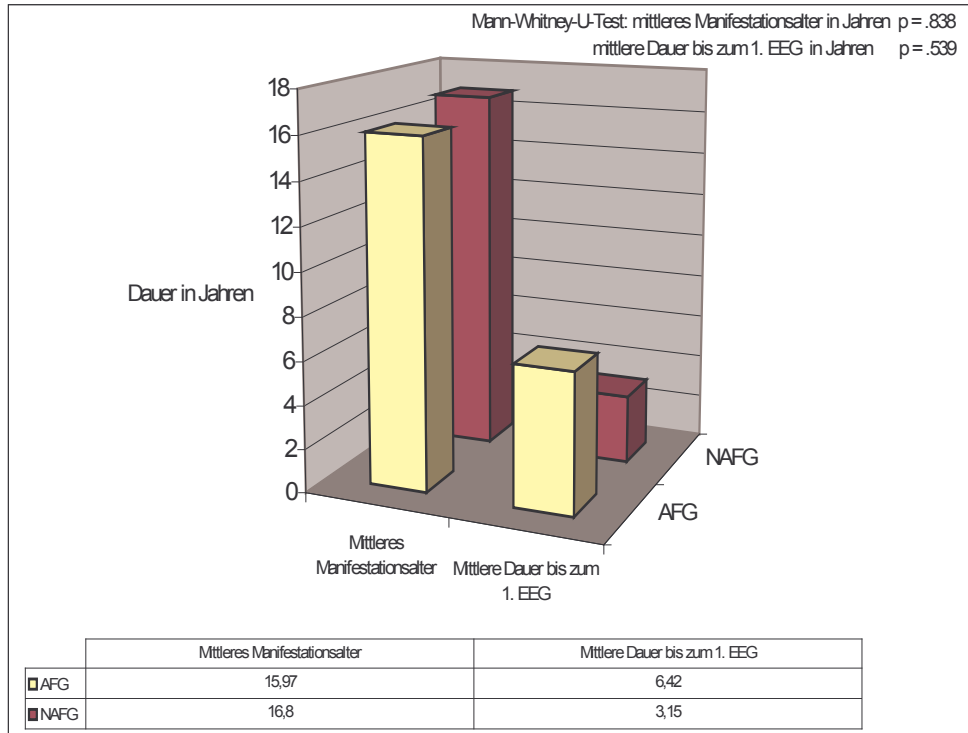
**Abb. 4:** Zusammensetzung der Patientengruppen



In beiden Gruppen überwogen die weiblichen Patienten.

In der AFG lag das mittlere Manifestationsalter für Epilepsie bei 15,97 Lebensjahren (Minimum: 1,01 Jahr, Maximum: 39,56 Jahre) und in der NAFG bei 16,8 Lebensjahren (Minimum: 2,67 Jahre, Maximum: 50,78 Jahre) (Abb. 5; Tabelle 1).

**Abb. 5:** Mittleres Alter zu Krankheitsbeginn (= mittleres Manifestationsalter) und mittlere Dauer bis zum 1. EEG



**Tabelle 1:** Minima, Maxima sowie Mittelwerte für das Alter der Patienten zu Krankheitsbeginn (Manifestationsalter) und die Dauer bis zum 1. EEG in Jahren - Gruppenvergleich

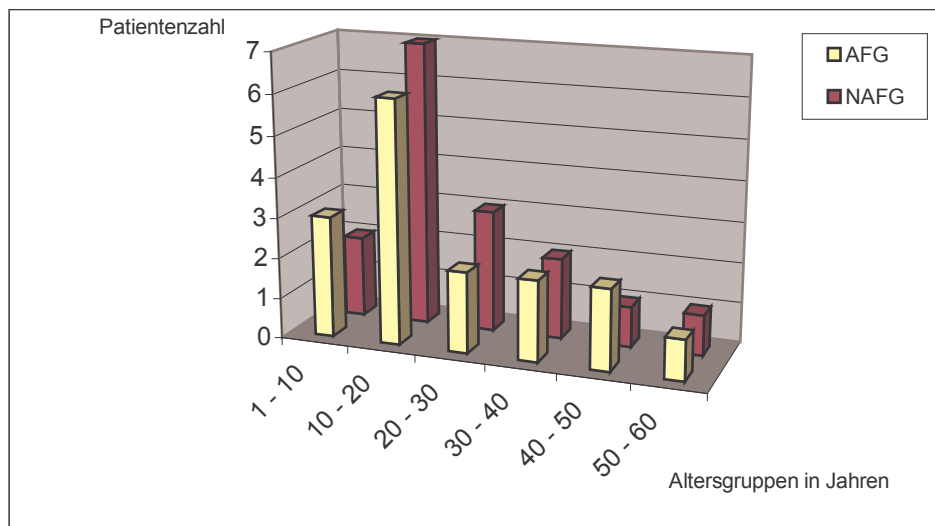
	AFG	NAFG
<b>Mittleres Alter zu Beginn der Epilepsie (Manifestationsalter):</b>	15,97 Jahre	16,80 Jahre
<b>Minimum:</b>	1,01 Jahre	2,67 Jahre
<b>Maximum:</b>	39,56 Jahre	50,78 Jahre
<b>Mittlere Krankheitsdauer bis zum 1. EEG (EMAU):</b>	6,42 Jahre	3,15 Jahre
<b>Minimum:</b>	0,01 Jahre	0,02 Jahre
<b>Maximum:</b>	46,81 Jahre	22,21 Jahre

In beiden Gruppen wiesen einzelne Patienten eine besonders lange Krankheitsdauer bis zur 1. Konsultation der Epilepsieambulanz der EMAU

(Tabelle 1) auf (AFG: 46,8 Jahre, NAFG: 22,21 Jahre). Durchschnittlich vergingen in der AFG 6,4 Jahre und in der NAFG 3,15 Jahre bis zur Ableitung eines 1. EEG in der EMAU.

Die Altersverteilung der Patienten beider Gruppen war ähnlich. Zum Zeitpunkt der 1. Konsultation unserer Epilepsieambulanz waren je 9 Patienten (60%) maximal 20 Jahre alt, davon 7 Patienten der AFG und alle 9 der NAFG noch im Kindesalter (bis 16 Jahre). Die restlichen Patienten verteilten sich auf die höheren Altersgruppen bis 60 Lebensjahre.

**Abb. 6:** Alter der Patienten bei Erstkonsultation der Epilepsieambulanz

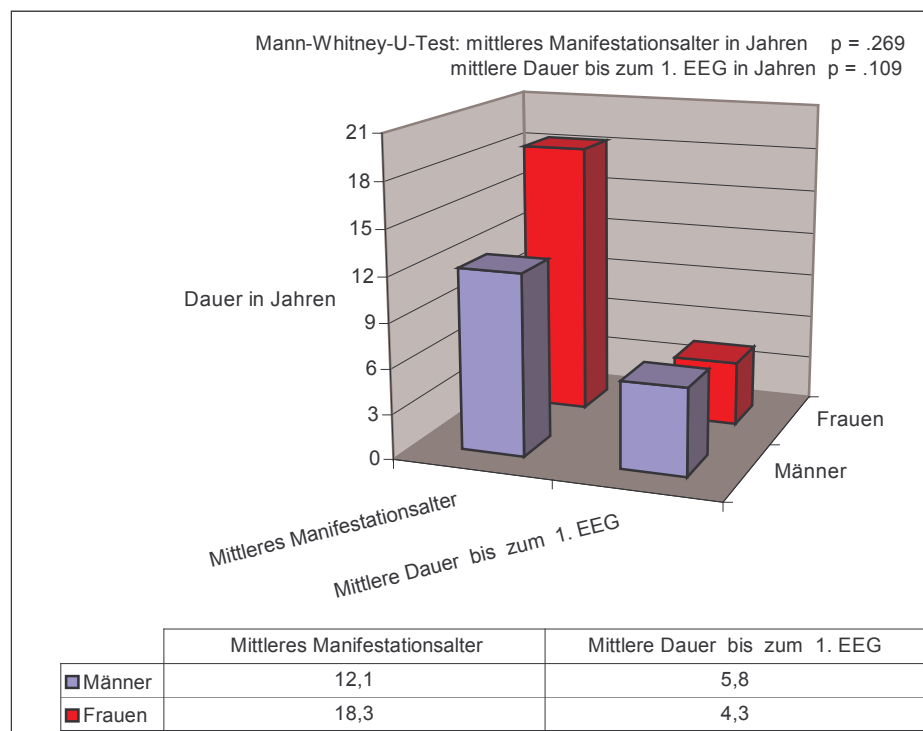


Signifikante Unterschiede zwischen AFG und NAFG für die Parameter „Manifestationsalter der Epilepsie“ ( $p = .838$ ) und „mittlere Dauer bis zum 1. EEG“ ( $p = .539$ ) fanden sich nicht.

Ergänzend wurden diese Parameter auch in Abhängigkeit von der Geschlechterzugehörigkeit geprüft, wobei sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den weiblichen und männlichen Patienten ergaben („mittlere Manifestationsalter der Epilepsie“  $p = .181$  und „mittlere Dauer bis zum 1. EEG“ in unserer Epilepsieambulanz  $p = .958$ ).

Ungeachtet der Gruppenzugehörigkeit zeigte sich, dass die männlichen Patienten im Allgemeinen zum Zeitpunkt der Manifestation der Epilepsie im Durchschnitt jünger (12,1 Jahre) waren als die Patientinnen mit Epilepsie, die im Mittel bereits 18,3 Jahre alt waren. Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ( $p = .269$ ) (Abb. 7).

**Abb. 7:** Mittleres Alter zu Krankheitsbeginn (= mittleres Manifestationsalter), mittlere Dauer bis zum 1. EEG in Jahren im Geschlechtervergleich



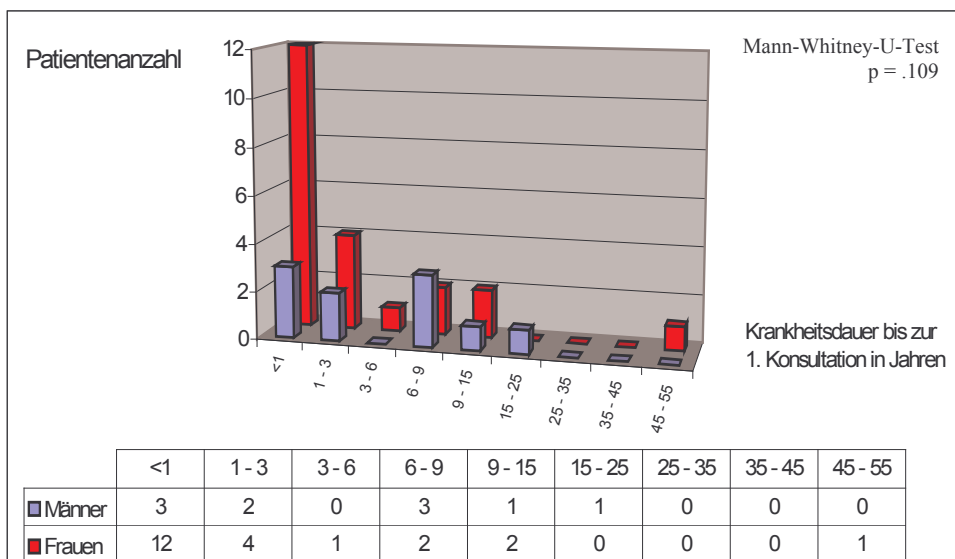
Bei den Frauen war die jüngste Patientin zu Beginn der Erkrankung 4,2 Jahre, die älteste 50,7 Jahre alt. Bei den Männern war der jüngste Patient 1 Jahr, als die Epilepsie begann, der älteste 32,7 Jahre alt (Tabelle 2).

**Tabelle 2:** Minima, Maxima sowie Mittelwerte für das Alter der Patienten zu Krankheitsbeginn (Manifestationsalter) und die Dauer bis zum 1. EEG in Jahren - Geschlechtervergleich

	Männer	Frauen
<b>Mittleres Alter zu Beginn der Epilepsie (Manifestationsalter):</b>	12,12 Jahre	18,32 Jahre
<b>Minimum:</b>	1,01 Jahre	4,25 Jahre
<b>Maximum:</b>	32,77 Jahre	50,78 Jahre
<b>Mittlere Krankheitsdauer bis zum 1. EEG (EMAU):</b>	5,84 Jahre	4,31 Jahre
<b>Minimum:</b>	0,01 Jahre	0,02 Jahre
<b>Maximum:</b>	22,21 Jahre	46,81 Jahre

Die mittlere Krankheitsdauer aller Patienten bis zur Erstkonsultation unserer Epilepsieambulanz lag im Idealfall bei nur wenigen Tagen oder die Konsultation erfolgte sofort (Tabelle 2, Abb. 8). Einzelne Patienten litten jedoch bereits seit Jahren an ihrer Epilepsie.

**Abb. 8:** Krankheitsdauer bis zur 1. Konsultation der EMAU in Jahren - Geschlechtervergleich



15 Patienten (12 Frauen, 3 Männer) suchten unsere Epilepsieambulanz vor Ablauf eines Jahres nach Beginn der Epilepsie auf; bei weiteren 6 Patienten (4 Frauen, 2 Männer) vergingen maximal 3 Jahre; die restlichen 11 Patienten verteilten sich auf langjährige Zeiträume (Abb. 8). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Patienten fand sich nicht ( $p = .109$ ). Es versteht sich von selbst, dass alle Patienten in einem sehr engen zeitlichen Zusammenhang mit der 1. Konsultation, d. h. sofort, in unserer Klinik ein EEG erhielten.

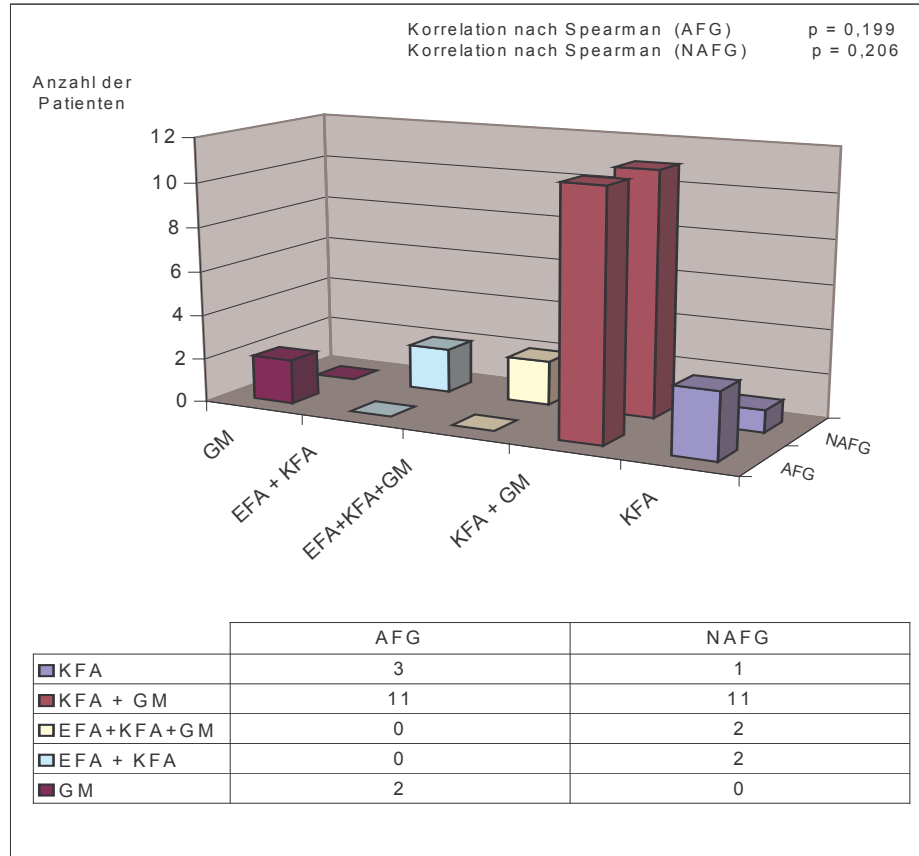
Anamnestisch verneinten alle Patienten beider Gruppen Fieberanfälle, Schädel-Hirn-Traumata und entzündliche Erkrankungen des ZNS. Die neurologische und psychiatrische Untersuchung zum Zeitpunkt des Einschlusses in unsere Studie waren regelrecht. Auch die kraniale Bildgebung (CCT, cMRT) war, wie von der ILAE 1989 gefordert, bei allen Patienten unauffällig.

### **3.2 Epileptische Anfälle sowie deren Kombinationen**

Patienten beider Gruppen hatten vor Einschluss in unsere Studie das Auftreten einfach fokaler (EFA) und komplex fokaler Anfälle (KFA), isoliert oder in Kombination mit Grand maux (GM), dokumentiert.

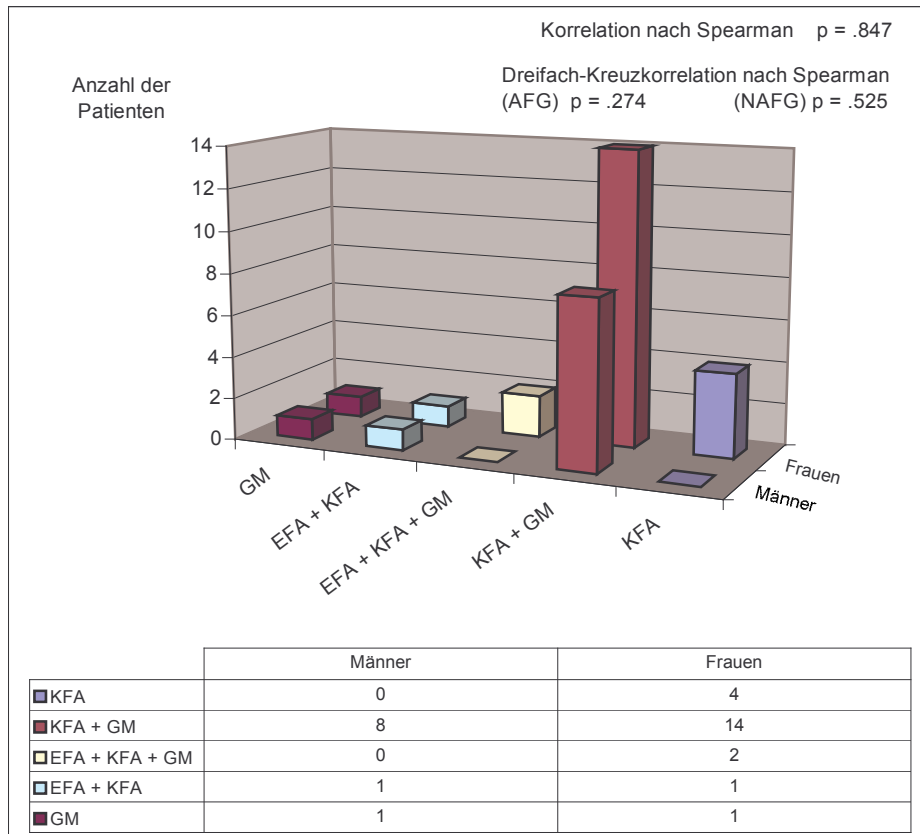
Sowohl in der AFG als auch in der NAFG wurde besonders häufig (bei jeweils 11 von 16 Patienten) eine Kombination von Grand maux mit komplex fokalen Anfällen verzeichnet (Abb. 9); deutlich seltener traten diese Anfallsformen isoliert auf. Allein in der NAFG beobachtete man bei 2 Patienten eine Dreifach-Kombination aus Grand maux, komplex fokalen und einfach fokalen Anfällen. Letztendlich ergab die Berechnung der Kreuzkorrelation nach Spearman zwischen den Anfallstypen bzw. deren Kombinationen und der Zugehörigkeit zur AFG ( $p = .199$ ) bzw. NAFG ( $p = .206$ ) aber keine Signifikanz.

**Abb. 9:** Art der epileptischen Anfälle und deren Kombinationen - Gruppenvergleich



Nur Frauen zeigten isoliert auftretende komplex fokale Anfälle ohne Kombination mit anderen Anfallstypen (Abb. 10). Ebenso wurde die Kombination von komplex fokalen Anfällen mit Grand maux (14 Frauen / 8 Männer) sowie die Dreifachkombination von einfach fokalen und komplex fokalen Anfällen mit Grand maux bei Frauen häufiger beobachtet als bei Männern. Da mehr Frauen als Männer in unsere Studie eingeschlossen wurden, waren die Unterschiede allerdings statistisch nicht signifikant ( $p = .847$ ).

**Abb. 10:** Art der epileptischen Anfälle sowie deren Kombinationen - Geschlechtervergleich



Auch die Dreifach-Kreuzkorrelation nach Spearman zwischen den Anfallstypen, der Geschlechterzugehörigkeit sowie der Beobachtung, ob anfallsfrei oder nicht, ergab keine Signifikanz (AFG:  $p = .274$ ; NAFG:  $p = .525$ ).

### 3.3 Medikamentöse Therapie

Tabelle 3 zeigt die Zusammenstellung der Pharmakotherapie aller 32 Patienten, gekennzeichnet mit „Archiv-Nummer“, zu Beginn unserer Studie.

**Tabelle 3:** Pharmakotherapie und Wirksamkeit

Archiv-Nr.	Medikament	Dosis (in mg/d)	Medikamentenspiegel (in µg/ml)	Anfallsfreiheit
154	CBZ	1200	8,70	Ja
195	CBZ	800	7,90	Ja
215	CBZ	600	12,40	Ja
216	PHT	300	14,00	Nein
258	CBZ	800	7,00	Nein
277	CBZ	600	9,10	Ja
283	CBZ	600	7,50	Nein
317	CBZ	300	6,80	Ja
369	CBZ	600	8,40	Ja
393	PHT	200	7,60	Nein
452	PHT	300	6,00	Nein
476	CBZ	400	11,00	Nein
508	CBZ	800	9,94	Nein
512	PRI	500	n.d.	Nein
518	PHT	300	12,40	Nein
576	CBZ	800	6,20	Ja
583	PHT	300	7,40	Nein
697	CBZ	600	10,10	Nein
808	PHT	250	4,90	Nein
831	CBZ	600	8,70	Ja
885	CBZ	600	n.d.	Nein
885	PHT	300	12,00	Nein
889	CBZ	800	6,60	Ja
901	CBZ	600	7,80	Ja
1027	CBZ	600	7,80	Nein
1326	CBZ	600	7,20	Ja
1361	CBZ	700	8,00	Nein
1596	PHT	350	12,90	Ja
1696	CBZ	400	6,11	Ja
1705	CBZ	1200	7,80	Ja
1802	CBZ	600	6,90	Ja
1831	CBZ	450	6,90	Ja
2260	CBZ	900	n.d.	Nein

n.d. = nicht durchgeführt

Gemäß den definierten Kriterien, wie sie im Abschnitt „Patienten und Methodik“ bereits erläutert wurden, dominierten Carbamazepin (CBZ) und Phenytoin (PHT) in beiden Patientengruppen die antiepileptische Therapie. Nur in einem Ausnahmefall (Archivnummer 512) wurde primär Primidon (PRI) eingesetzt. Die ebenfalls in wenigen Ausnahmefällen verzeichnete

geringere Carbamazepin- (<600 mg/d) sowie Phenytoindosis (<300 mg/d) (Archivnummer 317, 393, 476, 808, 1696, 1831) lässt sich auf das geringe Lebensalter der Patienten (Kinder) zurückführen. Der Tabelle ist zu entnehmen, welche Patienten sofort oder zumindest innerhalb einer kurzen Zeit anfallsfrei wurden oder im Gegenzug weiterhin epileptische Anfälle boten.

### **3.4 EEG - Analyse**

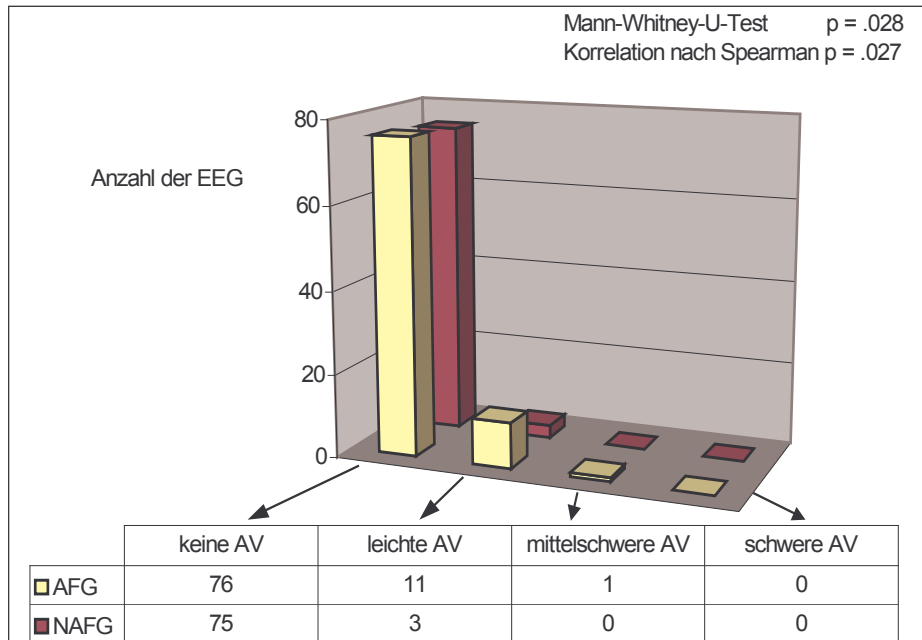
Im Rahmen der Konsultationen der Epilepsieambulanz erhielten die Patienten regelmäßige EEG-Ableitungen. Während in der AFG insgesamt 88 EEG (im Mittel 5,5 EEG; minimal 4 EEG pro Patient, maximal 7 EEG pro Patient ) aufgezeichnet und ausgewertet wurden, waren es in der NAFG mit 78 EEG (im Mittel 4,8 EEG; minimal 4 EEG pro Patient, maximal 6 EEG pro Patient) 10 EEG weniger. Die EEG-Ableitdauer betrug im Mittel 21,7 Minuten.

#### **3.4.1 Hintergrundaktivität**

In der überwiegenden Anzahl der EEG wurde eine Hintergrundaktivität vom  $\alpha$ -Typ oder im  $\theta$ -Bereich (im Kindesalter physiologisch) registriert. 76 EEG in der AFG und 75 EEG in der NAFG zeigten keine pathologischen Veränderungen der Hintergrundaktivität (Abb. 11).

Bei drei Patienten der AFG konnte in insgesamt 12 EEG (13,63% der EEG der AFG) eine leichte oder mittelschwere Allgemeinveränderung (AV) registriert werden. In der NAFG gab es hingegen nur einen Patienten, der in 3 seiner EEG (3,8% der EEG der NAFG) eine leichte AV zeigte.

**Abb. 11:** Häufigkeit des Auftretens von pathologischen Veränderungen der Hintergrundaktivität - Gruppenvergleich



Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war statistisch signifikant ( $p = .028$ ). Dabei bestätigte der Korrelationskoeffizient nach Spearman von  $-0.171$  mit einer nährungsweisen Signifikanz von  $.027$  den statistischen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer AV im EEG und einer Anfallsfreiheit; aufgrund des kleinen Korrelationskoeffizient war der Zusammenhang nur gering ausgeprägt.

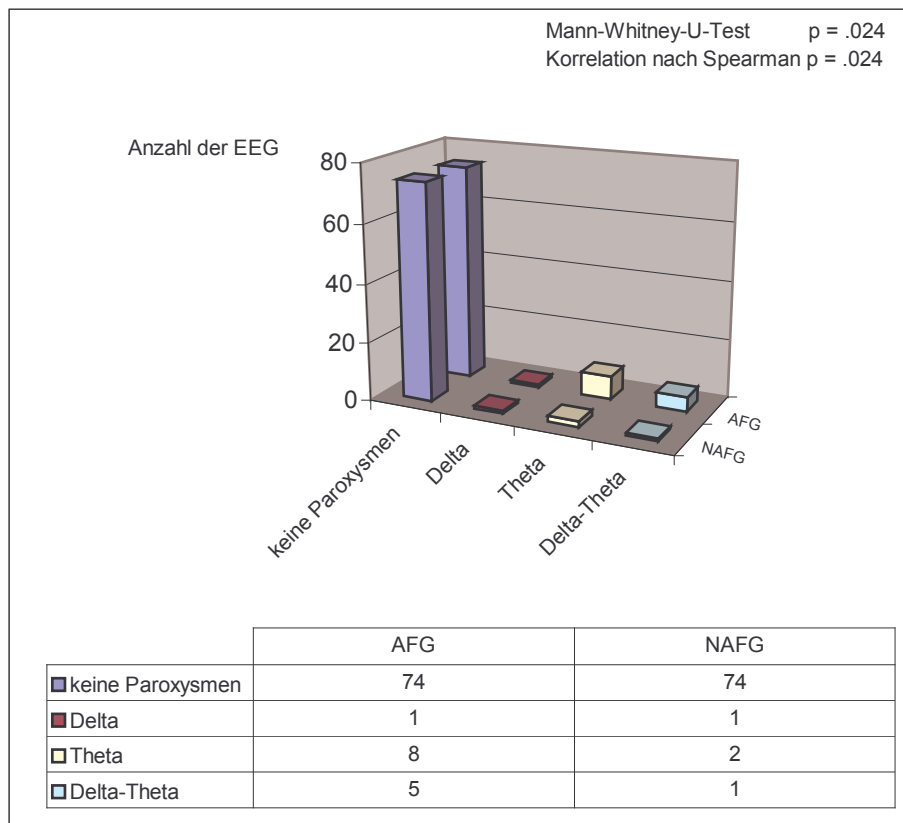
Der Grad der Allgemeinveränderung sowie der Zeitpunkt des Auftretens in der Verlaufsbeobachtung mussten statistisch unberücksichtigt bleiben, da die Anzahl betroffener Patienten und damit die EEG-Anzahl aus statistischer Sicht zu klein war.

### 3.4.2 Wellenparoxysmen

Wellenparoxysmen im Delta-, Theta- oder Delta-Theta-Frequenzbereich traten bei fünf Patienten der AFG (entsprechend 14 EEG 15,9% der EEG)

gegenüber vier Patienten (entsprechend 4 EEG 5,1% der EEG) in der NAFG auf (Abb. 12).

**Abb. 12:** Wellenparoxysmen - Gruppenvergleich

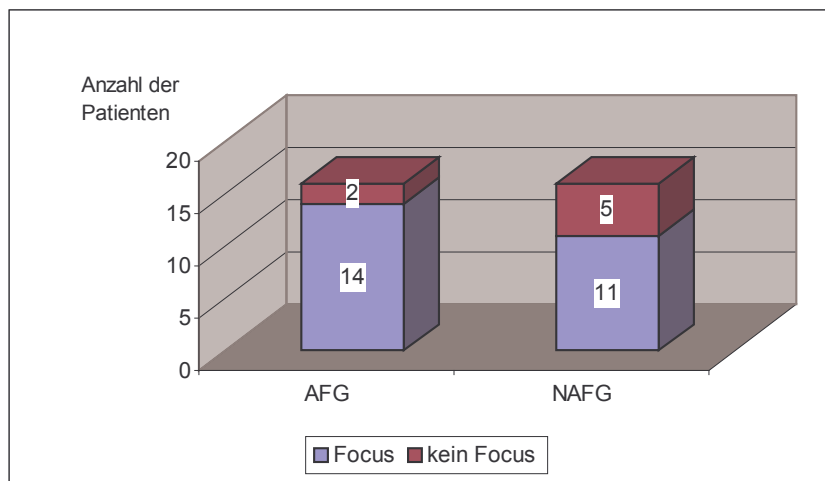


Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war statistisch signifikant ( $p = .024$ ). Ergänzend wies der Korrelationskoeffizient nach Spearman  $-0.176$  mit einer näherungsweisen Signifikanz von  $.024$  auf einen statistischen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Wellenparoxysmen und Erreichen von Anfallsfreiheit hin. Aufgrund des kleinen Korrelationskoeffizienten war der Zusammenhang nur gering ausgeprägt. Die Frequenzen der Paroxysmen sowie der Zeitpunkt ihres Auftretens im Verlauf mussten unberücksichtigt bleiben, da für die statistische Analyse die Anzahl der betroffenen Patienten und damit die der EEG zu klein war.

### 3.4.3 Fokale Verlangsamung / Wellenfokus

In beiden Patientengruppen zeigte der überwiegende Anteil der Patienten unter Ruhebedingungen in mindestens einem EEG eine fokale Verlangsamung (AFG: 14 von 16 Patienten = 87,5%; NAFG: 11 von 16 Patienten = 68,75%) (Abb. 13). Umgekehrt bedeutet dies, dass sich in beiden Gruppen Patienten befanden, die zu keinem Untersuchungszeitpunkt - auch nicht unter Provokationsmaßnahmen (Hyperventilation) - einen Wellenfokus boten (AFG: 2 von 16 Patienten = 12,5%; NAFG: 5 von 16 Patienten = 31,25%).

**Abb. 13:** Wellenfokus - Gruppenvergleich



Nur 4 von 14 Patienten der AFG und 5 von 11 Patienten der NAFG zeigten durchgehend in allen EEG einen Wellenfokus.

Die Tabellen 4 und 5 verdeutlichen individuell für jeden Patienten und im Verlauf der Erkrankung, ob ein Wellenfokus nachweisbar war, ob er (vereinfacht) temporal oder extratemporal und uni- oder bilateral zur Darstellung kam.

**Tabelle 4:** NAFG und Lokalisation des Wellenfokus im Verlauf - unilateral versus bilateral

Archiv-Nr.	Kein Fokus	Fokus temporal unilateral	Fokus temporal <b>bilateral</b>	Fokus extratemporal unilateral	Fokus extratemporal <b>bilateral</b>
2260		x	<b>x</b>		<b>x</b>
452		x	<b>x</b>		
1361			<b>x</b>		
1027		x	<b>x</b>		
808		<b>x<sup>1</sup></b>			
512		x			
393		x			
697		x			
583		x			
258		x			
283		x			
885	x				
518	x				
216	x				
508	x				
476	x				

**x<sup>1</sup>:** Wechsel des Fokus von rechts (EEG 0) nach links temporal (EEG 5) im Verlauf des 5-jährigen Beobachtungszeitraumes

Wenn ein Wellenfokus vorhanden war, zeigte sich dieser bevorzugt unilateral temporal (NAFG: 10 Patienten; AFG: 12 Patienten) und verblieb im Krankheitsverlauf überwiegend dort. In der NAFG wechselte der Fokus bei 3 Patienten zu einer bilateralen temporalen Lokalisation (Archiv-Nr. 2260, 452, 1027); in einem weiteren Fall wechselte der Fokus zwar die Hemisphäre, war jedoch weiterhin unilateral nachzuweisen (Archiv-Nr. 808). Bilaterale temporale Wellenfoki wurden ausschließlich in der NAFG (Archiv-Nr. 2260, 452, 1361, 1027) nachgewiesen - in der AFG fand sich

kein einziger Patient. In der AFG verblieb der Fokus bei 9 der 12 betroffenen Patienten unilateral temporal, wechselte aber ebenfalls in einem Fall die Hemisphäre und in zwei weiteren Fällen nach extratemporal. Extratemporal lokalisierte Wellenfoki waren nur selten und fanden sich v.a. in der AFG (Archiv-Nr. 1705, 576, 1596, 1831) und nur bei einem Patienten der NAFG, dort bilateral lokalisiert.

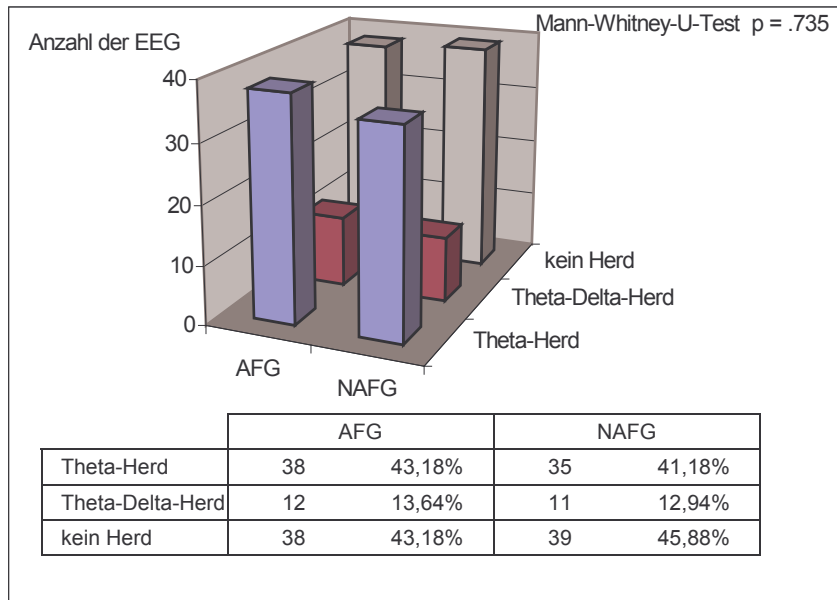
**Tabelle 5:** AFG und Lokalisation des Wellenfokus im Verlauf - unilateral versus bilateral

Archiv-Nr.	Kein Fokus	Fokus temporal unilateral	Fokus temporal <b>bilateral</b>	Fokus extratemporal unilateral	Fokus extratemporal <b>bilateral</b>
1705				x	
576				x	
1696	x				
831	x				
1596		x		x	
1802		x			
317		x			
154		x			
369		x			
277		x			
1326		x			
215		<b>x<sup>1</sup></b>			
1831		x		x	
889		x			
195		x			
901		x			

**x<sup>1</sup>:** Wechsel des Fokus von rechts (EEG 1) nach links temporal (EEG 2) im Verlauf des Beobachtungszeitraumes

Die Analyse aller abgeleiteten EEG ergab folgende Ergebnisse (Abb. 14):

**Abb. 14:** Herdbefund / Frequenzband - Gruppenvergleich



1. In der AFG waren 38 von 88 EEG (= 43,18%) ohne Nachweis eines Wellenfokus; in der NAFG waren 39 von 85 EEG (= 45,88%) ohne Wellenfokus.
2. In der AFG wiesen 38 von 88 EEG einen Wellenfokus im Theta-Frequenzbereich auf (= 43,18%); in der NAFG waren es 35 von 85 EEG (= 41,18%).
3. Deutlich seltener fand sich ein Wellenfokus im Theta-Delta-Frequenzbereich: In der AFG in 12 von 88 EEG (= 13,64%); in der NAFG in 11 von 85 EEG (= 12,94%).
4. Ein Wellenfokus im Delta-Frequenzbereich kam nicht zur Darstellung.

(Anmerkung zur statistischen Analyse des Wellenfokus:

Bei der realen Gesamtzahl von 166 EEG resultierte aufgrund von multifokal lokalisierten Wellenfoci bei mehreren Patienten (Archivnummer

452, 1027, 1361, 2260) eine scheinbar höhere EEG-Gesamtzahl von 173, da in der NAFG mit 85 statt mit 78 EEG gerechnet wurde. Dies ist darin begründet, dass das statistische Verfahren (SPSS) von mehreren „Zentren“ ausging und jedem Zentrum ein EEG zuordnete.)

Die prozentualen Anteile in beiden Gruppen waren ähnlich:

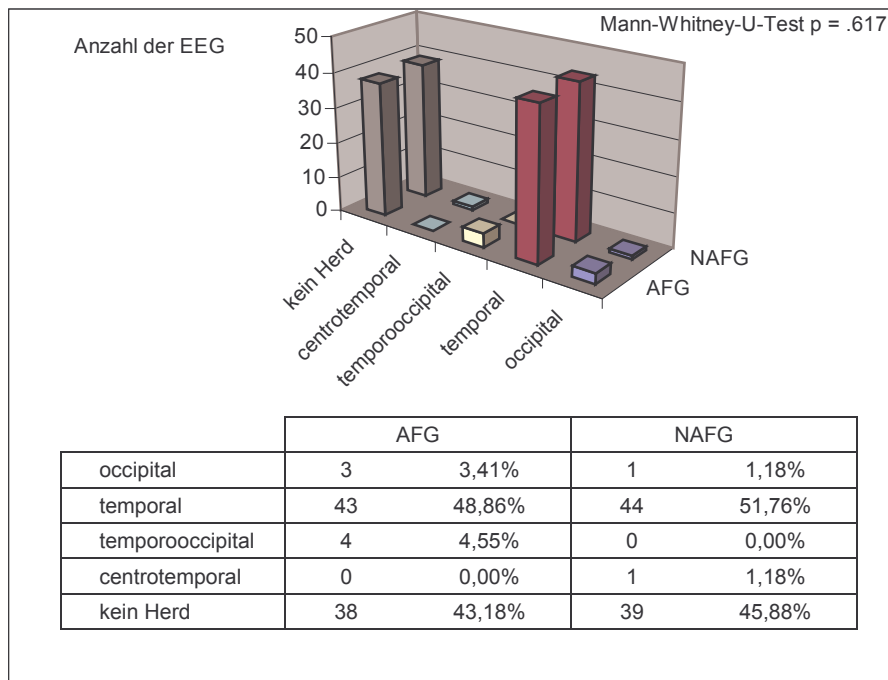
- In ca. 45% der EEG gab es keinen Herdnachweis;
- In ca. 42% fand sich ein Thetaherd;
- In ca. 13% fand sich ein Theta-Delta-Herd.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen AFG und NAFG ließen sich im Hinblick auf den Nachweis von Herdbefunden und deren Frequenz nicht nachweisen ( $p = .735$ ). Auch weitere Charakteristika eines Wellenfokus waren für die prognostische Bedeutung einer fokalen Epilepsie ohne Belang, da statistisch nicht signifikant:

#### 1. Topographie ( $p = .617$ )

Der Wellenfokus lag in beiden Patientengruppen bevorzugt temporal, u.zw. isoliert temporal (AFG: 48,9%; NAFG: 51,8%) oder (jedoch sehr viel seltener) in Kombination mit anderen Hirnregionen, also temporooccipital (AFG: 4,5%) oder centrotemporal (NAFG: 1,1%) und damit per definitionem extratemporal (Abb. 15). Rein extratemporale Verlangsamungen fanden sich sehr selten und dann occipital (AFG: 3,4%; NAFG: 1,1%). Insgesamt waren extratemporale Lokalisationen des Wellenfokus häufiger in der AFG (7,9%) als in der NAFG (2,2%) nachzuweisen.

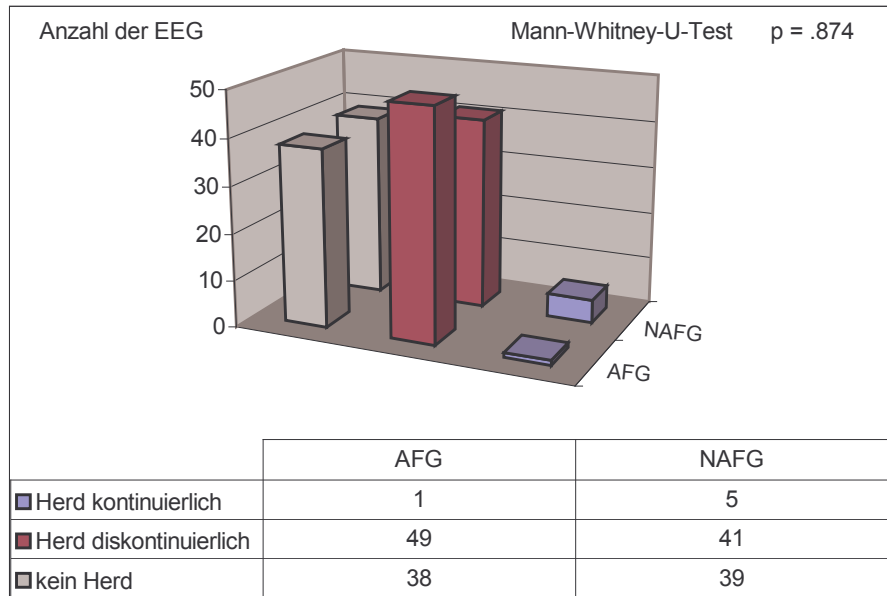
**Abb. 15:** Wellenfokus: Topographie - Gruppenvergleich



## 2. Kontinuität oder Diskontinuität (p = .874)

Fokale Verlangsamungen präsentierten sich in beiden Patientengruppen überwiegend diskontinuierlich (AFG: 55,8%; NAFG: 48,9%) und nur in Ausnahmen kontinuierlich (Abb. 16).

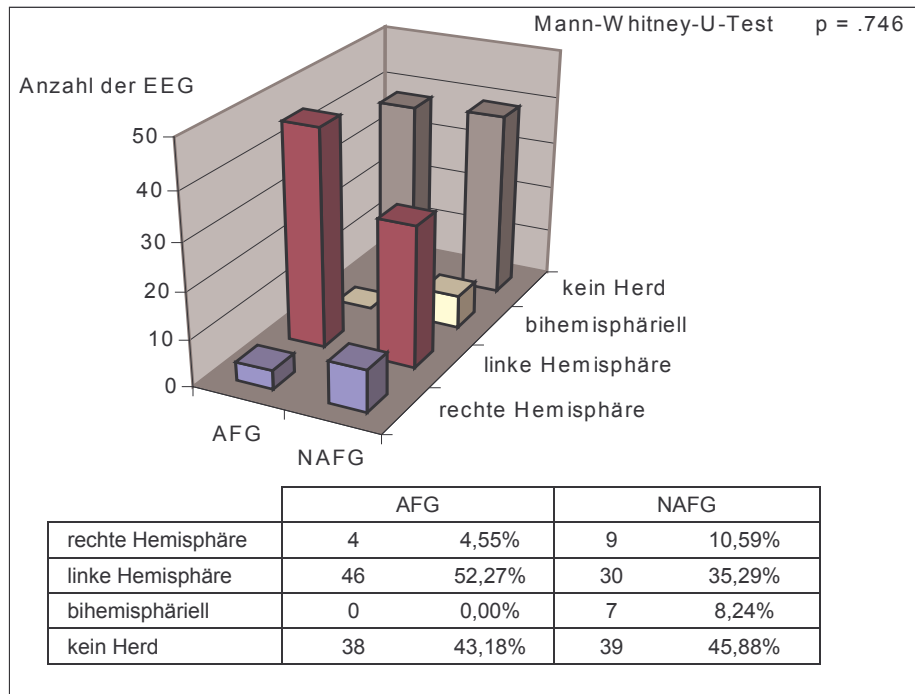
**Abb. 16:** Wellenfokus: diskontinuierlich oder kontinuierlich - Gruppenvergleich



### 3. Betroffene Hemisphäre ( $p = .746$ )

Wenn ein Wellenfokus registriert wurde, so war dieser in beiden Patientengruppen vorwiegend linkshemisphäriell lokalisiert (AFG: 52,3%; NAFG 35,3% der EEG). Die rechte Hemisphäre war nur selten betroffen (NAFG: 10,6 %; AFG: 4,5% der EEG). Ein bilateraler Herd, d.h. zu einem EEG-Zeitpunkt fokale Verlangsamungen rechts- und linkshemisphäriell, wurden nur selten (NAFG: 8,2% der EEG) registriert (Abb. 17). Bemerkenswert war, dass sich diese EEG ausschließlich in der NAFG fanden (Tabelle 4). Da die statistischen Berechnungen auf der Grundlage der EEG und nicht der Patientenzahlen beruhten, war der Unterschied jedoch nicht signifikant ( $p = .746$ ).

**Abb. 17:** Wellenfokus: Betroffene Hemisphäre - Gruppenvergleich



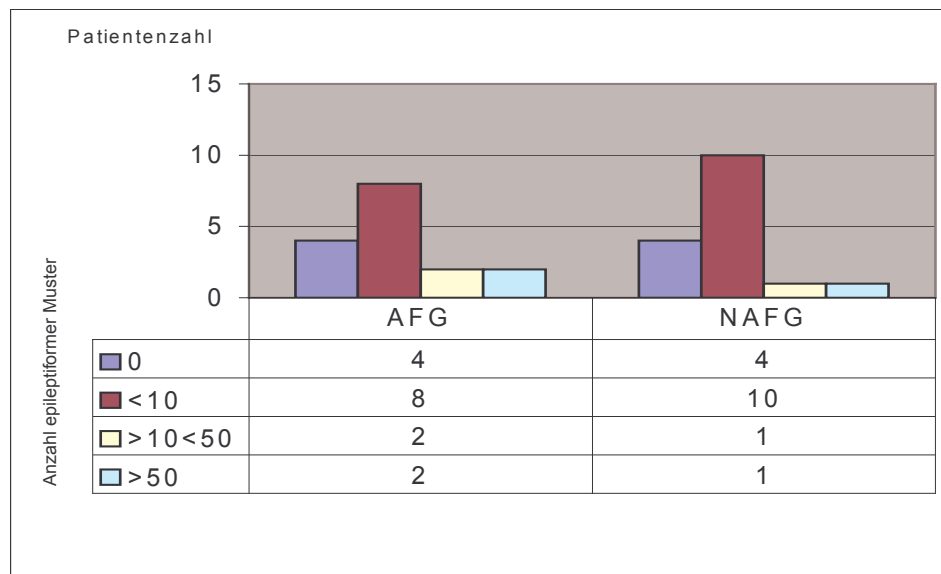
#### 4. Provokationsmaßnahmen

Eine statistische Analyse der Wellenfoki unter Provokationsmaßnahmen (Hyperventilation und Photostimulation) wurde nicht durchgeführt, da der Wellenfokus bereits unter EEG-Ruhebedingungen keine statistische Signifikanz aufwies. Aus statistischer Sicht war nicht damit zu rechnen, dass sich unter den Provokationsmaßnahmen neue Aspekte ergeben würden.

### 3.5 Epileptiforme Muster - Gruppenvergleich

Unter Zusammenfassung aller EEG wurden, unabhängig vom EEG-Zeitpunkt, 180 EM in der AFG und 162 EM in der NAFG ausgezählt und einer vergleichenden statistischen Analyse unterzogen. In beiden Gruppen wiesen je 4 Patienten in keinem ihrer EEG EM auf. In den anderen Kategorien ( $\leq 10$ ;  $>10 \leq 50$ ;  $>50$  EM pro EEG) zeigten sich vergleichbare Häufigkeiten der EM. In beiden Gruppen bot der überwiegende Anteil der Patienten bis zu 10 EM pro EEG (AFG: 8; NAFG 10 Patienten) (Abb. 18).

**Abb. 18:** Maximale Anzahl von EM pro EEG und Patient



Cluster wurden gesondert analysiert; die Ergebnisse werden unter Punkt 3.7 „Epileptiforme Muster: Cluster – Analyse“ präsentiert.

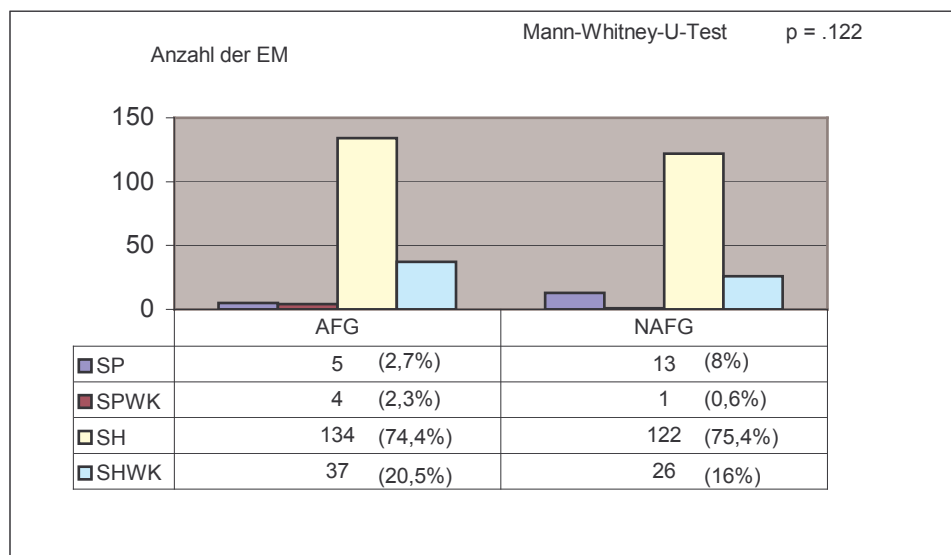
#### 3.5.1 EM - Art und Häufigkeit

Registriert und ausgezählt wurden SH, SHWK, SP und SPWK, wobei der Mann-Whitney-U-Test weder in der Häufigkeit noch in der Art der EM

einen signifikanten Unterschied zwischen AFG und NAFG aufwies ( $p = .122$ ), (Abb. 19).

SH waren in beiden Gruppen mit Abstand am häufigsten (AFG: 134 (=74,4%); NAFG: 122 (=75,4%)), gefolgt von SHWK (AFG: 37 (=20,5%); NAFG: 26 (=16%)). Sehr selten traten SP und SPWK in beiden Patientengruppen auf (AFG: 9 EM; NAFG: 14 EM).

**Abb. 19:** Häufigkeit und Art von EM - Gruppenvergleich

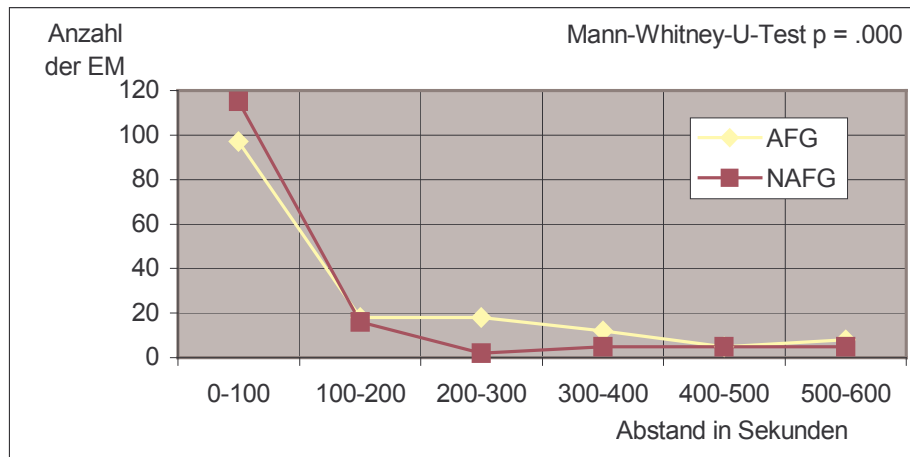


### 3.5.2 EM - Dichte

Schon in den Mittelwerten der EM-freien Intervalle im EEG, gemessen in Sekunden, zeigte sich, dass EM in der NAFG durchschnittlich dichter aufeinander folgten (Mittelwert = 131,2 s) als in der AFG (Mittelwert = 226 s). Der Unterschied zwischen AFG und NAFG war signifikant ( $p = .000$ ). Der Anteil der EM, die im Abstand von höchstens 100 s (oder schneller) aufeinander folgten, betrug in der NAFG 115 (= 71%); in der AFG waren es nur 97 EM (= 54%), (Abb. 20). Längere Abstände der EM (maximal 300 Sekunden) waren dagegen häufiger in der AFG (36 EM = 20%) als in der

NAFG (18 EM = 11%) nachzuweisen. Die restlichen EM beider Patientengruppen verteilten sich auf Abstände von mehr als 300 Sekunden.

**Abb. 20:** Dichte der EM - Gruppenvergleich

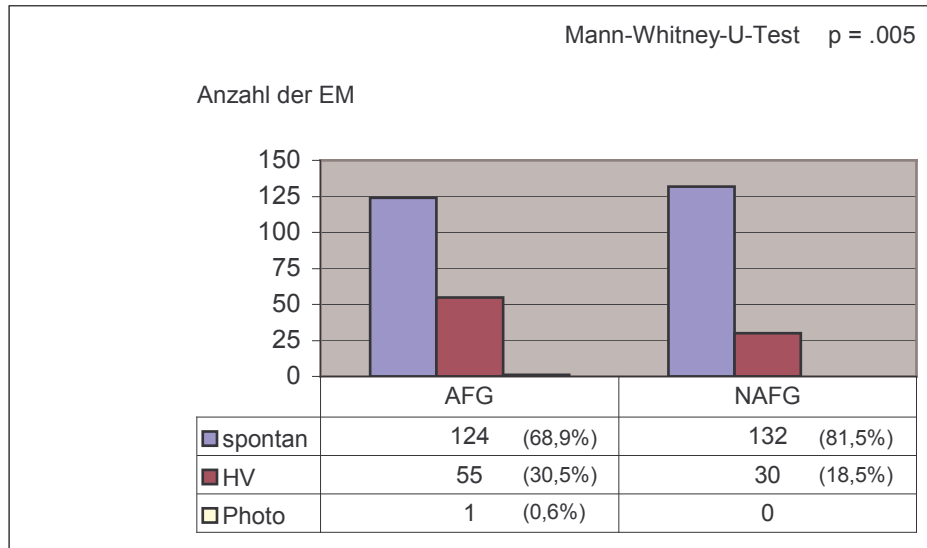


### 3.5.3 EM - Häufigkeit unter Provokationsmaßnahmen

Die Analyse der Häufigkeit der EM in Abhängigkeit von definierten EEG-Ableitbedingungen (Ruhebedingungen, unter Hyperventilation bzw. Photostimulation) zeigte im Mann-Whitney-U-Test einen signifikanten Unterschied ( $p = .005$ ) zwischen beiden Gruppen (Abb. 21):

Der Anteil der EM war in der NAFG unter Ruhebedingungen höher (132 von 162 EM = 81,5%) als in der AFG (124 von 180 EM = 68,9%). Umgekehrt kam in der AFG durch Hyperventilation ein größerer Anteil an EM (55 von 180 EM = 30,5%) als in der NAFG (30 von 162 EM = 18,5%) zur Darstellung. (Die Photostimulation wurde aufgrund der geringen Anzahl an EM vernachlässigt).

**Abb. 21:** Häufigkeit der EM unter Provokationsmaßnahmen - Gruppenvergleich



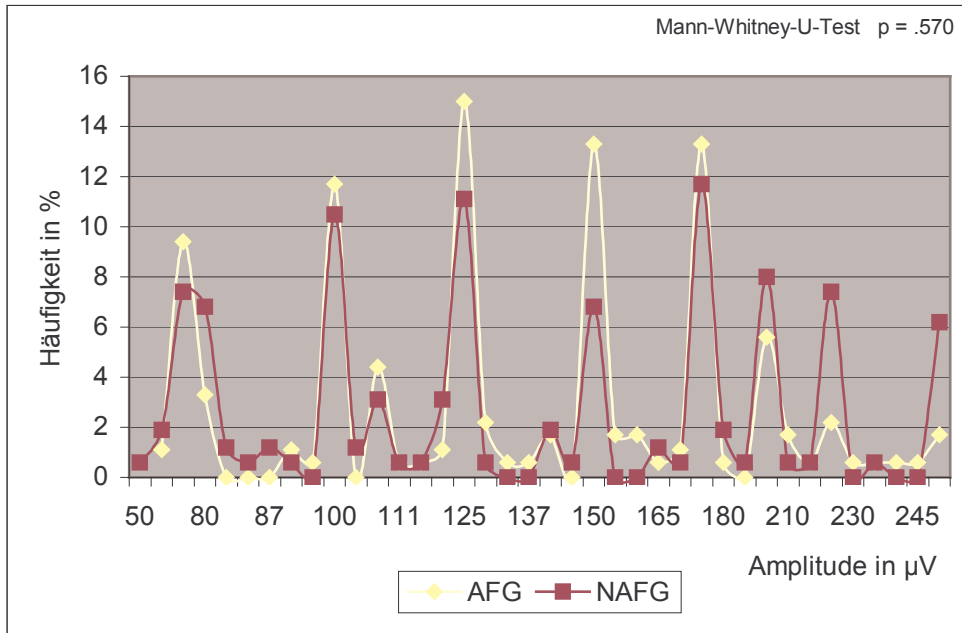
### 3.5.4 EM - Häufigkeit definierter Amplituden

Die Amplituden aller registrierten EM bewegten sich zwischen minimal 50  $\mu\text{V}$  in der NAFG bzw. 60  $\mu\text{V}$  in der AFG und maximal 250  $\mu\text{V}$ , wobei sich in der Häufigkeitsverteilung keine signifikanten Unterschiede zwischen den EEG-Aufzeichnungen beider Gruppen nachweisen ließen ( $p = .570$ ) (Abb. 22).

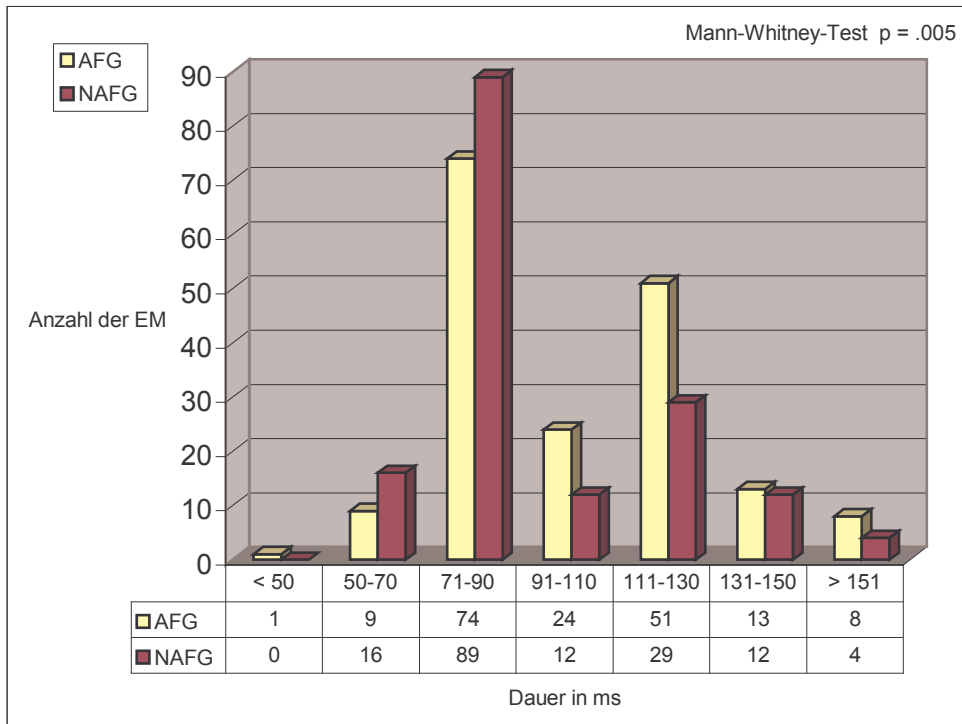
### 3.5.5 EM - Dauer

Die Dauer aller registrierten EM lag in der AFG bei 12-200 ms (Mittelwert 103,2 ms) und in der NAFG bei 50-166 ms (Mittelwert 96,2 ms),  $p = .005$ . Die kürzeren EM fanden sich v.a. in der NAFG, so wiesen 89 EM (= 55%) dieser Patientengruppe eine Dauer von nur 71-90 ms auf (Abb. 23).

**Abb. 22:** Häufigkeit definierter Amplituden der EM - Gruppenvergleich



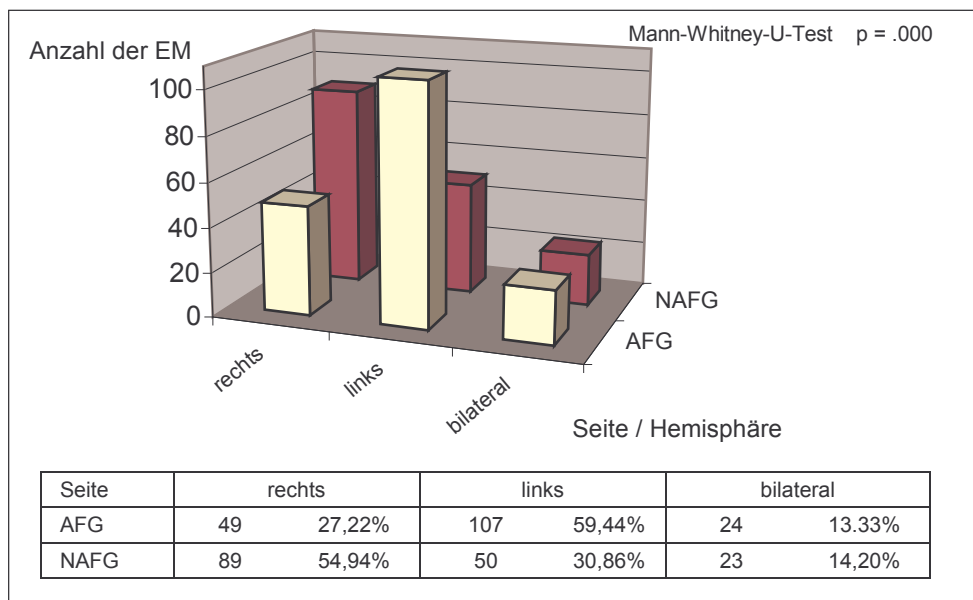
**Abb. 23:** Dauer der EM - Gruppenvergleich



### 3.5.6 EM - Rechte oder linke Hemisphäre?

EM der AFG waren überwiegend linkshemisphäriell (107 EM = 60%), in der NAFG häufiger rechtshemisphäriell (89 EM = 55%) lokalisiert. Dieser Unterschied war signifikant ( $p = .000$ ) zwischen beiden Patientengruppen. Bilaterale EM waren selten, jedoch gleich häufig in beiden Gruppen vertreten (13-14%).

**Abb. 24:** Rechte oder linke Hemisphäre? Lokalisation der EM - Gruppenvergleich

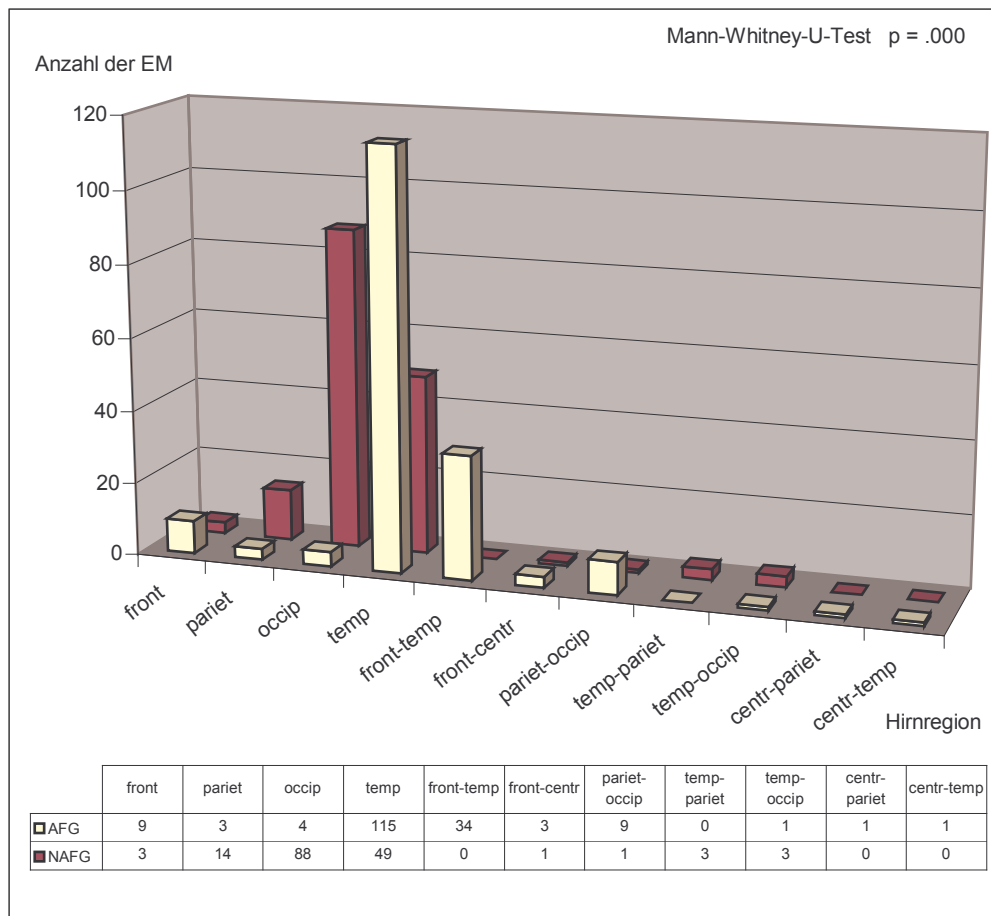


Wenn EM bilateral auftraten, so war immer auch eine Seitenbetonung (durch eine höhere Amplitude der EM) objektivierbar. In der AFG war in 16 Fällen die linke Hemisphäre führend, in 8 Fällen die rechte. In der NAFG war in 21 Fällen die rechte Hemisphäre führend, in 2 Fällen die linke. Dennoch war der Unterschied nicht statistisch signifikant ( $p = .932$ ) (Abb. 24).

### 3.5.7 EM - Topographische Analyse

Während in der AFG temporal lokalisierte EM (115 EM = 63,9%) überwogen, waren sie in der NAFG vorwiegend occipital, also extratemporal gelegen (88 EM = 54,3%). Der Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen war statistisch signifikant ( $p = .000$ ). Nur 49 EM (= 30,2%) der NAFG waren temporal lokalisiert. Weitere extratemporale Lokalisationen (frontal, parietal, parietooccipital etc., Abb. 25) fanden sich in beiden Patientengruppen nur vereinzelt (AFG 34%; NAFG 15%). Eine Ausnahme bildete dabei in der AFG der relativ hohe Anteil frontotemporaler EM (34 EM = 18,9%), der in dieser Form in der NAFG nicht zu verzeichnen war.

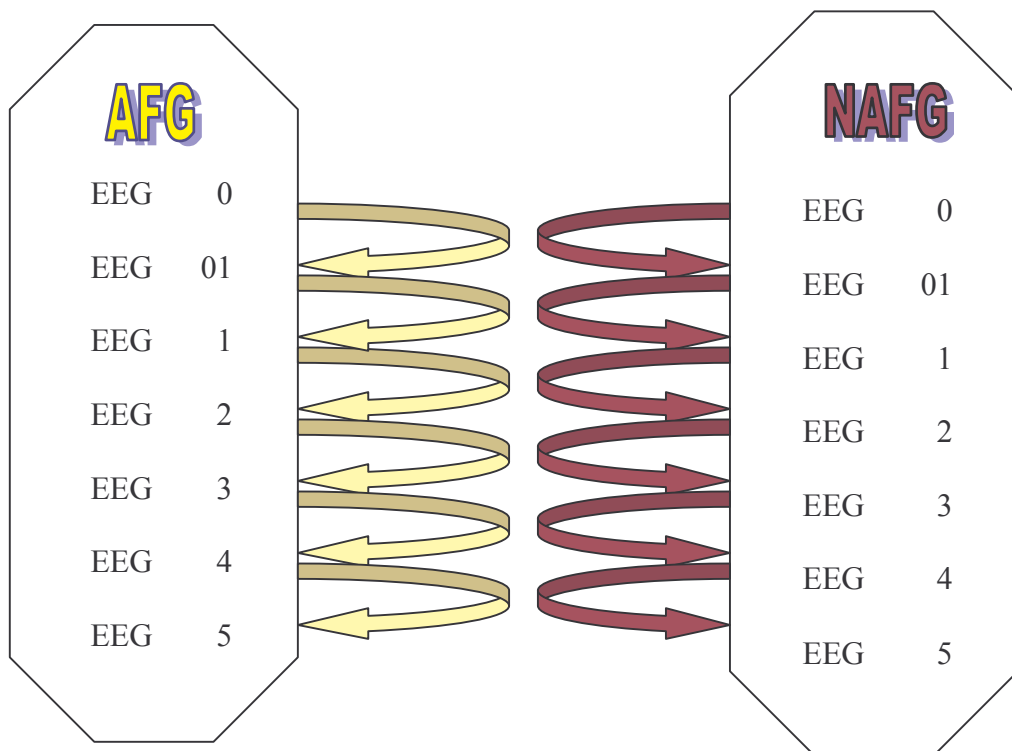
**Abb. 25:** Topographische Analyse der EM - Gruppenvergleich



### 3.6 Epileptiforme Muster - Zeitpunkt der EEG-Ableitung

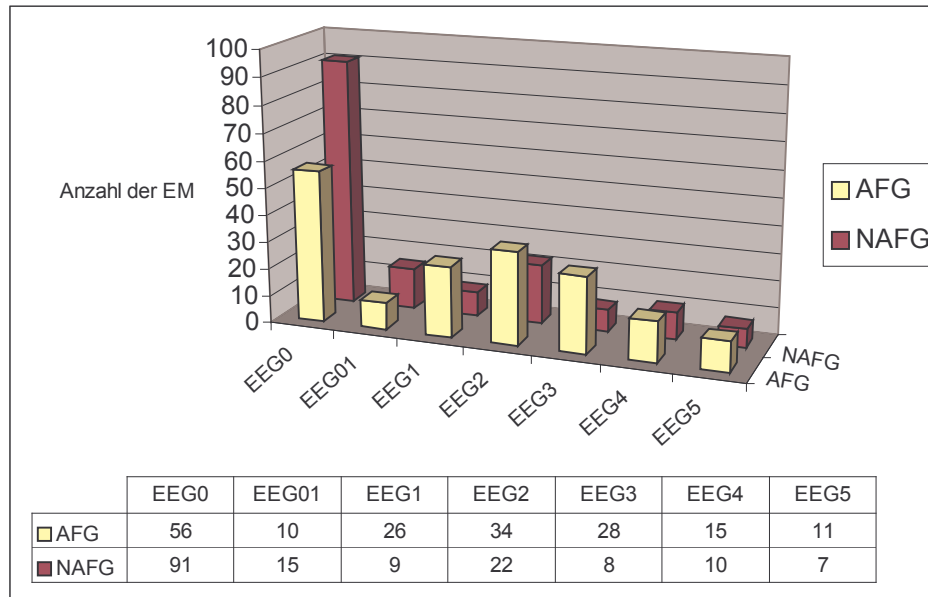
Während die bisherige statistische Analyse der epileptiformen Muster den EEG-Zeitpunkt im Krankheitsverlauf unberücksichtigt ließ, wurden im Folgenden Unterschiede im zeitlichen Verlauf herausgearbeitet. Die untersuchten Parameter blieben die gleichen: Art und Häufigkeit, Dauer (in ms), Amplitude (in mV), Dichte und Lokalisation der EM (Hemisphäre, Topographie). Die genannten Parameter wurden zu jedem definierten EEG-Zeitpunkt 0, 01, 1, 2, 3, 4, 5 innerhalb einer Gruppe den Ergebnissen des nachfolgenden EEG-Zeitpunktes gegenübergestellt (Abb. 26).

**Abb. 26:** Vergleich der EEG innerhalb der Gruppen



Die Anzahl der EM in beiden Patientengruppen variierte von EEG-Zeitpunkt zu EEG-Zeitpunkt (Abb. 27).

**Abb. 27:** EM - Anzahl im zeitlichen Verlauf



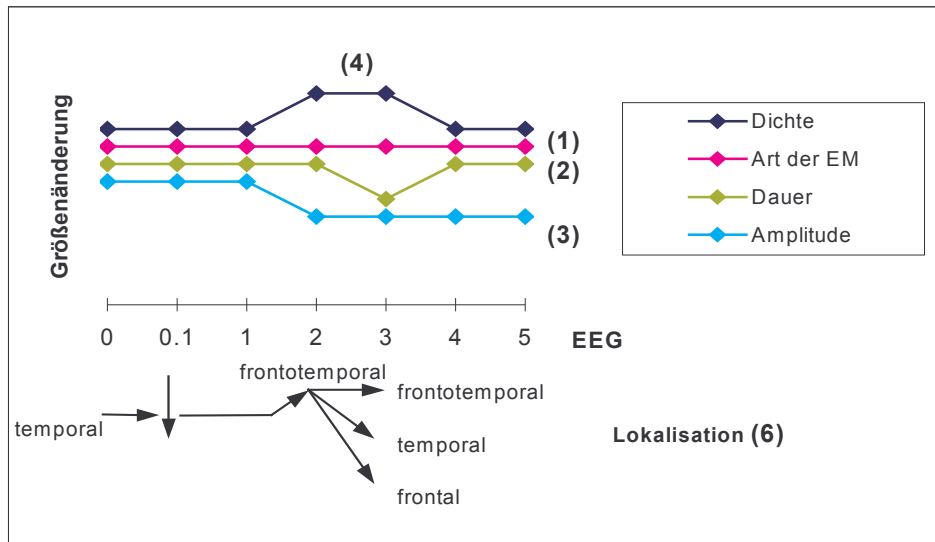
Die größte Anzahl von EM wurde in beiden Patientengruppen zum EEG-Zeitpunkt 0 (AFG: 56 EM; NAFG: 91 EM) gezählt: Hier war sie in der NAFG fast doppelt so hoch wie in der AFG. Danach, mit Beginn der antiepileptischen Therapie, reduzierte sich die EM-Anzahl in beiden Gruppen deutlich (Abb. 27), um bis zum EEG-Zeitpunkt 2 im geringen Maße wieder anzusteigen. Bei zum Teil sehr kleinen Fallzahlen wurde die statistische Analyse erschwert; allein durch die Reduktion der EM ergab sich in einzelnen statistischen Berechnungen eine Signifikanz.

Für die weitere statistische Analyse sei an dieser Stelle noch Folgendes angemerkt: Nur statistisch signifikante Unterschiede werden näher ausgeführt. Parameter, die keinen signifikanten Unterschied zwischen den EEG-Zeitpunkten aufwiesen, werden nicht erwähnt, obwohl sie statistisch geprüft wurden.

### 3.6.1 Zusammenfassung der Analyse definierter EEG-Parameter für EM im zeitlichen Verlauf - AFG

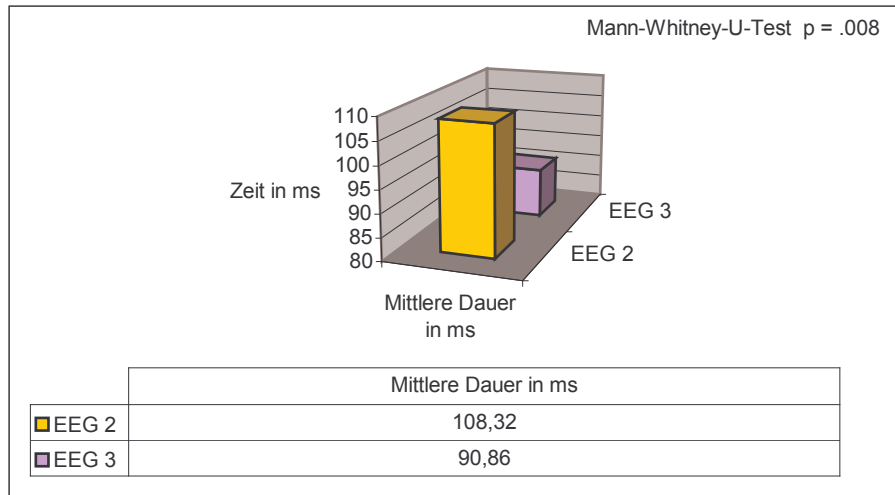
Die Abbildung 28 stellt schematisch die im Verlauf des Beobachtungszeitraumes registrierten signifikanten Veränderungen der definierten EEG-Parameter für EM in der Gruppe der anfallsfrei gewordenen Patienten dar.

**Abb. 28:** Übersicht über die Parameter im Verlauf – AFG

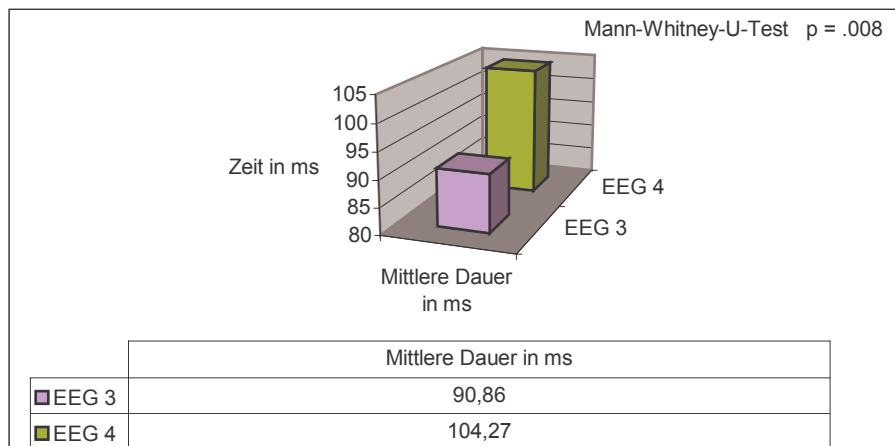


- (1) Die Art der EM zeigte zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Änderung.
- (2) Während zum Zeitpunkt EEG 2 die Dauer der EM im Mittel bei 108,32 ms lag, verkürzte sie sich zum EEG-Zeitpunkt 3 signifikant auf 90,86 ms (Abb. 29), um zum Zeitpunkt EEG 4 erneut auf 104,27 ms anzusteigen (Abb. 30).

**Abb. 29:** AFG: Dauer der EM (in ms), EEG 2 - EEG 3



**Abb. 30:** AFG: Dauer der EM (in ms), EEG 3 - EEG 4

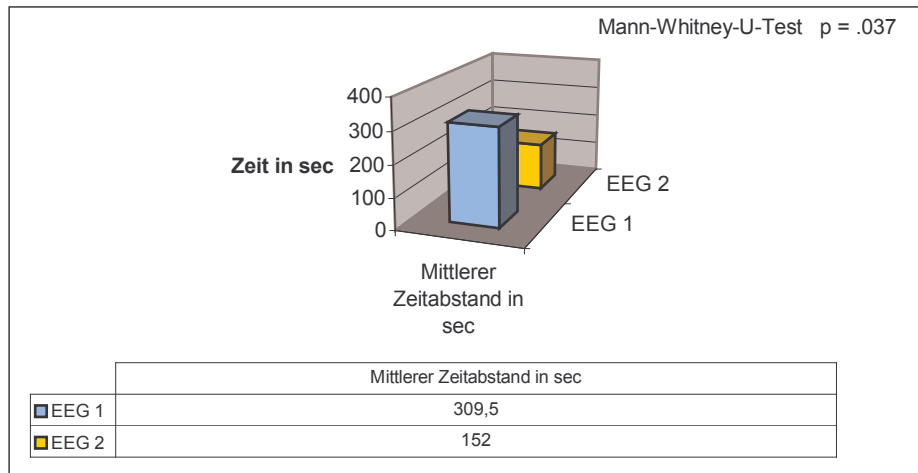


(3) Die Amplitude der EM nahm zum Zeitpunkt EEG 2 von 145  $\mu\text{V}$  auf 115  $\mu\text{V}$  signifikant ab und blieb danach unverändert.

(4) Die Dichte der EM nahm zum Zeitpunkt EEG 2 zunächst zu, um zum Zeitpunkt EEG 4 wieder signifikant abzunehmen. Danach trat im Beobachtungszeitraum keine Änderung der Dichte mehr auf. Zum EEG-Zeitpunkt 1 betrug das zeitliche Intervall zwischen den EM im Mittel 309

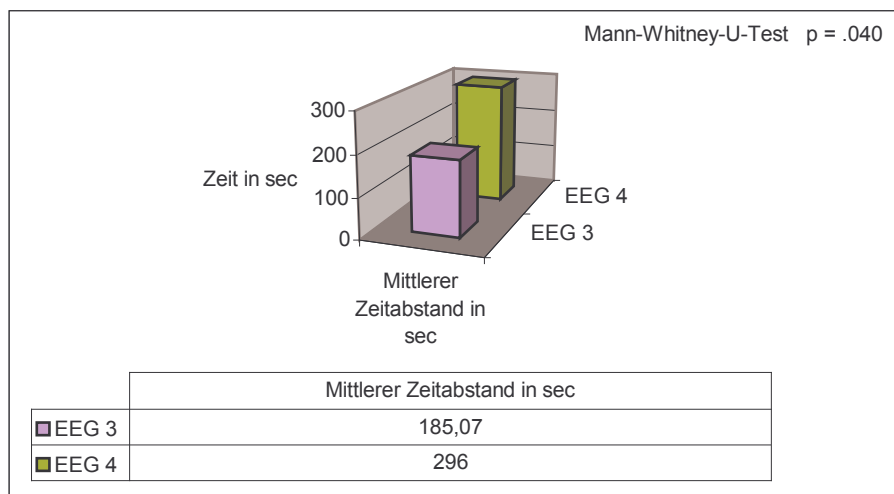
sec; zum EEG-Zeitpunkt 2 wurde der Abstand der EM mit 152 sec halb so kurz (Abb. 31).

**Abb. 31:** AFG: Dichte der EM, EEG 1 - EEG 2



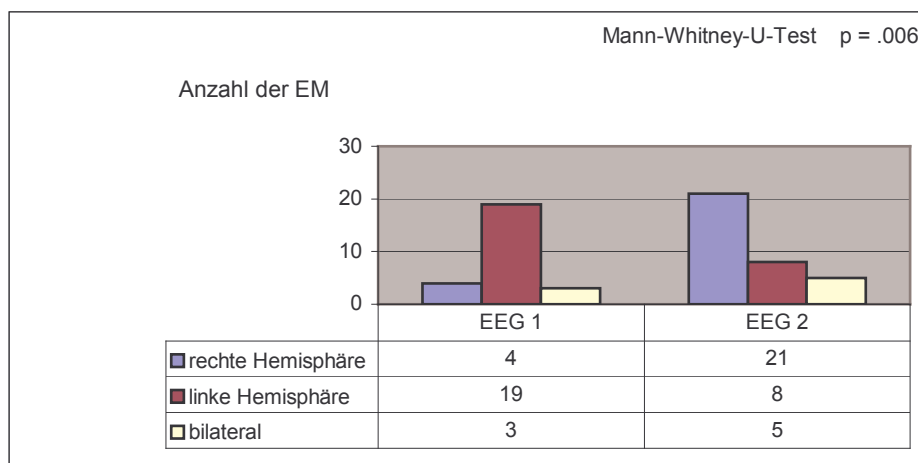
Zum EEG-Zeitpunkt 3 (185 sec) und 4 (269 sec) wurde der Abstand zwischen den EM wieder signifikant größer (Abb. 32), die Dichte der EM folglich kleiner.

**Abb. 32:** AFG: Dichte der EM, EEG 3 - EEG 4



(5) Lokalisation der EM: Bevorzugt wurde die linke Hemisphäre zum EEG-Zeitpunkt 1; danach erfolgte ein Wechsel zur rechten Hemisphäre (EEG-Zeitpunkt 2). Im weiteren Verlauf waren keine signifikanten Unterschiede zu beobachten (Abb. 33).

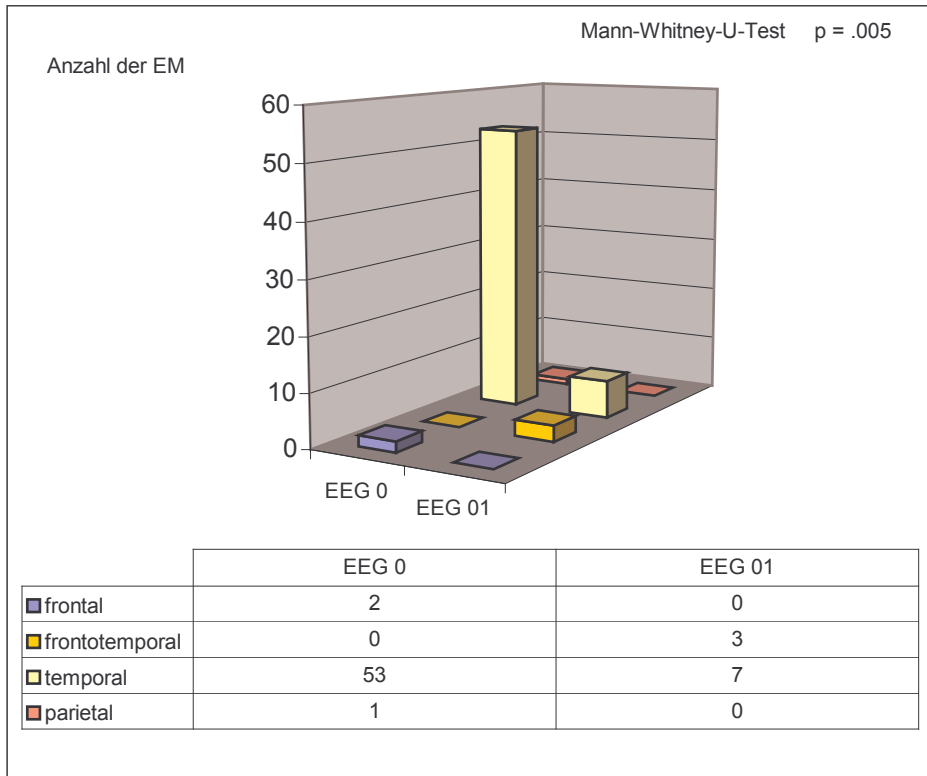
**Abb. 33:** AFG: Lokalisation der EM, rechte oder linke Hemisphäre?, EEG 1 - EEG 2



(6) Die vor Therapiebeginn bevorzugte temporale Lokalisation der EM (EEG 0) zeigte mit Beginn der medikamentösen Therapie (EEG 01) eine signifikante Abnahme ( $p = .005$ ) von 53 auf 7 EM, blieb jedoch weiterhin führend (Abb. 34). Die Gesamtanzahl der registrierten EM von 56 im EEG 0 nahm auf nur 10 EM im EEG 01 ab.

Zum Zeitpunkt EEG 2 verlagerte sich die Lokalisation von überwiegend temporal nach extratemporal, und zwar nach frontotemporal und geringer auch nach parietooccipital (Abb. 35). Temporale EM fanden sich ebenfalls, jedoch seltener als extratemporale.

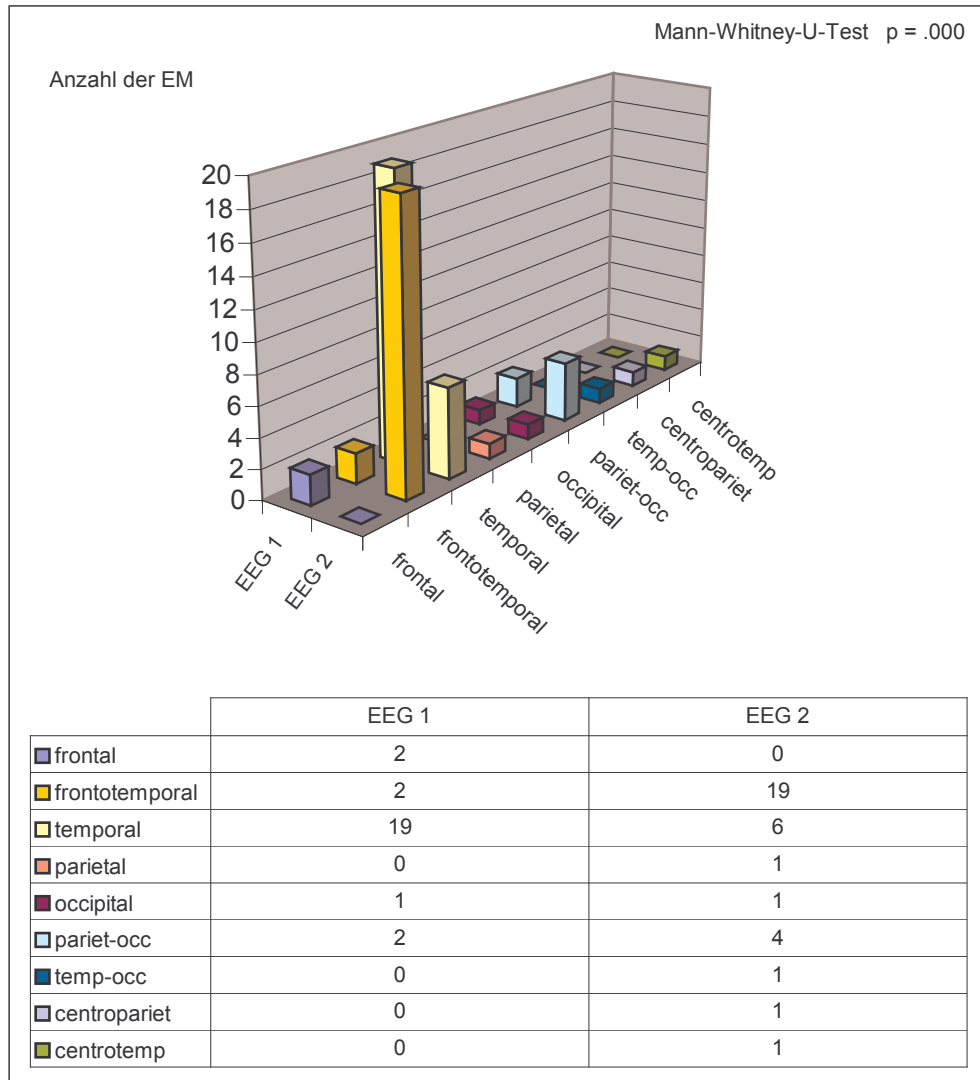
**Abb. 34:** AFG: Topographie der EM, EEG 0 - EEG 01



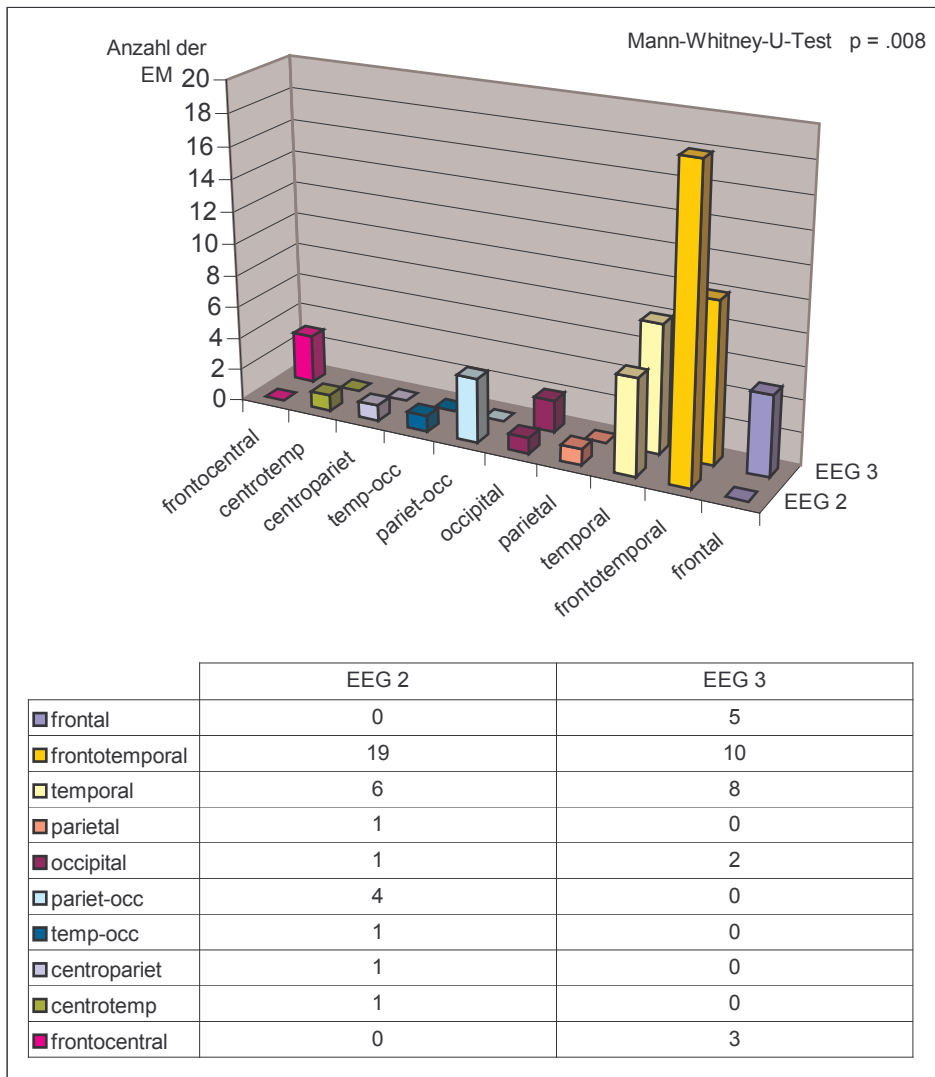
Zum Zeitpunkt EEG 3 (Abb. 36) waren die EM weiterhin bevorzugt extratemporal lokalisiert (v. a. frontotemporal, frontal); temporale EM waren seltener. Die Gesamtanzahl der EM nahm von 34 im EEG 2 auf 28 im EEG 3 ab. Damit reduzierte sich im EEG 3 die frontotemporale Lokalisation von 19 EM auf 10 EM, blieb jedoch weiter führend. Die rein frontale Lokalisation war mit 5 EM eher selten (Abb. 36).

Danach trat im Beobachtungszeitraum keine signifikante Änderung der Lokalisation mehr auf.

**Abb. 35:** AFG: Topographie der EM, EEG 1 - EEG 2



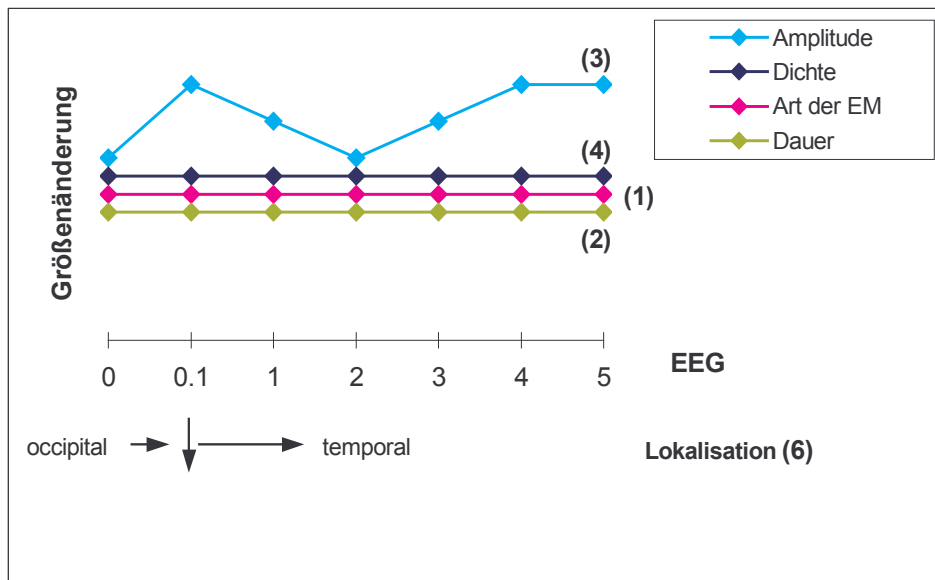
**Abb. 36:** AFG: Topographie der EM, EEG 2 - EEG 3



### 3.6.2 Zusammenfassung der Analyse definierter EEG-Parameter für EM im zeitlichen Verlauf - NAFG

Die Abbildung 37 stellt schematisch die im Verlauf des Beobachtungszeitraumes registrierten signifikanten Veränderungen der definierten EEG-Parameter für EM in der Gruppe der nicht anfallsfrei gewordenen Patienten (NAFG) dar.

**Abb. 37:** Übersicht über die Parameter im Verlauf - NAFG



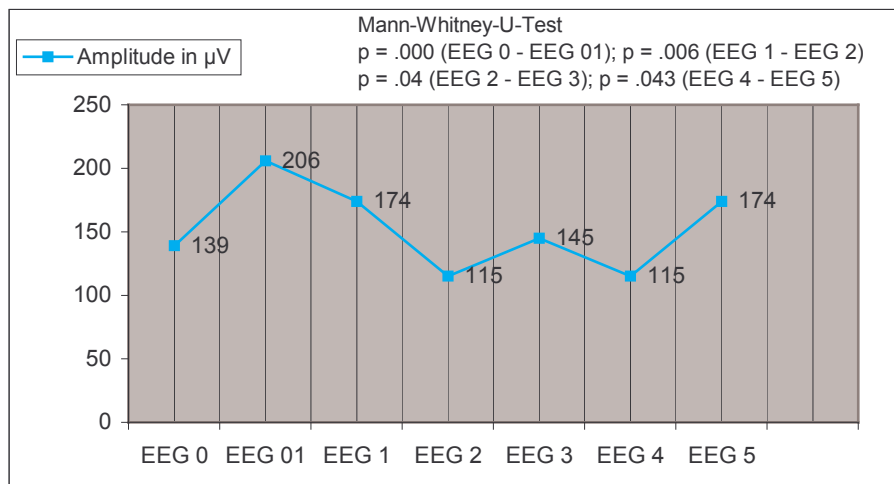
(1) Die Art der EM ergab zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Änderung.

(2) Die Dauer der EM zeigte zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Änderung.

(3) Die mittlere Amplitude der EM (Abb. 38) nahm zunächst von 139,4  $\mu\text{V}$  auf 206  $\mu\text{V}$  im EEG 01 zu ( $p = .000$ ). Eine erneute signifikante Änderung wurde zum Zeitpunkt EEG 2 beobachtet: Hier nahm die mittlere Amplitude von 174,4  $\mu\text{V}$  auf 115,8  $\mu\text{V}$  ab ( $p = .006$ ). Zwischen EEG-Zeitpunkt 2 und EEG-Zeitpunkt 3 nahm die Amplitude von 115,86  $\mu\text{V}$  auf 145,63  $\mu\text{V}$  erneut

zu ( $p = .04$ ), um schließlich zwischen EEG-Zeitpunkt 4 und EEG-Zeitpunkt 5 noch mehr an Höhe (115  $\mu\text{V}$  auf 172  $\mu\text{V}$ ) zu gewinnen ( $p = .043$ ).

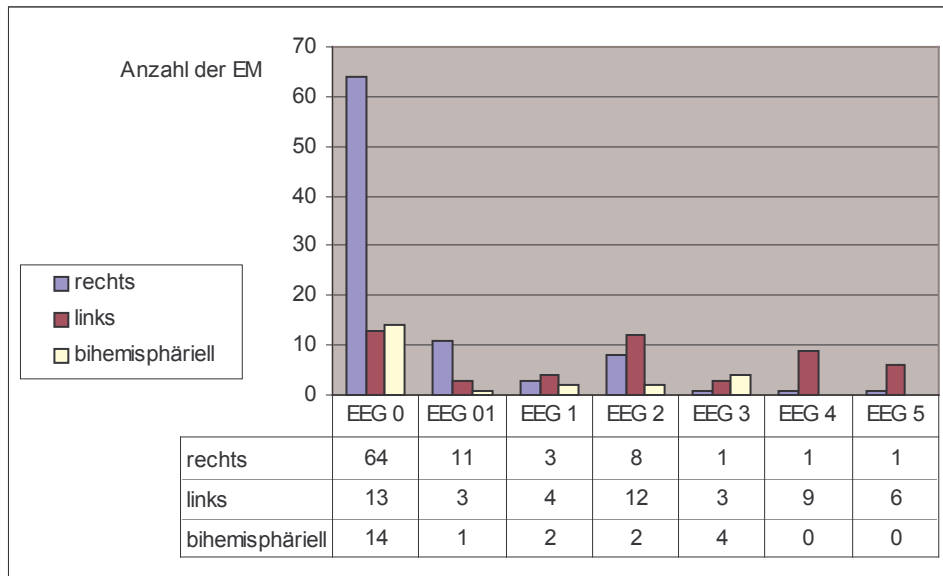
**Abb. 38:** NAFG: Vergleich der mittleren Amplitude (in  $\mu\text{V}$ ), EEG 0 - EEG 05



(4) Die Dichte der EM wies zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Änderung auf.

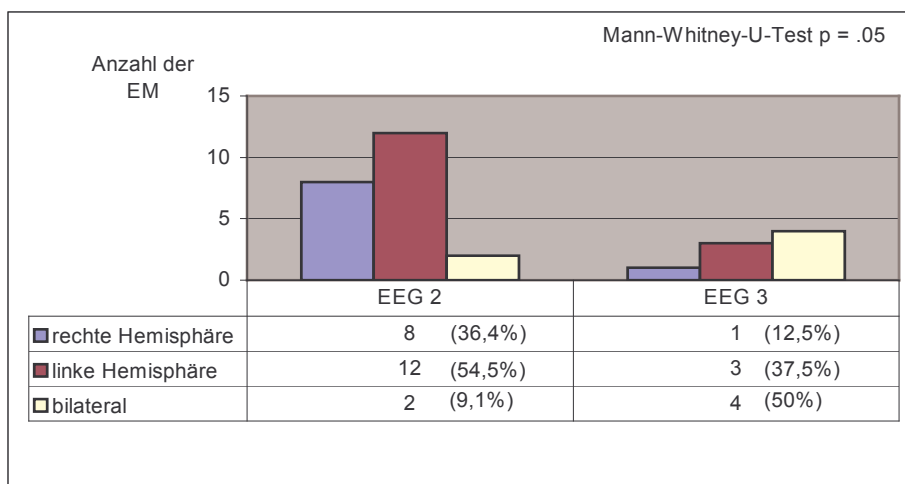
(5) Die drastische Reduktion der EM-Gesamtzahl von 91 auf 15 zum EEG-Zeitpunkt 01 und im weiteren Verlauf erschwerte die Analyse der Hemisphärenlokalisierung. Gefunden wurde, dass zum EEG-Zeitpunkt 0 sowie zu Beginn der medikamentösen Therapie (EEG 01) die EM überwiegend rechtshemisphäriell lokalisiert und links- sowie bihemisphärielle Lokalisationen deutlich seltener zu finden waren, was statistisch aber nicht signifikant war. Zu den EEG-Zeitpunkten 1 und 2 waren rechts- und linkshemisphärielle Lokalisationen nahezu gleich häufig (Abb. 39).

**Abb. 39:** NAFG: Lokalisation aller EM für die Hemisphäre im Verlauf



Zum EEG-Zeitpunkt 3 nahmen bilaterale EM prozentual deutlich zu (4 von 8 EM = 50%), was statistisch signifikant war ( $p = .05$ ) (Abb. 40).

**Abb. 40:** NAFG: Lokalisation der EM, rechte oder linke Hemisphäre?, EEG 2 - EEG 3

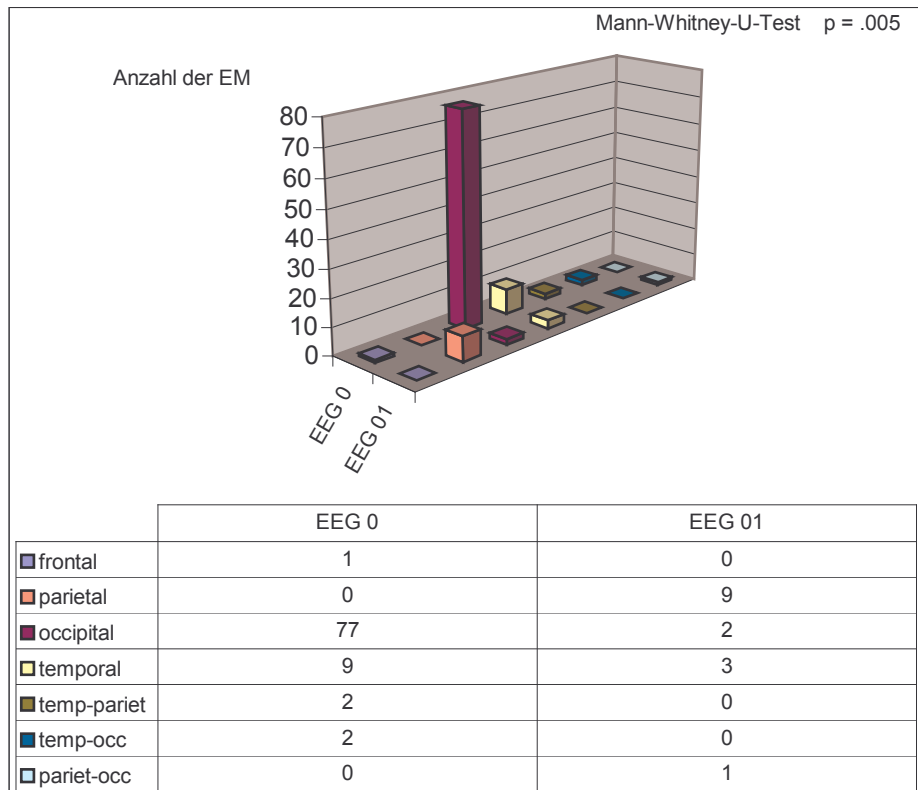


Linkshemisphäriell lokalisierte EM dominierten mit 37,5% außerdem über die rechtshemisphäriell lokalisierten EM (12,5%).

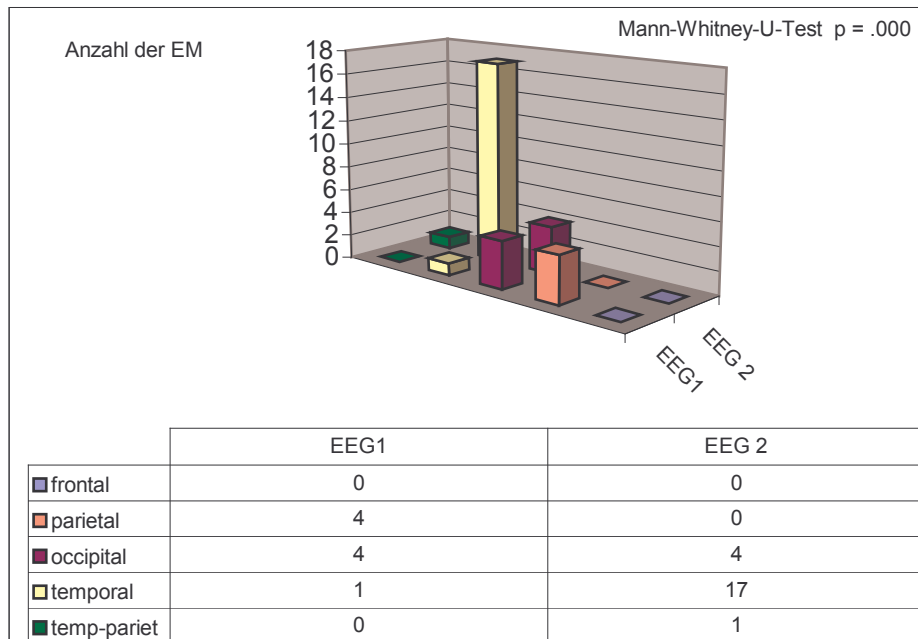
(6) Vor Beginn der medikamentösen Therapie (EEG 0) waren die EM vorwiegend extratemporal, und zwar occipital, lokalisiert (77 von 91 EM = 85%); temporale EM waren hingegen sehr selten (9 von 91 EM = 9,9%). Zum EEG-Zeitpunkt 01 reduzierte sich die Gesamtzahl der registrierten EM von 91 im EEG 0 auf 15. Gleichzeitig nahm die Anzahl der occipitalen EM signifikant ab ( $p = .005$ ). Führend wurde die parietale, also ebenfalls extratemporale Lokalisation der EM (Abb. 41).

Zum EEG-Zeitpunkt 2 bevorzugten EM die temporale Lokalisation (17 von 22 EM = 77,3%), was ebenfalls signifikant war ( $p = .000$ ). Danach trat im weiteren Beobachtungszeitraum keine signifikante Änderung der Lokalisation mehr auf (Abb. 42).

**Abb. 41:** NAFG: Topographie der EM, EEG 0 - EEG 01



**Abb. 42:** NAFG: Topographie der EM, EEG 1 - EEG 2



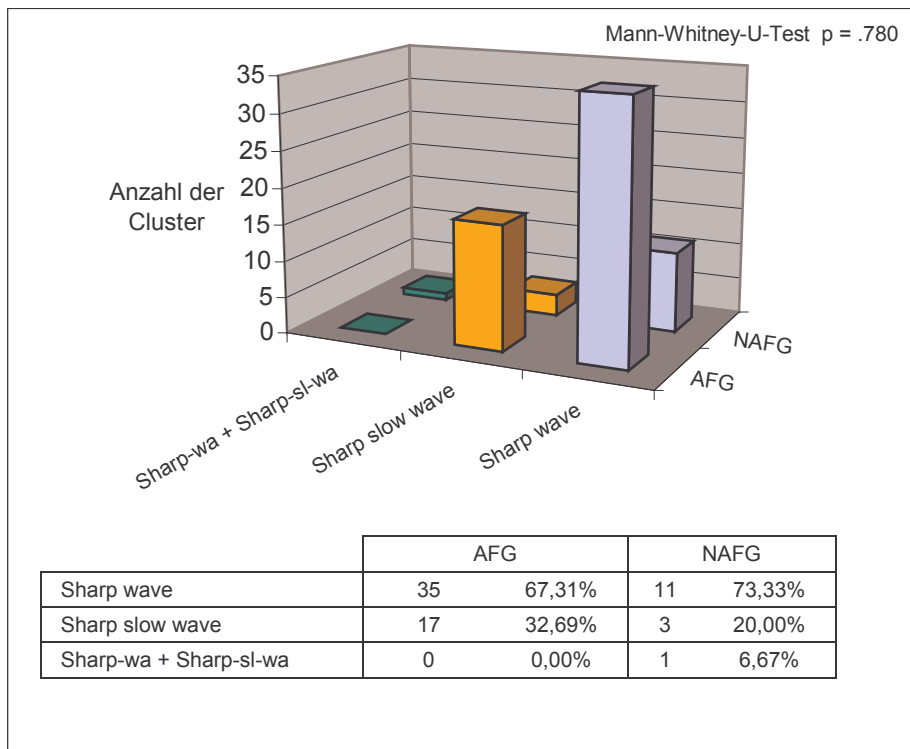
### 3.7 Epileptiforme Muster: Cluster - Gruppenvergleich

Insgesamt wurden 52 Cluster in den EEG der AFG und 15 Cluster in den EEG der NAFG ausgezählt.

#### 3.7.1 Cluster - Art und Häufigkeit der EM

In der AFG setzten sich Cluster vorwiegend aus Sharp waves (67,3%), weniger häufig aus Sharp-slow-wave-Komplexen (32,7%) zusammen. Auch in der NAFG führten Sharp-waves (73,3%); Sharp-slow-wave-Komplexe waren seltener (20%). In der statistischen Analyse unterschieden sich beide Patientengruppen nicht in der Art der Elemente, aus denen Cluster zusammengesetzt sein konnten ( $p = .780$ ) (Abb. 43). Hyperventilation und Photostimulation beeinflussten die Zusammensetzung der Cluster in beiden Gruppen nicht ( $p = .616$ ).

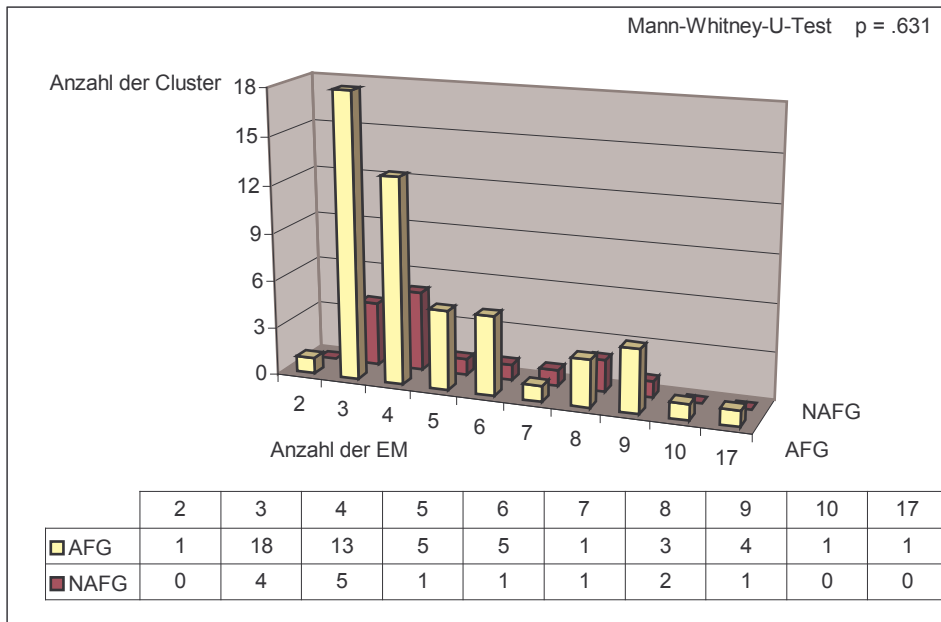
**Abb. 43:** Cluster: Art der EM - Gruppenvergleich



### 3.7.2 Cluster - Anzahl der EM

Die Cluster beider Gruppen setzten sich vergleichbar häufig vorwiegend aus 3 (AFG: 34,6%; NAFG: 26,7%) oder 4 (AFG: 25%; NAFG: 33,3%) EM zusammen. Es konnten jedoch auch 9 oder 10 EM einen Cluster bilden. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen bestand nicht ( $p = .631$ ) (Abb. 44).

**Abb. 44:** Cluster: Anzahl der EM - Gruppenvergleich

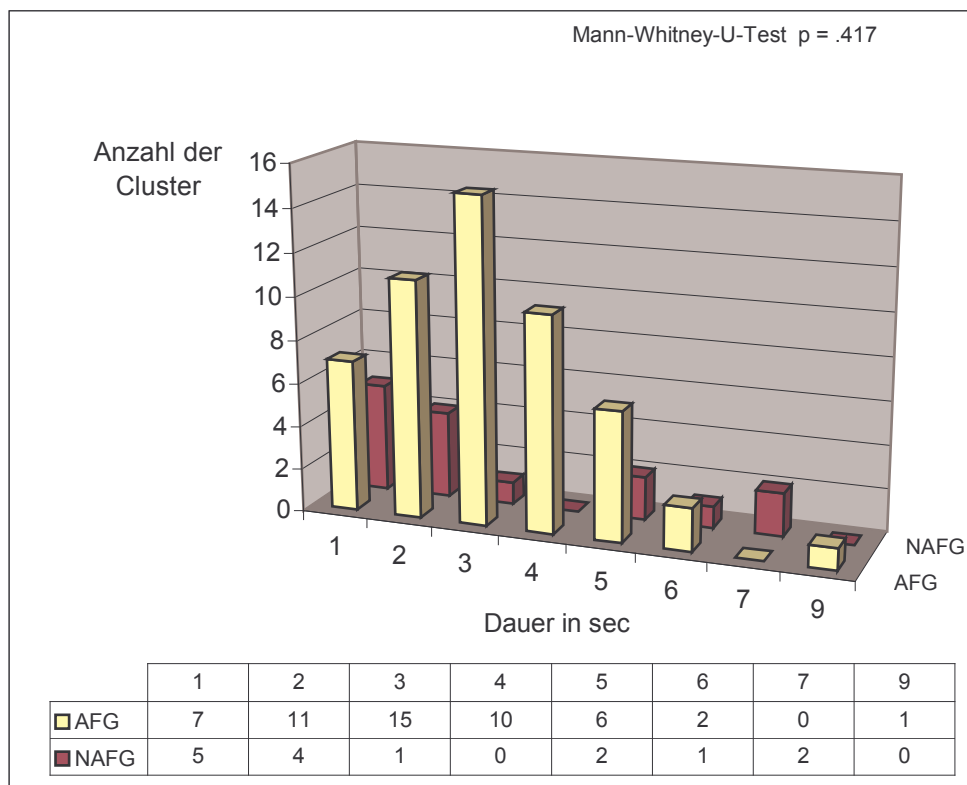


Anmerkung: Aufgrund der unterschiedlichen Gesamtzahl der Cluster beider Patientengruppen (AFG: 52 EM; NAFG: 15 EM; mittlerer Rang 33.4 zu 36.07) scheint ein Unterschied in der graphischen Darstellung zwischen beiden Patientengruppen vorzuliegen.

### 3.7.3 Cluster - Dauer

Die Cluster wiesen in beiden Gruppen eine Dauer von minimal 1 bis maximal 9 sec auf. Die statistische Analyse ergab dabei keinen signifikanten Unterschied ( $p = .417$ ) (Abb. 45).

**Abb. 45:** Cluster: Dauer (in sec) - Gruppenvergleich



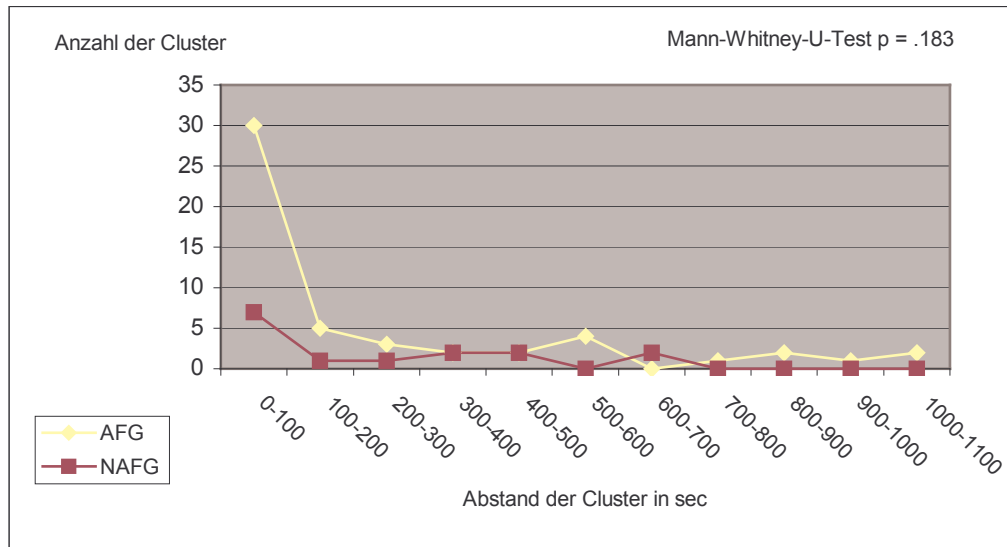
Anmerkung: Auch hier führte die unsymmetrische Verteilung der Cluster-Anzahl (52 in der AFG; 15 in der NAFG) in der graphischen Darstellung zu einem scheinbaren Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen.

### 3.7.4 Cluster - Dichte

Die Dichte, also der zeitliche Abstand der Cluster voneinander in Sekunden, zeigte zwischen den beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied ( $p = .183$ ). In der AFG folgten 30 der 52 Cluster (57,7%) mit einem Abstand von

maximal 100 Sekunden aufeinander; in der NAFG waren es 7 von 15 Clustern (46%). Größere zeitliche Abstände zwischen den Clustern fanden sich ebenfalls in beiden Patientengruppen, jedoch vereinzelt (Abb. 46).

**Abb. 46:** Cluster: Dichte - Gruppenvergleich

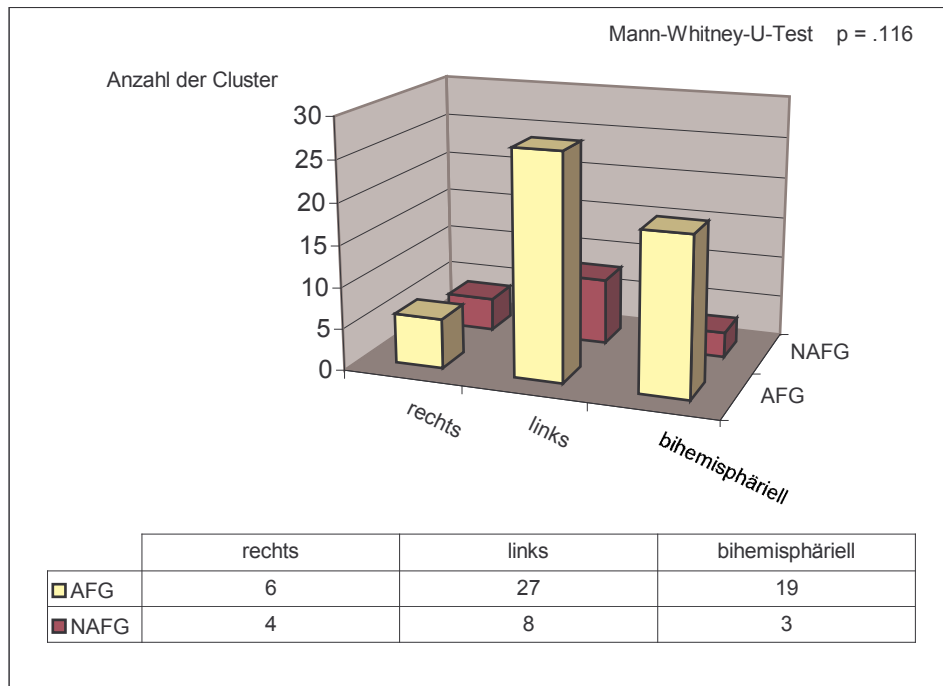


Anmerkung: Auch hier führte die unsymmetrische Verteilung der Cluster-Anzahl (52 in der AFG; 15 in der NAFG) in der graphischen Darstellung zu einem scheinbaren Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen.

### 3.7.5 Cluster - Rechte oder linke Hemisphäre ?

Cluster waren in beiden Gruppen überwiegend linkshemisphäriell lokalisiert (AFG: 27 von 52 = 51,9%; NAFG: 8 von 15 = 53,3%). Bihemisphärielle Cluster waren in der AFG mit 19 von 52 EM (37%) häufiger vertreten als in der NAFG (3 von 15 EM = 20%). Trat ein Cluster bihemisphäriell auf, so war er in der AFG linkshemisphäriell (7,7%), in der NAFG dagegen rechtshemisphäriell betont (13,3%). In der statistischen Analyse ergaben sich keine signifikanten Unterschiede sowohl für die Seitenbetonung innerhalb einer Gruppe ( $p = .323$ ) als auch zwischen beiden Patientengruppen ( $p = .116$ ) (Abb. 47).

**Abb. 47:** Cluster: Rechte oder linke Hemisphäre? - Gruppenvergleich

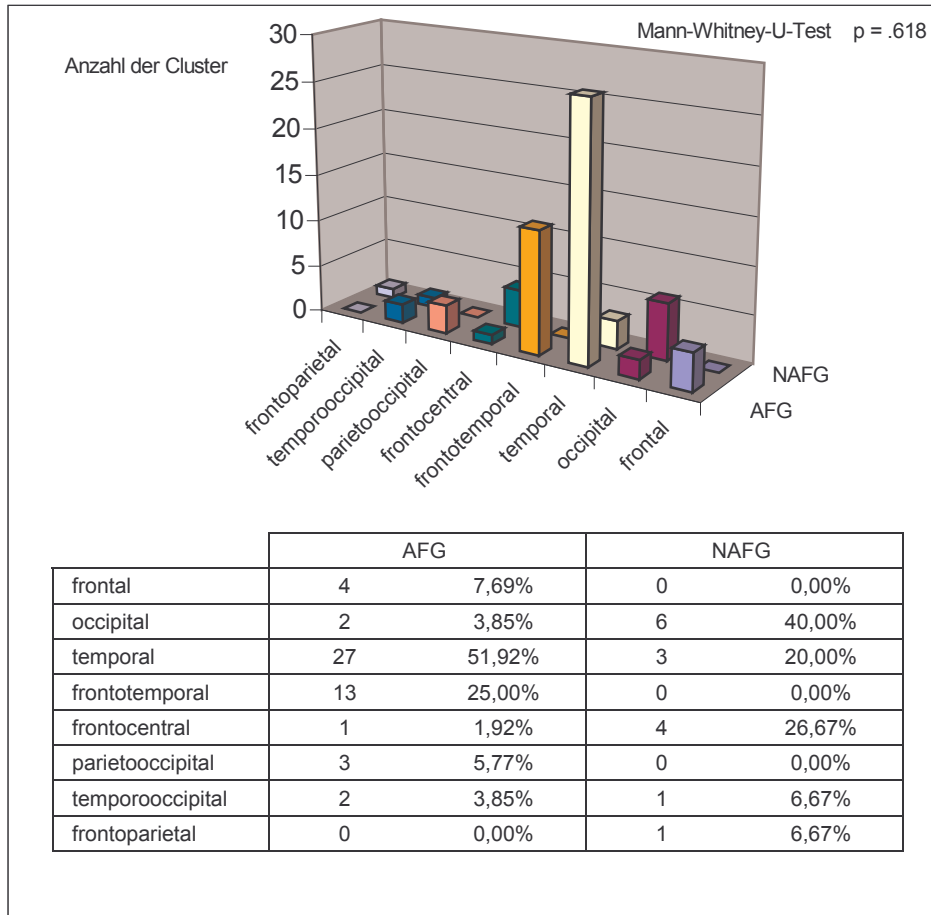


Anmerkung: Auch hier führte die unsymmetrische Verteilung der Cluster-Anzahl (52 in der AFG; 15 in der NAFG) bei graphischer Darstellung zu einem scheinbaren Unterschied hinsichtlich der bevorzugten Hemisphäre (Abb. 47).

### 3.7.6 Cluster - Topographie

Während in der AFG Cluster vorwiegend temporal (51,9%) und frontotemporal (25%) lokalisiert waren, traten diese in der NAFG v. a. occipital (40%) und frontocentral auf (26,7%), also vorwiegend extratemporal. Obwohl im Mann-Whitney-U-Test statistisch kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Patientengruppen gefunden wurde ( $p = .618$ , Abb. 48), zeigte der  $\chi^2$ -Test in der Häufigkeitsverteilung eine statistische Signifikanz ( $p = .000$ ).

**Abb. 48:** Cluster: Topographie - Gruppenvergleich

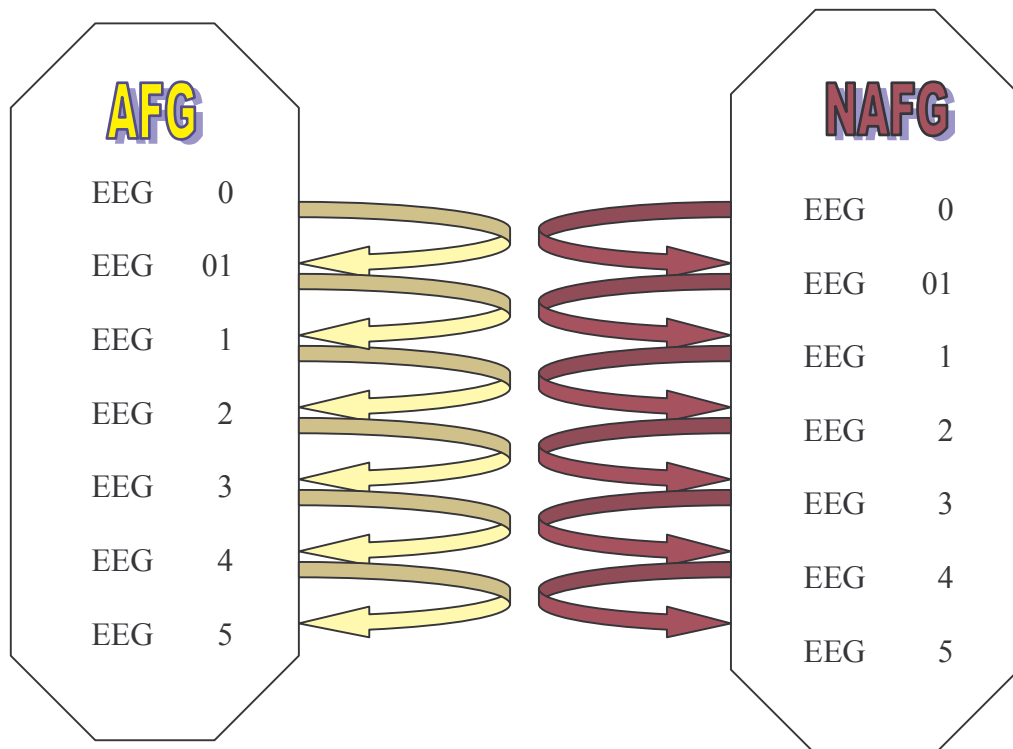


[Anmerkung: Aufgrund der unbesetzten Lokalisationen (in der NAFG v. a. frontal, frontotemporal, parietooccipital und in der AFG v. a. frontoparietal) waren die Voraussetzungen für die statistische Analyse mittels  $\chi^2$ -Test nicht vollständig erfüllt.]

### 3.8 Cluster - Zeitpunkt der EEG-Ableitung

Entsprechend der statistischen Analyse der EM in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der EEG-Ableitung (s. Abschnitt 3.6) stützte sich die weitere Betrachtung auf Unterschiede der Cluster im zeitlichen Verlauf. Die untersuchten Parameter blieben im Wesentlichen die gleichen: Art und Häufigkeit der EM in den Clustern, Dauer (in Sekunden), Dichte und Lokalisation der Cluster (Hemisphäre, Topographie). Die genannten Parameter wurden zu jedem definierten EEG-Zeitpunkt 0, 01, 1, 2, 3, 4, 5 innerhalb einer Patientengruppe den Ergebnissen des nachfolgenden EEG-Zeitpunktes gegenübergestellt, um möglicherweise vorhandene Unterschiede im zeitlichen Verlauf zu erarbeiten (Abb. 49).

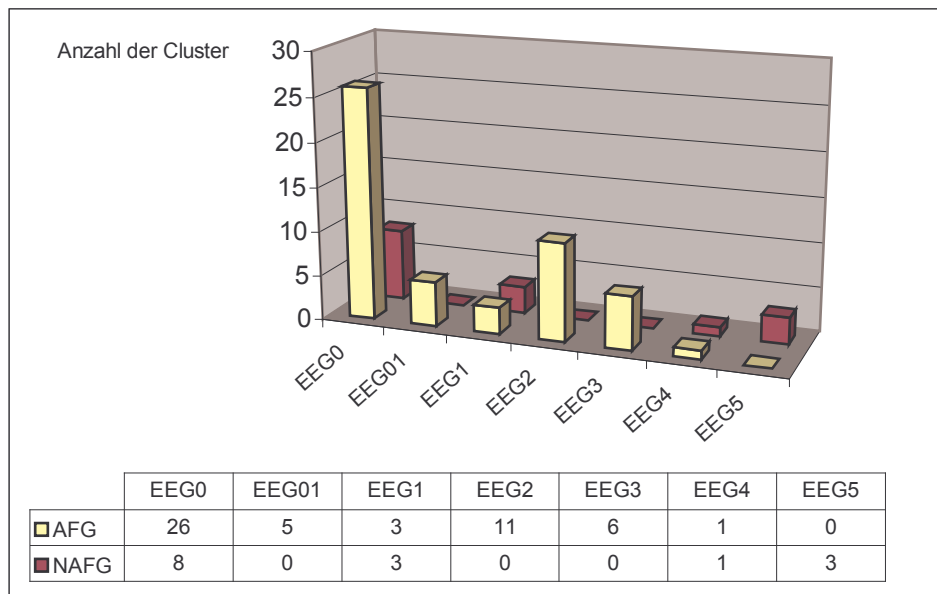
**Abb. 49:** Vergleich der EEG innerhalb der Gruppe



Es gilt zu beachten, dass die Anzahl der Cluster in beiden Gruppen von EEG-Zeitpunkt zu EEG-Zeitpunkt variierte (Abb. 50), wodurch bei sehr

kleinen Fallzahlen die statistische Analyse erschwert oder unmöglich werden konnte. Die meisten Cluster zählte man zum EEG-Zeitpunkt 0, und das vor allem in der AFG. Mit Beginn der antiepileptischen Therapie nahm die Anzahl der Cluster ab. In der AFG war im weiteren Verlauf ein Anstieg der Cluster-Anzahl insbesondere zum EEG-Zeitpunkt 2 zu beobachten

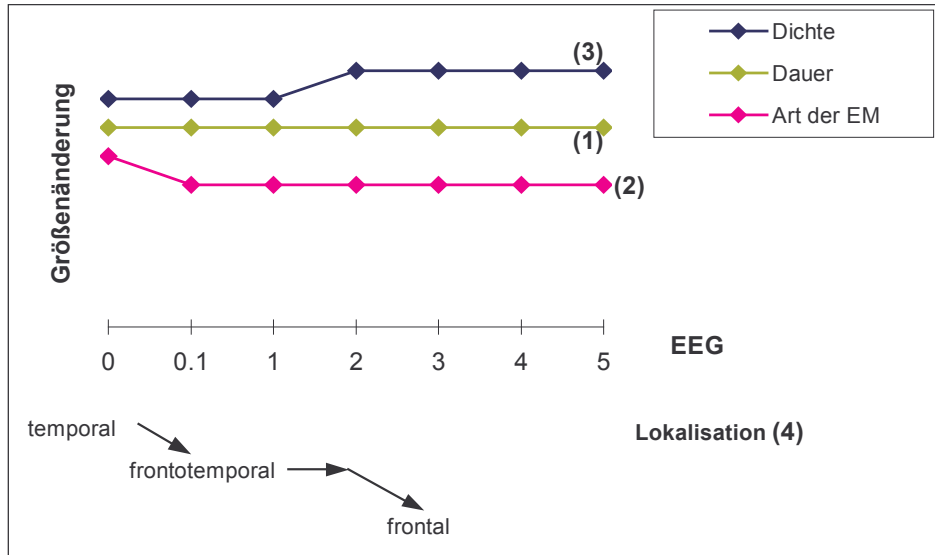
**Abb. 50:** Cluster - Anzahl im zeitlichen Verlauf



### 3.8.1 Zusammenfassung der Analyse definierter EEG-Parameter für Cluster im zeitlichen Verlauf - AFG

Die Abbildung 51 stellt schematisch die im Verlauf des Beobachtungszeitraumes registrierten signifikanten Veränderungen der definierten EEG-Parameter für Cluster in der Gruppe der anfallsfrei gewordenen Patienten (AFG) dar.

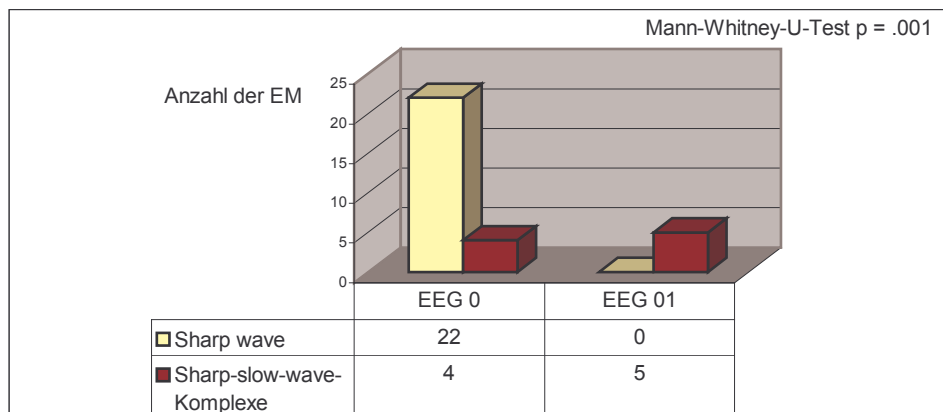
**Abb. 51:** Übersicht über die EEG-Parameter für Cluster im Verlauf in der AFG



(1) Die Dauer der Cluster zeigte zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Änderung.

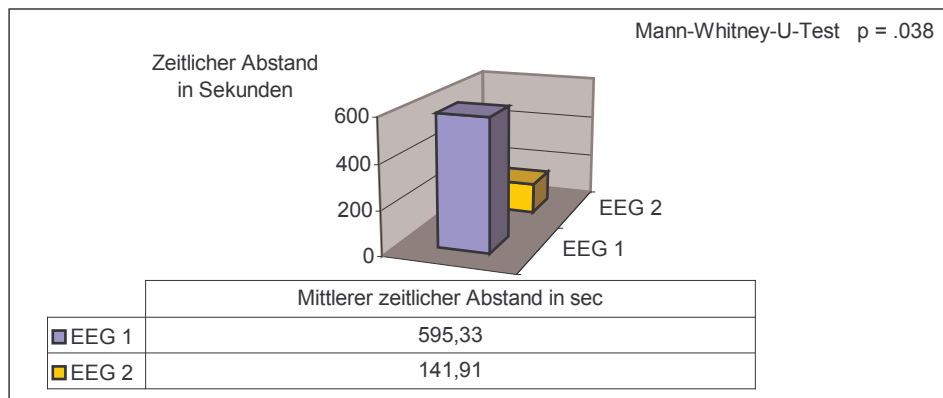
(2) Für die Art sowie prozentuale Verteilung der EM in den Clustern ergaben sich signifikante Unterschiede ( $p = .001$ ). Zum Zeitpunkt EEG 0 setzten sich die Cluster vorwiegend aus Sharp waves und nur selten aus Sharp-slow-wave-Komplexen zusammen; die Cluster im EEG 01 wiesen keine Sharp waves sondern nur Sharp-slow-wave-Komplexe auf (Abb. 52).

**Abb. 52:** AFG: Art der EM in den Clustern, EEG 0 - EEG 01



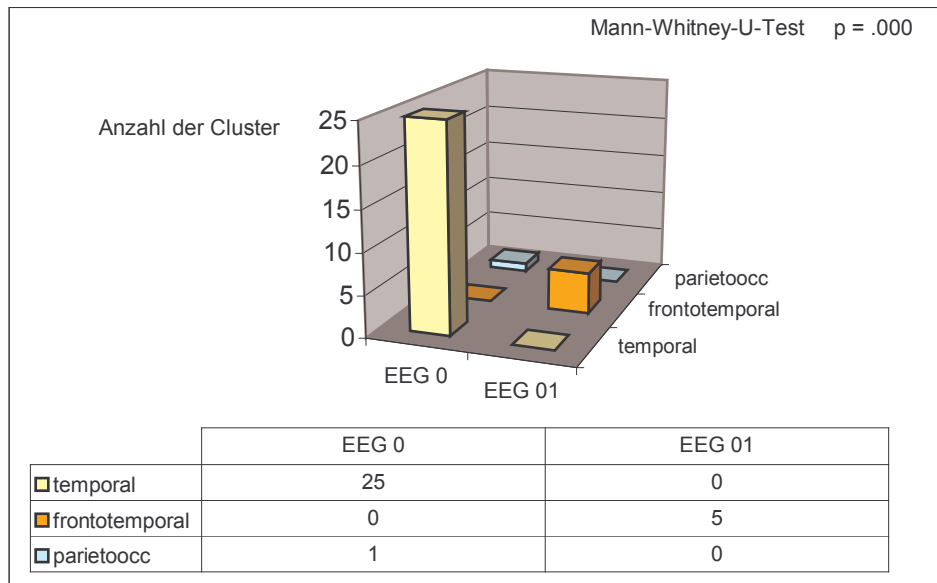
(3) Für die Dichte der Cluster ergaben sich zwischen den Zeitpunkten EEG 1 und EEG 2 signifikante Unterschiede ( $p = .038$ ). Der zeitliche Abstand der Cluster nahm von 595,33 sec im EEG 1 auf 141,91 sec im EEG 2 ab, die Dichte der Cluster also zu (Abb. 53). Im weiteren Verlauf konnten für die Dichte der Cluster keine signifikanten Änderungen nachgewiesen werden.

**Abb. 53:** AFG : Dichte der Cluster (in sec), EEG 1 - EEG 2



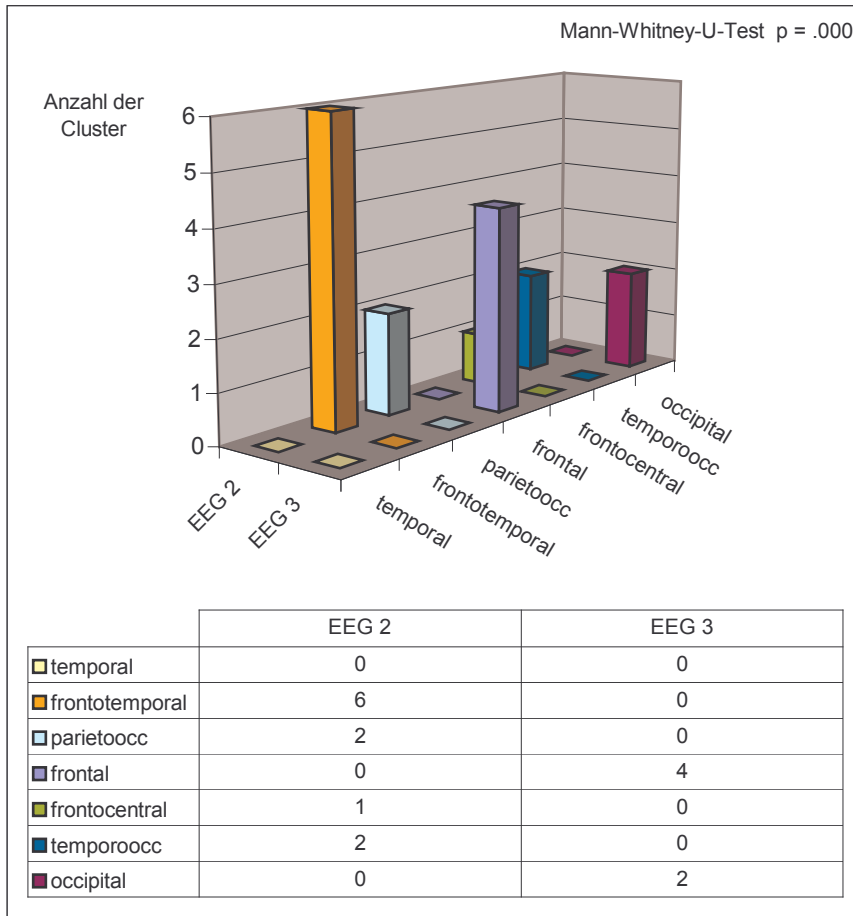
(4) Für die Topographie der Cluster ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Zeitpunkten EEG 0 und EEG 01 ( $p = .000$ ). Im EEG 0 wurden deutlich mehr Cluster registriert als zum EEG-Zeitpunkt 01 (26 zu 5 Cluster). Dabei waren sie zum Zeitpunkt 0 nahezu komplett (25 von 26 Clustern) temporal lokalisiert; zum Zeitpunkt EEG 01 fanden sich alle Cluster frontotemporal (Abb. 54).

**Abb. 54:** AFG: Topographie der Cluster, EEG 0 - EEG 01



Weiterhin zeigten sich signifikante Änderungen vom EEG-Zeitpunkt 2 zum EEG-Zeitpunkt 3 ( $p = .000$ ). Während zum EEG-Zeitpunkt 2 die Cluster v. a. frontotemporal (6 von 11) lokalisiert waren, fanden sich diese zum EEG-Zeitpunkt 3 überwiegend frontal (Abb. 55).

**Abb. 55:** AFG: Topographie der Cluster, EEG 2 - EEG 3



### 3.8.2 Cluster im zeitlichen Verlauf - NAFG

Aufgrund der nur niedrigen Gesamtzahl von Clustern (15!) in allen EEG der nicht anfallsfreien Patientengruppe und der damit verbundenen geringen Ausprägung der definierten Variablen (mit Fallzahlen  $< 3$ ) war eine vergleichende statistische Analyse zu keinem EEG-Zeitpunkt möglich.

### 3.9 Diskriminanzanalyse

**A:** Bei der Diskriminanzanalyse der Prädiktorvariablen „physiologische Hintergrundaktivität“, „Allgemeinveränderung“, „Wellenparoxysmen“ und „Veränderung der Hintergrundaktivität durch Hyperventilation“ wurde unter Nachweis einer signifikanten Trennung beider Gruppen (Wilks' Lambda .005) die ursprüngliche Gruppierung in AFG und NAFG in 57,8% bestätigt. Zu den meisten Fehlzugeordnungen kam es in der AFG, wie der Tabelle 6 zu entnehmen ist. Hier wurden mit den genannten Prädiktorvariablen 71,6% der EEG den nicht anfallsfreien Patienten zugeordnet.

**Tabelle 6:** Klassifizierungsergebnisse

	Vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit „anfallsfrei“	Vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit „nicht anfallsfrei“	Gesamt - EEG
AFG	25 (28,4%)	63 (71,6%)	88
NAFG	7 (9%)	71 (91%)	78

Im Gegenzug kam es in der NAFG nur in 9% der Fälle zu unkorrekten Zuweisungen der EEG.

Innerhalb der Diskriminanzfunktion wies die physiologische Hintergrundaktivität mit .888 die größte Korrelationsgröße (Tabelle 7) auf. Der geringere Stellenwert der verbleibenden Variablen ist den zugeordneten Korrelationsgrößen innerhalb der Funktion zu entnehmen.

**Tabelle 7:** Struktur-Matrix

	Funktion 1
physiologische Hintergrundaktivität	.888
Allgemeinveränderung	.569
Wellenparoxysmen	.449
HV; Hintergrundaktivität	-.137

- B:** Die Diskriminanzanalyse der Prädiktorvariable „Wellenfokus“ unter Einbeziehung der Ausprägung, Topographie sowie Hyperventilation ergab ein Wilks` Lambda von .084, also eine fehlende Signifikanz, so dass eine Gruppentrennung mit dieser Variable erst gar nicht möglich war.
- C:** Die Diskriminanzanalyse der Prädiktorvariable „EM“ unter Einbeziehung der Art, Dauer, Amplitude und Dichte der Elemente, der Topographie sowie Seitenbetonung (sofern bilateral auftretend) zeigte eine signifikante Trennung (Wilks` Lambda .000) beider Gruppen, wobei die ursprüngliche Gruppierung AFG und NAFG in immerhin 68,1% bestätigt wurde.

**Tabelle 8:** Klassifizierungsergebnisse

	Vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit „anfallsfrei“	Vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit „nicht anfallsfrei“	Gesamt - EM
AFG	115 (63,9%)	65 (36,1%)	180
NAFG	44 (27,2%)	118 (72,8%)	162

Fehlzuordnungen waren in beiden Gruppen seltener: die AFG wurde durch die EM-Analyse in 63,9%, die NAFG sogar in 72,8% bestätigt (Tabelle 8).

**Tabelle 9:** Struktur-Matrix

	Funktion 1
Topographie	.607
Dichte	.433
Provokation	.380
Dauer	.355
Elemente	.268
Seitenbetonung	.156
Amplitude	-.135
Hemisphäreseite	.066

Innerhalb der Diskriminanzfunktion wies die Topographie der EM mit .607 die höchste Korrelationsgröße auf, gefolgt von ihrer Dichte und Dauer. Auch die Provokationsmaßnahmen schienen von Bedeutung zu sein (Tabelle 9).

- D:** Die Diskriminanzanalyse der Prädiktorvariable „Cluster“ unter Einbeziehung der Art und Anzahl der Elemente, der Dauer, Dichte, Lokalisation sowie Seitenbetonung, sofern bilateral auftretend, und des Einflusses der Provokation ergab einen Wilks' Lambda von .478, also eine fehlende Signifikanz, so dass eine Gruppentrennung mit dieser Variable erst gar nicht möglich war.

#### 4. Diskussion

Die Elektroenzephalographie ist das am häufigsten verwendete diagnostische Verfahren in der Epileptologie und hat dort auch ihren höchsten klinischen Stellenwert. Bei den idiopathisch generalisierten Epilepsien dient sie der Verlaufsbeobachtung und damit verbunden der prognostischen Einschätzung der Epilepsie. Bei fokalen Epilepsien wird die prognostische Bedeutung des EEG bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt kontrovers diskutiert; die Tendenz, dem EEG in dieser Frage keine Bedeutung beizumessen, überwiegt. Daher war das Ziel unserer Studie, die Bedeutung von pathologischen EEG-Veränderungen für die Prognose fokaler Epilepsien zu untersuchen.

Unsere prospektive Studie mit 32 Patienten mit kryptogen fokaler Epilepsie zeigt, dass auch im Falle fokaler Epilepsien im EEG mehr prognostische Informationen verborgen sind als bisher angenommen. Ausgewählte EEG-Variablen und deren Ausprägung scheinen eng mit dem Verlauf einer fokalen Epilepsie verbunden zu sein - besonders epileptiforme Muster und ihre Lokalisation, Dauer, Dichte und Amplitude im EEG haben sich als bedeutsam erwiesen. Zeichnen sich EM durch eine kurze Dauer, jedoch hohe Amplitude und Dichte, eine rechtshemisphärielle und extratemporale Lokalisation aus, so sprechen sie eher für eine schlechte Prognose der fokalen Epilepsie. Ist der größere Anteil der EM bereits unter Ruhebedingungen und damit seltener unter Hyperventilation nachweisbar, so spricht das ebenfalls für eine schlechtere Prognose. Eine bessere Prognose scheinen Patienten zu haben, deren EM einerseits weniger dicht und eher unter Provokationsmaßnahmen als unter Ruhebedingungen auftreten, andererseits eine niedrigere Amplitude aufweisen und linkshemisphäriell sowie temporal lokalisiert sind. Außerdem scheinen auch eine Allgemeinveränderung sowie Wellenparoxysmen für eine gute Prognose zu sprechen. Gänzlich ohne prognostische Bedeutung sind EEG-

Parameter wie der Herdbefund oder die Art der EM. Das Manifestationsalter der Epilepsie, das Geschlecht und die Typen epileptischer Anfälle, also klinische Faktoren, sind in unserer Studie ebenfalls ohne prognostische Bedeutung. Keiner unserer Patienten hatte Fieberanfälle im Kindesalter; allenfalls wurden leichtgradig hirnorganische Psychosyndrome gefunden; auch die neurologische Untersuchung fiel bei allen Patienten beider Gruppen unauffällig aus. Damit konnten keine Aussagen zur prognostischen Bedeutung der genannten Parameter getroffen werden.

Aus zahlreichen Studien weiß man, dass idiopathisch generalisierte Epilepsien eine bessere Prognose haben als fokale Epilepsien. Berichtet wurden Remissionsraten um 69% - 85% bei generalisierten Epilepsien gegenüber 39% - 65% bei fokalen Epilepsien (Okuma et al. 1981, Annergers et al. 1979); Temporallappenepilepsien weisen mit 20% - 35% (Rodin 1968) eine besonders niedrige Remissionsrate auf. In der Literatur bestehen kontroverse Ansichten darüber, welche Faktoren den Verlauf einer Epilepsie bestimmen. Während einige Autoren klinische Faktoren wie frühes Manifestationsalter, Anfallstyp, neurologische und psychische Defizite (Gedächtnisstörungen) sowie postnatal erworbene Hirnläsionen als voneinander unabhängige Prädiktoren für die Pharmakoresistenz epileptischer Anfälle bei fokalen Epilepsien halten (Loiseau et al. 1983, Annergers et al. 1986, Runge 1996, Äikä et al. 1999, Trinka et al. 2001), widersprechen andere dieser Auffassung (Hopkins et al. 1988). 22 Frauen und 10 Männer wurden im Rahmen unserer Studie einer 5jährigen Verlaufsbeobachtung unterzogen. Zum Zeitpunkt der 1. Konsultation unserer Epilepsieambulanz war der überwiegende Anteil der Patienten jünger als 20 Jahre alt (60%). Auch Kinder (in der AFG 7, in der NAFG 9) wurden in unsere Studie eingeschlossen, darüber hinaus Erwachsene bis zur 6. Lebensdekade. Vom Beginn der Epilepsie an vergingen im Mittel 6,4 Jahre in der AFG und 3,1 Jahre in der NAFG bis zur 1. Konsultation unserer Klinik. Einschränkend muss von daher eingeräumt werden, dass es sich bei

einem großen Teil der Patienten nicht um Patienten in der Frühphase der Epilepsie gehandelt hat. Unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit lag das mittlere Manifestationsalter für Epilepsie bei den Männern bei 12,1 und bei den Frauen bei 18,3 Lebensjahren. Dieser Unterschied beruhte jedoch allein auf dem zahlenmäßigen Überwiegen der Frauen gegenüber den Männern und war statistisch nicht signifikant. Verglich man das mittlere Manifestationsalter zwischen beiden Patientengruppen unabhängig vom Geschlecht, so lag das der AFG bei 15,9 Lebensjahren ähnlich dem der NAFG mit 16,8 Lebensjahren. Das Manifestationsalter der Epilepsie war folglich ohne prognostischen Einfluss auf die Erkrankung, wie es bereits die Arbeiten von Todt et al. 1981, Loiseau et al. 1983, Elwes et al. 1984 und Hopkins et al. 1988 zeigen konnten. Bei den meisten Patienten beider Gruppen wurde die Kombination von komplex fokalen Anfällen mit Grand maux (AFG / NAFG: je 11 von 16 Patienten) dokumentiert. Ausschließlich in der NAFG waren Dreifach-Kombinationen aus Grand maux, einfach- und komplex-fokalen Anfällen beobachtet worden. Vor allem zeigten Frauen isoliert komplex fokale Anfälle oder die Kombination von komplex fokalen Anfällen mit Grand maux (14 Frauen versus 8 Männer). Die Berechnung der Dreifach-Korrelation zwischen Anfallsfreiheit oder Anfallspersistenz, Anfallstyp und Geschlecht ergab letztendlich aber keine statistische Signifikanz. Damit erwiesen sich die Anfallstypen und das Geschlecht als bedeutungslos für den Verlauf einer kryptogen fokalen Epilepsie. Bereits 1984 präsentierten Elwes et al., wenig später auch Hopkins 1988, dass weder das Geschlecht noch der Anfallstyp prognostische Aussagen bezüglich des Wiederauftretens epileptischer Anfälle zulassen. Gegensätzliche und detailliertere Ergebnisse zur prognostischen Bedeutung der Anfallstypen gewann Runge 1996, da er zwischen initialen und unter medikamentöser Therapie auftretenden Anfällen unterschied. Er sah, dass die Patienten, die anfallsfrei wurden, zu Beginn der antiepileptischen Medikation ausschließlich komplex fokale Anfälle, die nicht anfallsfreien

Patienten jedoch auch Grand maux boten. Außerdem hatten die anfallsfrei gewordenen Patienten vor Medikation nur wenige Grand maux, die nicht anfallsfreien Patienten hingegen zahlreiche. Grand maux schienen folglich mit einer schlechteren Prognose der Epilepsie verbunden zu sein. Bereits 1983 waren durch Loiseau et al. auch komplex fokale Anfälle gegenüber einfach fokalen Anfällen als prognostisch schlechter bewertet worden. Wie widersprüchlich die Bedeutung von epileptischen Anfällen interpretiert wird, zeigten nicht zuletzt die Ergebnisse der Studie von Rowan et al. 1980: Zwar zeichnete sich die nicht anfallsfreie Patientengruppe ihrer Arbeit durch eine signifikant höhere Anfallsfrequenz aus, wies aber gleichzeitig auch eine größere individuelle Variabilität an Anfallstypen auf.

Der Einschluss der Patienten sowie die Datenerhebung für unsere Studie erfolgten von 1988 bis 1995. Zu dieser Zeit standen zur Behandlung fokaler Epilepsien nur klassische antiepileptische Medikamente wie PHT und CBZ zur Verfügung. Der Einfluss der antiepileptischen Medikamente auf das EEG wurde so weit wie möglich bei allen Patienten konstant gehalten. Kontrollen der Serumspiegel sollten Intoxikationen, insbesondere zum Zeitpunkt der EEG-Aufzeichnungen, aufdecken bzw. vermeiden. 166 EEG kamen zur Auswertung, davon 88 EEG aus der AFG und 78 EEG aus der NAFG. Wir fanden bei 13,6% der EEG der AFG und 3,8% der EEG der NAFG pathologische Veränderungen der Hintergrundaktivität. Überraschenderweise wurde eine leichte bis mittelgradige Allgemeinveränderung entgegen den bisherigen Erkenntnissen, also häufiger bei Patienten mit günstigem Krankheitsverlauf gesehen; die Berechnung der Allgemeinveränderung mit Anfallsfreiheit ergab einen gering ausgeprägten statistischen Zusammenhang. Schon Juul-Jensen 1963 sowie später Rowan et al. 1980 hatten für Patienten mit instabiler Hintergrundaktivität nicht nur im initialen EEG, sondern auch im Verlauf der Epilepsie eine schlechtere Prognose notiert. Auch Penin 1994 sah in der Verlangsamung der Hintergrundaktivität ein prognostisch ungünstiges

Zeichen. Wohl musste in unserer Studie der Zeitpunkt des Auftretens der Allgemeinveränderung im Krankheitsverlauf sowie deren Ausprägung unberücksichtigt bleiben, da die Gesamtanzahl der betroffenen EEG für eine statistische Analyse zu klein war. In der geringen EEG-Zahl liegt möglicherweise die Erklärung für unser überraschendes Ergebnis; alternativ muss jedoch auch ein Medikamenteneffekt auf das EEG diskutiert werden. Auch der Nachweis subkortikaler Funktionsstörungen war in unserer Studie mit einer guten Prognose der kryptogen fokalen Epilepsie verbunden. Dabei zeigte der kleine Korrelationskoeffizient einen nur gering ausgeprägten Zusammenhang. Unser Ergebnis steht in Kontrast zu Rowan et al. 1980, die Delta-Paroxysmen häufiger (64%) bei ihren nicht anfallsfreien als bei ihren anfallsfreien Patienten (24%) fanden. Als Grund für unser abweichendes Ergebnis muss auch hier die geringe Patienten- und damit EEG-Anzahl diskutiert, alternativ jedoch ebenfalls ein Medikamenteneffekt in Betracht gezogen werden. Dass die EEG-Parameter „physiologische Hintergrundaktivität“, „Allgemeinveränderung“ und „Wellenparoxysmen“ letztendlich prognostisch von untergeordneter Bedeutung für die kryptogen fokale Epilepsie sind, verdeutlichte die Diskriminanzanalyse. Unter Einsatz dieser Prädiktorvariablen wurden beide Patientengruppen in ihrer ursprünglichen Gruppierung nur zu 57,8% bestätigt. Als ebenfalls bedeutungslos für die Prognose erwies sich der Nachweis oder auch das Fehlen eines Herdbefundes im EEG.

Der überwiegende Anteil der Patienten beider Gruppen wies in mindestens einem Ruhe-EEG einen Wellenfokus auf. Interessanterweise hatten jedoch 5 Patienten der NAFG und 2 der AFG in keinem ihrer EEG einen Wellenfokus. In der AFG waren es nur 4 von 14 Patienten, bei denen in allen EEG durchgehend eine fokale Verlangsamung verzeichnet werden konnte; in der NAFG nur 5 von 11 Patienten. Bezogen auf die Gesamtanzahl der EEG zeigten in beiden Patientengruppen ähnlich verteilt ca. 45% keinen Wellenfokus, ca. 42% einen Theta-Wellenfokus und ca.

13% einen Theta-Delta-Wellenfokus. Damit waren auch weitere Charakteristika des Wellenfokus wie seine Ausprägung und Lokalisation ohne prognostische Relevanz: Wir lokalisierten sowohl bei den anfallsfreien als auch nicht anfallsfreien Patienten den Fokus - sofern vorhanden - überwiegend temporal und nur selten extratemporal sowie linkshemisphäriell. Nur in der NAFG konnte ein Herd auch bilateral vorhanden sein, so auch von einer unilateralen in eine bilaterale Lokalisation übergehen, was in keinem Fall in der AFG gesehen wurde. Dennoch schlugen sich diese individuellen Beobachtungen nicht in den statistischen Analysen nieder. Die prognostische Bedeutungslosigkeit des Wellenfokus wurde durch die Diskriminanzanalyse unterstrichen: Eine Trennung der beiden Patientengruppen war allein mittels dieser Prädiktorvariable in keiner Weise möglich. Unsere Ergebnisse gehen konform mit Elwes et al. 1984, die in ihrer Arbeit ebenfalls keinen prognostischen Stellenwert für den Wellenfokus fanden. Juul-Jensen hatte hingegen lange zuvor (1963) festgestellt, dass Patienten im Falle einer fokalen Epilepsie ohne Wellenfokus eine deutlich bessere Prognose (bei allerdings symptomatischer Epilepsie) aufwiesen. Runge hatte 1996 bitemporale Wellenfoki ausschließlich bei nicht anfallsfreien Patienten mit kryptogen fokaler Epilepsie gefunden und mit seinen Ergebnissen – entgegen unseren Resultaten - die prognostische Relevanz zumindest der bilateralen Herdbefunde hervorgehoben.

180 interiktale EM der AFG und 162 interiktale EM der NAFG wurden einer statistischen Analyse unterzogen. In beiden Patientengruppen sahen wir überwiegend Sharp waves (75%); addierte man die Sharp-slow-wave-Komplexe hinzu, stellten beide EM mit rund 90% die häufigsten Muster dar, so dass Spikes und Spike-slow-wave-Komplexe für weitere Analysen vernachlässigbar wurden. Beide Patientengruppen unterschieden sich signifikant in der Lokalisation, Dauer und Dichte, also dem zeitlichen Abstand der EM, sowie in der Anzahl der unter Ruhebedingungen und

Hyperventilation abgeleiteten EM im EEG. So waren in der NAFG die EM vorwiegend extratemporal (54,3% occipital, 15,7% andere extratemporale Lokalisationen) und nur in 30% temporal lokalisiert; bevorzugt war die rechte Hemisphäre (55%). Die EM folgten dabei dichter als in der AFG aufeinander (im Mittel alle 131 s) und waren „spitzer“, d.h. kürzer (im Mittel 96,2 ms); mehr EM wurden bereits unter Ruhe-EEG-Bedingungen (81,5%) als unter Hyperventilation (18,5%) aufgezeichnet. In der AFG fanden sich die EM vorwiegend temporal (63,9%) und linkshemisphäriell (60%). Sie folgten weniger dicht aufeinander (im Mittel alle 226 sec) und waren weniger „spitz“, d.h. länger (im Mittel 103 ms); hier waren die EM seltener unter EEG-Ruhebedingungen (68,9%) als unter Hyperventilation (31%) zu sehen. Die Photostimulation vernachlässigten wir, da es nur einmalig zum Auftreten eines EM während dieses Provokationsverfahrens kam. Bilaterale EM fanden sich gleich häufig in beiden Patientengruppen (ca. 13-14%) und waren daher nicht relevant für die Prognose der kryptogen fokalen Epilepsie. Die Diskriminanzanalyse der Prädiktorvariable „epileptiforme Muster“ unter Einbeziehung der Art, Dauer, Amplitude und Dichte der Elemente, der Lokalisation sowie Seitenbetonung (sofern bilateral auftretend) zeigte eine hochsignifikante Trennung beider Gruppen, wobei die ursprüngliche Gruppierung in immerhin 68,1% bestätigt wurde und v.a. für die NAFG mit 73% besonders gut gelang. Die höchste Korrelation hatte dabei die Topographie, gefolgt von der Dichte und Dauer der EM. Elwes et al. 1984 und Hopkins et al. 1988 maßen den EM grundsätzlich keinerlei Bedeutung für das Wiederholungsrisiko epileptischer Anfälle bei. Während auch Loiseau et al. 1983 meinten, dass die Topographie der EM keine prognostische Bedeutung hätte, machten Äikä et al. 1999 die Beobachtung, dass linkshemisphärielle EM bevorzugt bei nicht anfallsfreien Patienten zu finden seien. Dieses Ergebnis steht im Kontrast zu unserer Beobachtung, wo vor allem anfallsfrei gewordene Patienten linkshemisphärielle EM zeigten. Äikia et al. diskutierten in diesem

Zusammenhang selbstkritisch ihre geringe Patientenzahl. Unsere Ergebnisse zur Dauer und Dichte der EM und ihrer prognostischen Bedeutung für die fokale Epilepsie konnten keinem Vergleich mit anderen Studien unterzogen werden, da unseres Wissens keine Arbeiten mit ähnlichen Ergebnissen publiziert sind. Zusammengefasst vermuten wir, gestützt durch unsere Analyse der EM, dass insbesondere EM, deren Topographie, Dauer und Dichte eine Aussage zur Prognose von fokalen Epilepsien ermöglichen. Wir nehmen an, dass nicht anfallsfreie Patienten eine primär erhöhte basale exzitatorische ZNS-Aktivität aufweisen, die sich in der höheren Frequenz der EM widerspiegelt. Umgekehrt scheinen anfallsfreie Patienten eine primär niedrige basale exzitatorische ZNS-Aktivität zu haben, die durch Provokationsmaßnahmen aktiviert wird.

Weitere Informationen zur Prognose der kryptogen fokalen Epilepsie versprochen wir uns aus der Analyse der von uns als Cluster definierten EM. Es handelte sich hierbei um mehrere (mindestens 2) kurz hintereinander auftretende interiktale EM in maximalem Abstand von einer Sekunde. In der AFG wurden 52, in der NAFG 15 Cluster registriert, die sich überwiegend aus Sharp waves und Sharp-slow-wave-Komplexen zusammensetzten, ohne dass ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen AFG und NAFG gefunden wurde. Ohne prognostische Bedeutung waren auch die weiteren Charakteristika der Cluster (Einfluss von Provokationsmaßnahmen, Anzahl der EM in den Clustern, Dauer, Dichte und betroffene Hemisphäre der Cluster). Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen fanden sich allein im Hinblick auf die bevorzugte Hirnregion: Während in der AFG die Cluster vorwiegend temporal (51,9%) und frontotemporal (25%) lokalisiert waren, traten diese in der NAFG v.a. occipital (40%) und frontocentral (26,7%), also überwiegend extratemporal auf. Dies entsprach der Lokalisation der EM, was nicht verwundert, da Cluster EM entsprechen. Letztendlich muss an dieser Stelle gefolgert werden, dass Cluster keine über die EM hinausgehenden Informationen beinhalten.

Im zweiten Schritt untersuchten wir, ob sich das EEG im Verlauf der Epilepsie verändert und ob sich Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen ergeben. Diese Form der Analyse stützte sich auf EM einschließlich der Cluster; Herdbefunde, Allgemeinveränderungen und Wellenparoxysmen wurden nicht untersucht, da sie bereits in der Gegenüberstellung der Patientengruppen nicht signifikant waren oder bei zu wenig Patienten vorgefunden wurden. Bemerkenswert ist die Beobachtung, dass die höchste Anzahl an EM und Clustern in beiden Patientengruppen zu Beginn unserer Studie im ersten EEG, nämlich bei fehlender oder nicht adäquater antiepileptischer Medikation, registriert wurde. In der NAFG war die EM-Zahl dabei nahezu doppelt so hoch wie in der AFG, bezüglich der Cluster verhielt es sich umgekehrt; hier war die Anzahl in der AFG nahezu vier mal so hoch wie in der NAFG. Im weiteren Verlauf der Epilepsie, mit Beginn der Therapieoptimierung, fiel die Summe der EM und Cluster deutlich ab, wodurch die statistische Analyse dann erheblich erschwert oder gar unmöglich wurde. Darin spiegelt sich aus unserer Sicht die besondere Bedeutung des ersten EEG für die Prognose der fokalen Epilepsie wider. Im nicht behandelten EEG liegt allein aufgrund der hohen EM-Anzahl die größte Information und Aussagekraft bezüglich der Prognose der Epilepsie. Im Wesentlichen fanden wir während der mehrjährigen Verlaufsbeobachtung heraus, dass die Amplitude der EM bei der NAFG nach einer kurzzeitigen Reduktion zum Zeitpunkt der 2-Jahreskontrolle auf einem hohen Niveau blieb, während sie bei der AFG auf ein dauerhaft niedriges Niveau sank. In der NAFG sahen wir im ersten noch inadäquat oder nicht optimal behandelten EEG eine vorrangig extratemporale (occipitale) und rechtshemisphärielle Lokalisation der EM, die später nach temporal und links- bzw. bihemisphäriell wechselte. Im ersten EEG der AFG waren die EM hauptsächlich temporal linkshemisphäriell lokalisiert; der Wechsel nach rechtshemisphäriell frontotemporal, frontal und temporal 2 Jahre nach Studieneinschluss ist wahrscheinlich ebenfalls nicht

bedeutsam. Änderungen weiterer EM-Charakteristika (Dauer, Dichte, Art der Graphoelemente) im Krankheitsverlauf fanden sich in beiden Patientengruppen nicht.

Die statistische Analyse der Cluster im Verlauf der Epilepsie musste in der NAFG bei nur 15 Clustern gänzlich entfallen. In der AFG zeigten einzelne Parameter der Cluster, so die Art der Elemente, Dichte und Topographie, Unterschiede. Diese sind jedoch aufgrund der sehr niedrigen Fallzahlen zurückhaltend zu interpretieren. Ob die gegenüber der NAFG deutlich erhöhte Clusteranzahl der AFG eine Bedeutung hat, bleibt unklar.

Bis auf das signifikant unterschiedliche Verhalten der Amplitude der EM bei beiden Patientengruppen ergab die EEG-Analyse im Verlauf der Epilepsie letztendlich keine neuen Aspekte. Aus unserer Sicht kann folglich, wenn es um die Prognose der fokalen Epilepsie geht, auf diese Art der Analyse verzichtet werden. Die wesentlichen Informationen sind vermutlich im 1. EEG verborgen; weitere EEG-Aufzeichnungen bringen - die Amplitude der EM ausgenommen - keine wesentlichen neuen Erkenntnisse. Einschränkend darf jedoch an dieser Stelle nicht unerwähnt bleiben, dass es uns nicht gelungen ist, ein objektivierendes statistisches Maß für die Bedeutung des ersten noch nicht behandelten EEG gefunden zu haben. Die Betonung des ersten EEG für die Prognose der fokalen Epilepsien diskutierten bereits frühere Arbeiten. Annergens et al. 1986 und Van Donselar et al. 1992 zeigten, dass die Wiederholung eines epileptischen Anfalles mit dem Vorkommen von EM im initialen EEG korrelierte. Umgekehrt fanden Loiseau et al. 1983 eine höhere Chance auf Anfallsfreiheit, wenn das initiale EEG frei von EM war. Runge betonte 1996 hingegen, wesentliche Informationen aus der Analyse der EM im Verlauf ziehen zu können; so spräche eine Abnahme der EM für eine günstige Prognose. Ganz anderer Meinung waren Ranheim et al. 1965, die behaupteten, dass eine Tendenz zur Normalisierung des EEG bei Anfallsfreiheit genauso wenig wie eine Zunahme pathologischer EEG-

Befunde bei wiederholten Anfällen zu erwarten sei. Diesen Ergebnissen entsprach auch Overweg 1985, der sogar eine signifikante Zunahme von Sharp wave in der Gruppe der anfallsfreien Patienten fand.

Zusammenfassend erbrachte unsere Studie folgende Ergebnisse:

Bei Patienten mit EM lassen die Lokalisation der EM, ihre Amplitude, Dauer und Dichte wahrscheinlich bereits im ersten noch nicht behandelten EEG eine Aussage zur Prognose vermuten. D.h., nicht das Vorhandensein oder Fehlen der EM im EEG sind bedeutsam, sondern die Ausprägung der EM-Charakteristika wie die Amplitude oder Dichte. Die Analyse einer größeren Patienten- und damit EEG-Anzahl ist nötig, um im nächsten Schritt mögliche Referenzwerte für „anfallsfrei“ oder „nicht anfallsfrei“ der einzelnen EM-Charakteristika definieren zu können. Herdbefunde im EEG haben keine prognostische Relevanz. Auch die Analyse der EEG im Krankheitsverlauf scheinen ohne Bedeutung zu sein, ausgenommen die Analyse der Amplitude.

Für den einzelnen Patienten mit kryptogen fokaler Epilepsie und normalem EEG im gesamten Epilepsieverlauf können keine Prädiktoren zur Prognose abgeleitet werden.

## 5. Zusammenfassung

Bis heute liegt keine endgültige Einschätzung zur Bedeutung des EEG im Hinblick auf die prognostische Aussage bei fokalen Epilepsien vor. Deshalb versuchten wir der Frage nachzugehen, ob das EEG bei kryptogen fokaler Epilepsie (KFE) eine prognostische Relevanz hat. Hierzu wurden 32 Patienten mit KFE, davon 16 pharmakoresistente und 16 mit Beginn einer adäquaten antiepileptischen Medikation anfallsfrei gewordene Patienten prospektiv von 1985 – 1992 untersucht. Wir analysierten 166 EEG, abgeleitet zu definierten Zeitpunkten im 10-20 System einschließlich Hyperventilation und Photostimulation. Erfasst und statistisch ausgewertet wurden die Hintergrundaktivität, Wellenparoxysmen, fokale Verlangsamungen und epileptiforme Muster (EM). Zusätzlich definierten wir mehrere hintereinanderauftretende Graphoelemente als Cluster, wobei mindestens zwei EM mit einem maximalem zeitlichen Abstand von einer Sekunde gefordert wurden. Bei den EM erfolgte die semiquantitative Ausmessung der Dauer und Amplitude des jeweils ersten Spitzenpotentials. Insgesamt 22 Frauen und 10 Männer wurden untersucht. Das mittlere Alter zu Beginn der Epilepsie lag in der AFG bei 15,9 Jahren, in der NAFG bei 16,8 Jahren. Patienten beider Gruppen zeigten im Krankheitsverlauf teils unauffällige, teils pathologische EEG. Ohne Bedeutung blieben im EEG die Parameter Herdbefund, Art der EM und Cluster. Erst die Gegenüberstellung aller 166 EEG und ihre Analyse im Krankheitsverlauf ließen statistische Zusammenhänge zwischen EEG-Veränderungen und Epilepsieverlauf erkennen. Klinische Faktoren wie das Manifestationsalter der Epilepsie, das Geschlecht sowie die Typen der epileptischen Anfälle hatten ebenfalls keinen Einfluss auf den Verlauf der Epilepsie. Mit einer geringen, nur näherungsweise Signifikanz sprachen eine Allgemeinveränderung ( $p = .028$ ) und das Auftreten von Wellenparoxysmen ( $p = .024$ ) für eine gute Prognose.

Als bedeutsam erwiesen sich die EM hinsichtlich ihrer Lokalisation ( $p = .0001$ ), Dauer ( $p = .003$ ) und Dichte ( $p = .0004$ ) sowie der Provokation durch Hyperventilation ( $p = .007$ ). Bei den nicht anfallsfreien Patienten waren die EM „spitz“, durch eine höhere Dichte charakterisiert und rechtshemisphäriell, extratemporal lokalisiert. Darüber hinaus konnten sie häufiger im Ruhe-EEG als unter Hyperventilation nachgewiesen werden. Die EM bei den anfallsfreien Patienten zeigten hingegen eine längere Dauer, waren also weniger „spitz“, boten eine niedrigere Dichte und eine bevorzugte linkshemisphärielle, temporale Lokalisation. Im Ruhe EEG waren sie seltener als unter Hyperventilation zu beobachten. Außerdem registrierten wir eine Abnahme der Amplitude der EM im Krankheitsverlauf.

Zusammenfassend schlussfolgerten wir:

Für den einzelnen Patienten mit kryptogen fokaler Epilepsie und normalem EEG im gesamten Epilepsieverlauf sind keine Prädiktoren zur Prognose abzuleiten. Bei Patienten mit EM lassen die Lokalisation, Amplitude, Dauer und Dichte eine Aussage zur Prognose vermuten. Nicht das Vorhandensein oder Fehlen von EM scheint also bedeutsam, sondern die Ausprägung einzelner EM-Charakteristika.

## Literaturverzeichnis

Annergers J.F., Shirts S.B., Hauser W.A. and Kurland L.T.

Risk of recurrence after an initial unprovoked seizure

Epilepsia 27, No. 1 (1986) 43-50

Äikiä M., Kälviänen R., Mervaala E., Paavo J. and Riekkinen Sr.

Predictors of seizure outcome in newly diagnosed partial epilepsy:

memory performance as a prognostic factor

Epilepsy Research 37 (1999) 159-167

Annergers J.F., Hauser W.A. and Elveback L.R.

Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy

Epilepsia 20 (1979) 729-737

Beghi E. and Tognoni G.

Prognosis of epilepsy in newly referred patients: a multicenter prospective study

Epilepsia 29 (1988) 236-243

Binnie C.D.

Epilepsy in adults: diagnostic EEG investigation

Recent Advances in Clinical Neurophysiology (1996) 217-222

Binnie C.D. and Stefan H.

Modern electroencephalography: its role in epilepsy management

Clinical Neurophysiology 110 (1999) 1671-1697

Celesia G.G. and Chen R.C.

Parameters of spikes in human epilepsy

Diseases of the nervous system : a practical journal on psychiatry and neurology 37 (1976) 277-281

Chatrian G.E., Bergamini L., Dondey M., Klass D.W., Lennox-Buchthal M. and Peiersen I. (IFSECN)

Appendix B: A glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers

Electroencephalography and clinical Neurophysiology 37 (1974) 538-553

Diehl Joerg M.

Diskriminanzanalyse

Statistik mit SPSS, Version 10.0, Kapitel 65 (2001) 444-449

Elwes R.D.C., Johnson A.L., Shorvon S.D. and Reynolds E.H.

The prognosis for seizure control in newly diagnosed epilepsy

The New England Journal of Medicine 311, No. 15 (1984) 944-947

Fowle A.J. and Binnie C.D.

Uses and Abuses of EEG in Epilepsy

Epilepsia 41, Suppl. 3 (2000) 10-18

Geiger L.R. and Harner R.N.

EEG patterns at the time of focal seizure onset

Archiv Neurology 35 (1978) 276-286

Goodin D.S. and Aminoff M.J.

Does the interictal EEG have a role in the diagnosis of epilepsy?

The Lancet 14 (1984) 837-839

Gotman J. and Marciani M.G.

Electroencephalographic spiking activity, drug levels and seizure occurrence in epileptic patients

Annals of Neurology 17, No. 6 (1985) 597-603

Hecker A., Kocher R., Ladewig D. und Scollo-Lavizzari G.

Das Miniatur-Spike-Wave-Muster

Das EEG-Labor 1 (1979) 51-59

Hopkins A., Garman A. and Clarke C.

The first seizure in adult life

The Lancet 2 (1988) 721-726

Hughes J.R.

Two forms of the 6/sec spike and wave complex

Electroencephalography and clinical Neurophysiology 48 (1980) 535-550

ILAE (1989)

Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes

Epilepsia 30 (1989) 389-399

Jabbari B., Russo M.B. and Russo M.L.

Electroencephalogram of asymptomatic adult subjects

Clinical Neurophysiology 111 (2000) 102-105

Kasteleijn-Nolst Trenité D.G.A.

Role of EEG examinations in the assessment for group 2 licences

Epilepsy and driving, a European View (1997) 101-106

Kubicki St. und Höller L.

Systematische Einteilung der EEG-Grundrhythmen und –Normvarianten

Das EEG-Labor 2 (1980) 32-53

Loiseau P. Dartigues J.F. and Pestre M.

Prognosis of epileptic seizures in the adolescent

Epilepsia 24 (1983) 472-481

Marsan C.A. and Zivin L.S.

Factors related to the occurrence of typical paroxysmal abnormalities in the EEG records of epileptic patients

Epilepsia 11 (1970) 361-381

Overweg J.

Withdrawal of antiepileptic drugs in seizure-free adult patients:  
prediction of outcome

Thesis, Amsterdam (1985) 194p

Penin H.

Kraftfahrzeugtauglichkeit

Fröscher W. und Vasella F. Die Epilepsien: Grundlagen, Klinik,  
Behandlung

Berlin, De Gruyter Verlag (1994) 729-734

Rabending G.

Epileptische Anfälle

Med. aktuell 7 (1981) 266-267

Rademacher C.F.

Das Rückfallrisiko von Epilepsiepatienten nach mindestens einjähriger  
Anfallsfreiheit

Med. Diss., Bonn (1988)

Ranheim B., Dietrichson P. and Williamsen R.

Prognosis in Epilepsy

Acta Neurologica Scandinavica Suppl. 13 (1965) 497-507

Runge U.

Verlaufsuntersuchungen bei kryptogenen fokalen Epilepsien mit komplex  
fokalen Anfällen

Habilitationsschrift, Greifswald (1992)

Runge U.

Predictors of course of illness in patients with cryptogenic focal epilepsy

with complex partial seizures

Journal of Epilepsy 9 (1996) 176-183

Sachs L.

Angewandte Statistik

Berlin-Heidelberg, Springer Verlag 1992

Salinsky M., Kanter R. and Dasheiff R.M.

Effectiveness of multiple EEGs in supporting the diagnosis of epilepsy:  
an operational curve

Epilepsia 28, No. 4 (1987) 331-334

Sander J.W.A.S.

Some aspects of prognosis in the epilepsies: a review

Epilepsia 34, No. 6 (1993) 1007-1016

Schmidt D.

The influence of antiepileptic drugs on the electroencephalogram: a  
review of controlled clinical studies

Electroencephalography and clinical Neurophysiology Suppl. No. 36  
(1980) 453-466

Sundaram M., Hogan T., Hiscock M. and Pillay N.

Factors affecting interictal spike discharges in adults with epilepsy

Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 75 (1990) 358-  
360

Todt H.

Zur Spätprognose kindlicher Epilepsien – Ergebnisse einer prospektiven  
Längsschnittstudie

Deutsches Gesundheitswesen 36 Heft 48 (1981) 2012-2016

Todt H.

The late prognosis of epilepsy in childhood: result of a prospective follow-up study

Epilepsia 25 (2) (1984) 137-144

Trinka E., Martin F., Luef G., Unterberger I. and Bauer G.,

Chronic complex partial seizure is not always medically intractable-a long-term observation study

Acta Neurol. Scand. 103 (2001) 219-225

Van Donselaar C.A., Schimsheimer, Geerts A.T. and Declerck A.C.

Value of electroencephalogram in adult patients with untreated idiopathic first seizures

Archives of neurology and psychiatry 49 (1992) 231-237

Walczak T.S. and Jaykar P.

Interictal EEG. Epilepsy: A comprehensive textbook

J. Engl, Jr. and T.A. Pedley Lippincott-Raven Publisher

Philadelphia (1997) Chapter 75, pp 831-848

Worrell G.A., Lagerlund T.D. and Buchhalter J.R.

Role and limitations of routine and ambulatory scalp electroencephalography in diagnosing and managing seizures

Mayo Clinical Proc. Sep. 77 (2002) 991-998

Zivin L. and Marsan C.A.

Incidence and prognostic significance of „epileptiform“ activity in the EEG of non-epileptic subjects

Brain 91 (1968) 751-778

Zschocke S.

Klinische Elektroenzephalographie

Berlin, Springer Verlag (1995)

## Anhang 1: Auswertungsbogen

<b>Auswertungsbogen</b>		
Archivnummer: _____		
Initialen: ____/____	Geschlecht: w / m	Geb.-Datum: _____
Erstkonsultation: _____		Erstmanifestationsdatum/-alter: _____
Epilepsiesyndrom: _____		Anfallsfrei: Ja/ Nein seit: _____
<b>Anfallsformen:</b>	Häufigkeit	Anfallsdichte
<input type="checkbox"/> Einfach-fokal	_____	_____
<input type="checkbox"/> Komplex-fokal	_____	_____
<input type="checkbox"/> Grand mal	_____	_____
<b>Kranielle Bildgebung:</b>	MRT: _____	
	CT: _____	
<b>Neurologischer Befund:</b>	1.Hirnnerven: _____	
	_____	
	2.Motorik: _____	
	_____	
	3.Sensibilität: _____	
	_____	
	4.Koordination: _____	
	_____	
<b>Psychischer Befund:</b>	_____	
	_____	
<b>Intelligenz:</b>	_____	
<b>Internistischer Befund:</b>	_____	
	_____	
	_____	
Erstmalig ausreichende CBZ-Therapie am: _____		
CBZ-Dosis: _____		CBZ-Spiegel: _____
Nummer		Datum
EEG 1: ohne Behandlung		
EEG 2: nach/ bei ausreichender medizinischer Therapie		
EEG 3: nach 1-jähriger Therapie		
EEG 4: nach 2-jähriger Therapie		
EEG 5: nach 3-jähriger Therapie		
EEG 6: nach 4-jähriger Therapie		
EEG 7: nach 5-jähriger Therapie		
Kommentare:		

## Anhang 2: EEG- Auswertungsbogen

### EEG-Auswertungsbogen



EEG-Nr.: \_\_\_\_\_

Archivnummer: \_\_\_\_\_

Initialen: \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Ableitdauer: \_\_\_\_\_ min \_\_\_\_\_ sec

Alter: \_\_\_\_\_

Zustand des Patienten:

- nicht auffällig  
 unruhig  
 vigilanzgemindert (müde )

Provokationen:

- Hyperventilation  Photostimulation

**Hintergrundaktivität:**

- \_\_\_\_\_ Hz  
 Alpha  
 Beta  
 4/s-Grundrhythmusvariante  
  $\mu$ -Rhythmus

**Allgemeinveränderung:**

- keine  leicht  
 mittelschwer  schwer

**Intermittierende-rhythmische-Delta-Aktivität:**

- frontal  
 occipital

**Wellenparoxysmen:**

- Alpha  Theta  Delta

Lokalisation: \_\_\_\_\_

**Wellenfokus:**

- Theta  Delta

Ausprägung:

- kontinuierlich  diskontinuierlich

Lokalisation: \_\_\_\_\_

**HV-Auswertung:***keine Veränderungen***Hintergrundaktivität:**

- unverändert  verändert

**Allgemeinveränderungen:**

- keine  leichte

**Wellenparoxysmen:** \_\_\_\_\_

- mittelschwere  schwer

Lokalisation: \_\_\_\_\_

**Wellenfokus:** \_\_\_\_\_

Ausprägung:

- kontinuierlich  
 diskontinuierlich

Lokalisation: \_\_\_\_\_

**Photostimulation-Auswertung:***keine Veränderungen***Hintergrundaktivität:**

- unverändert  
 gehemmt (unterdrückt)

**Photic Driving:**

- ja Lokalisation: \_\_\_\_\_

- nein

**Photosensible Reaktion:**

- ja \_\_\_\_\_

- nein

**Photoparoxysmale Reaktion:**

- ja \_\_\_\_\_

- nein

**Photomyoklonische Reaktion:**

- ja \_\_\_\_\_

- nein

**Anhang 3:** Auswertungsbogen der Epileptiformen Muster/Cluster

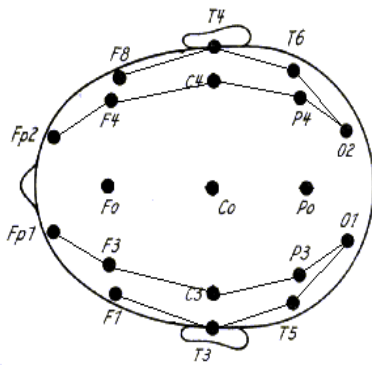
**Epileptiforme Muster**

	Spontan						
	Dauer in Sec	Zeitpunkt		Maximum in $\mu$ V	Lokalisation		
		Min.	Sek.		Seite	Region	Betonung
Spike							
Spike and Slow Wave							
Sharp Wave							
Sharp Wave + Slow Wave							

	Dauer in Sek.	Zeitpunkt		Lokalisation			ShWa Anzahl	Sh-SI-Wa Anzahl	Sp Anzahl	SpSI-Wa Anzahl
		Min.	Sek.	Seite	Region	Betonung				
Spontan- Cluster										

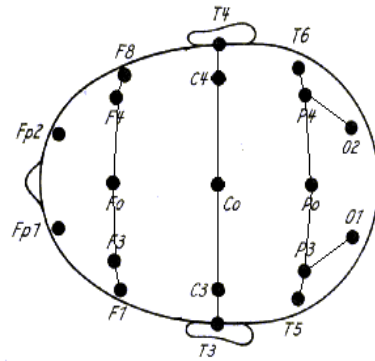
Außerdem folgte derselbe Bogen für: **Epileptiforme Muster unter Hyperventilation**  
sowie  
**Epileptiforme Muster unter Photostimulation.**

## Anhang 4: EEG-Ableitungsschemata der Kinderklinik Greifswald von 1995-1998



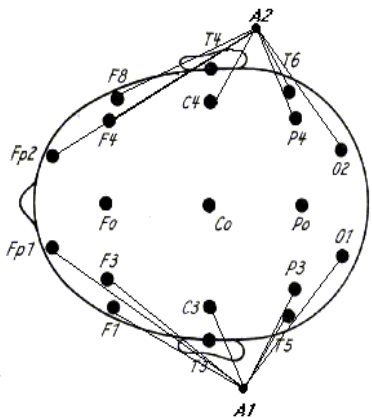
**Ableitschema I**

- Fp2 - F4
- Fp1 - F3
- F4 - C4
- F3 - C3
- C4 - P4
- C3 - P3
- P4 - O2
- P3 - O1
- F8 - T4
- F1 - T3
- T4 - T6
- T3 - T5
- T6 - O2
- T5 - O1



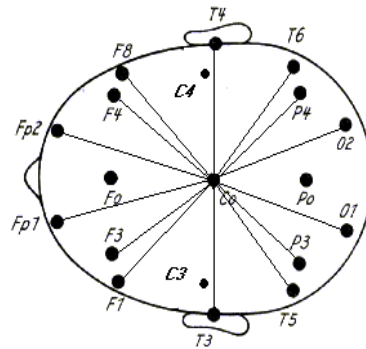
**Ableitschema II**

- F8 - F4
- F4 - F0
- F0 - F3
- F3 - F1
- T4 - C4
- C4 - C0
- C0 - C3
- C3 - T3
- T6 - P4
- P4 - P0
- P0 - P3
- P3 - T5
- T6 - O2
- P3 - O1



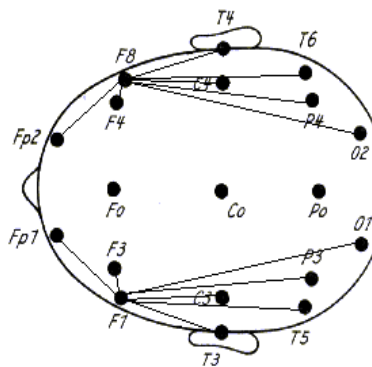
**Ableitschema III**

- Fp2 - A2
- Fp1 - A1
- F4 - A2
- F3 - A1
- C4 - A2
- C3 - A1
- P4 - A2
- P3 - A1
- O2 - A2
- O1 - A1
- F8 - A2
- F7 - A1
- T6 - A2
- T5 - A1



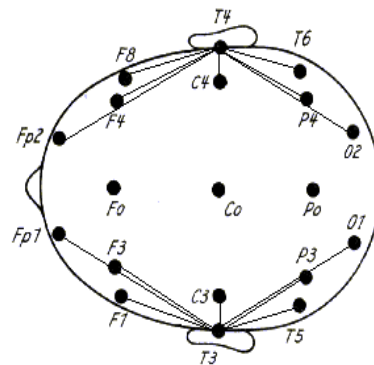
**Ableitschema IV**

- Fp2 - C0
- Fp1 - C0
- F8 - C0
- F7 - C0
- T4 - C0
- T3 - C0
- T6 - C0
- T5 - C0
- O2 - C0
- O1 - C0
- F4 - C0
- F3 - C0
- P4 - C0
- P3 - C0



**Ableitschema V**

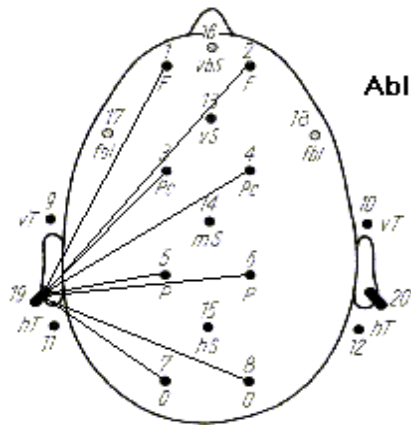
- Fp2 - F8
- Fp1 - F7
- F4 - F8
- F3 - F7
- C4 - F8
- C3 - F7
- P4 - F8
- P3 - F7
- O2 - F8
- O1 - F7
- T4 - F8
- T3 - F7
- T6 - F8
- T5 - F7



**Ableitschema VI**

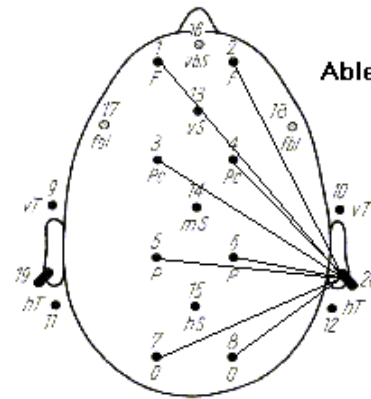
- Fp2 - T4
- Fp1 - T3
- F4 - T4
- F3 - T3
- C4 - T4
- C3 - T3
- P4 - T4
- P3 - T3
- O2 - T4
- O1 - T3
- F8 - T4
- F7 - T3
- T6 - T4
- T5 - T3

Anhang 5: EEG-Ableitungsschemata der Kinderklinik Greifswald ab 1998



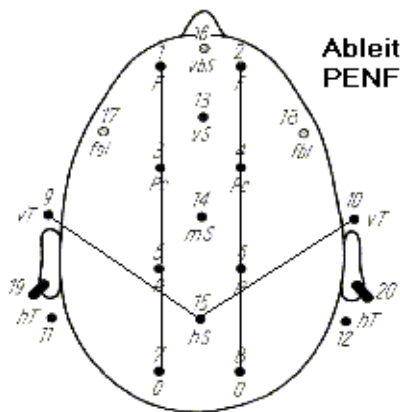
**Ableitschema I**

- 1 : 19
- 2 : 19
- 3 : 19
- 4 : 19
- 5 : 19
- 6 : 19
- 7 : 19
- 8 : 19



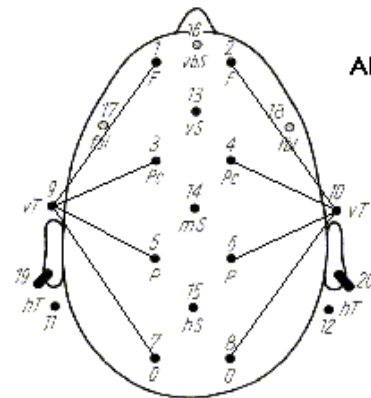
**Ableitschema II**

- 1 : 20
- 2 : 20
- 3 : 20
- 4 : 20
- 5 : 20
- 6 : 20
- 7 : 20
- 8 : 20



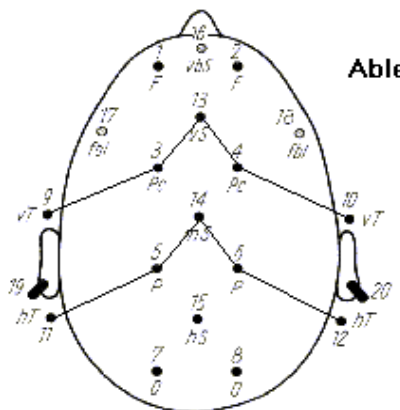
**Ableitschema III  
PENFIELD-Schaltung**

- 1 : 3
- 2 : 4
- 3 : 5
- 4 : 6
- 5 : 7
- 6 : 8
- 9 : 15
- 15 : 10



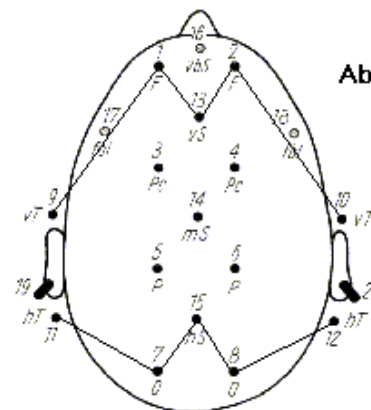
**Ableitschema IV**

- 1 : 9
- 2 : 10
- 3 : 9
- 4 : 10
- 5 : 9
- 6 : 10
- 7 : 9
- 8 : 10



**Ableitschema V**

- 9 : 3
- 3 : 13
- 13 : 4
- 4 : 10
- 11 : 5
- 5 : 14
- 14 : 6
- 6 : 12

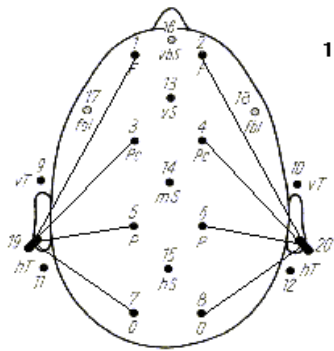


**Ableitschema VI**

- 9 : 1
- 1 : 13
- 13 : 2
- 2 : 10
- 11 : 7
- 7 : 15
- 15 : 8
- 8 : 12

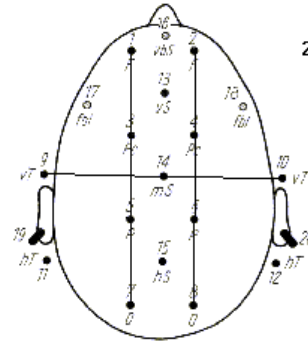
**Anhang 6:**

**EEG-Ableitungsschemata der Neurologischen Universitätsklinik  
Greifswald bis 1992**



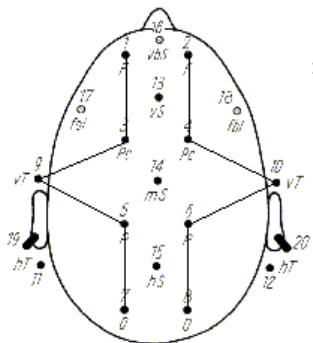
**1. Ableitung unipolar I**

- 1 - 19
- 2 - 20
- 3 - 19
- 4 - 20
- 5 - 19
- 6 - 20
- 7 - 19
- 8 - 20



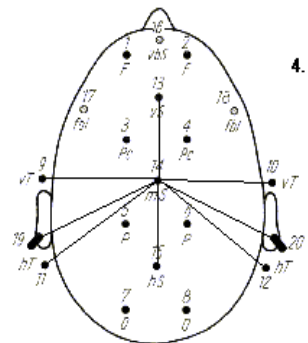
**2. Ableitung LR I**

- 1 - 3
- 3 - 5
- 5 - 7
- 2 - 4
- 4 - 6
- 6 - 8
- 9 - 14
- 14 - 10



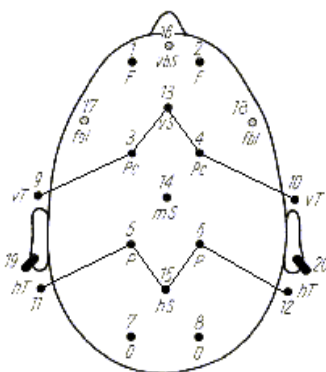
**3. Ableitung LR II**

- 1 - 3
- 3 - 9
- 9 - 5
- 5 - 7
- 2 - 4
- 4 - 10
- 10 - 6
- 6 - 8



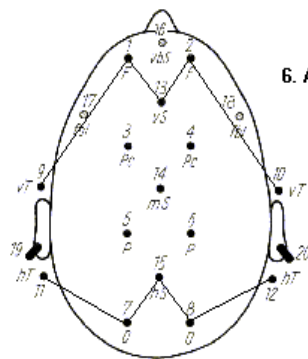
**4. Ableitschema QR I**

- 9 - 14
- 19 - 14
- 11 - 14
- 10 - 14
- 20 - 14
- 12 - 14
- 13 - 14
- 15 - 14



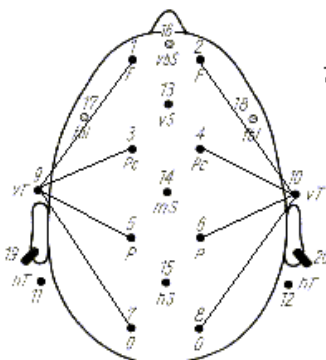
**5. Ableitung innere QR**

- 9 - 3
- 3 - 13
- 13 - 4
- 4 - 10
- 11 - 5
- 5 - 15
- 15 - 6
- 6 - 12



**6. Ableitschema äußere QR**

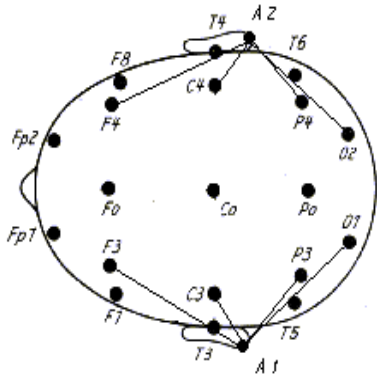
- 9 - 1
- 1 - 13
- 13 - 2
- 2 - 10
- 11 - 7
- 7 - 15
- 15 - 8
- 8 - 12



**7. Ableitschema IV**

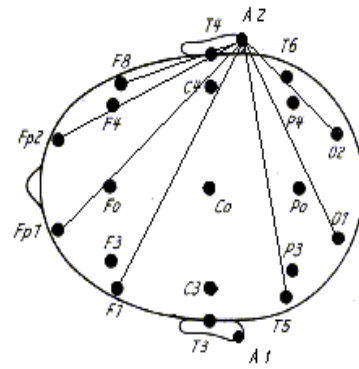
- 1 - 9
- 2 - 10
- 3 - 9
- 4 - 10
- 5 - 9
- 6 - 10
- 7 - 9
- 8 - 10

**Anhang 7:** EEG-Ableitungsschemata der Neurologischen Universitätsklinik Greiswald zwischen 1992 - 1994



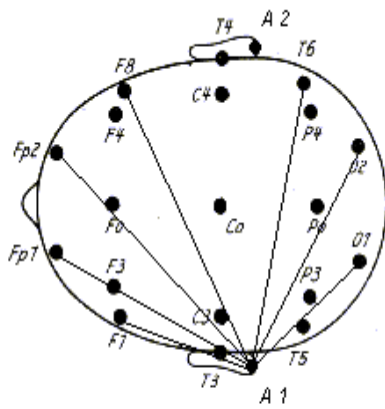
**Ableitschema I**

- F4 - A2
- F3 - A1
- C4 - A2
- C3 - A1
- P4 - A2
- P3 - A1
- O2 - A2
- O1 - A1



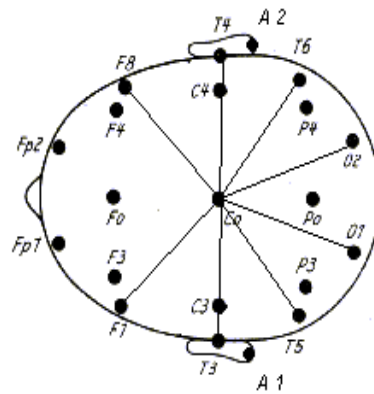
**Ableitschema II**

- Fp2 - A2
- F8 - A2
- T6 - A2
- O2 - A2
- Fp1 - A2
- F7 - A2
- T5 - A2
- O1 - A2



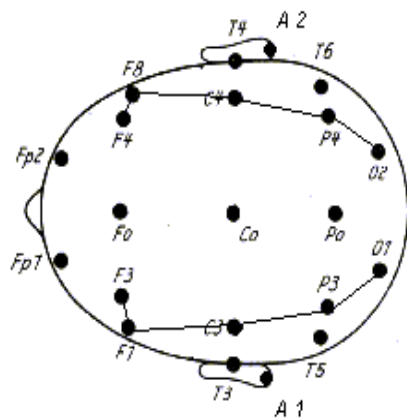
**Ableitschema III**

- Fp2 - A1
- F8 - A1
- T6 - A1
- O2 - A1
- Fp1 - A1
- F7 - A1
- T5 - A1
- O1 - A1



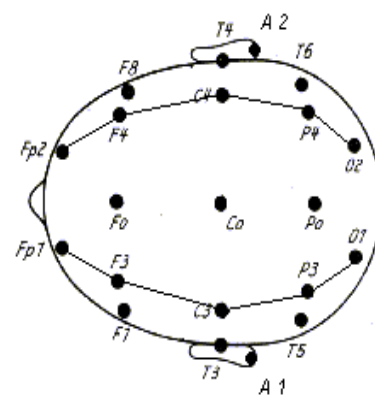
**Ableitschema IV**

- F8 - C0
- F7 - C0
- T4 - C0
- T3 - C0
- T6 - C0
- T5 - C0
- O2 - C0
- O1 - C0



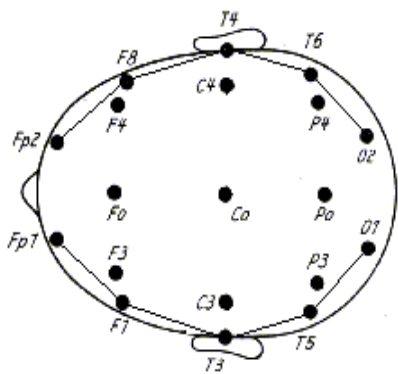
**Ableitschema V**

- F4 - F8
- F8 - C4
- C4 - P4
- P4 - O2
- F3 - F7
- F7 - C3
- C3 - P3
- P3 - O1



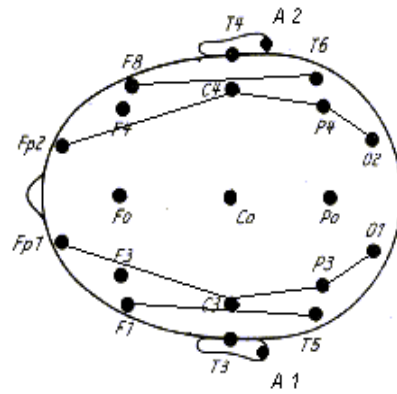
**Ableitschema VI**

- Fp2 - F4
- F4 - C4
- C4 - P4
- P4 - O2
- Fp1 - F3
- F3 - C3
- C3 - P3
- P3 - O1



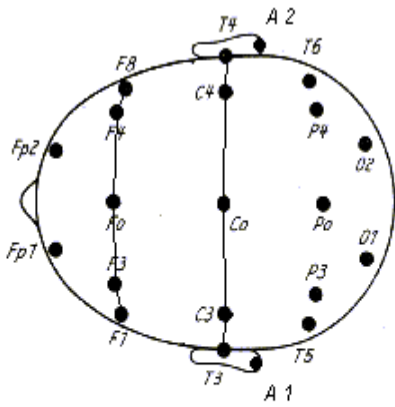
**Ableitschema VII**

- Fp2 - F8
- F8 - T4
- T4 - T6
- T6 - O2
- Fp1 - F7
- F7 - T3
- T3 - T5
- T5 - O1



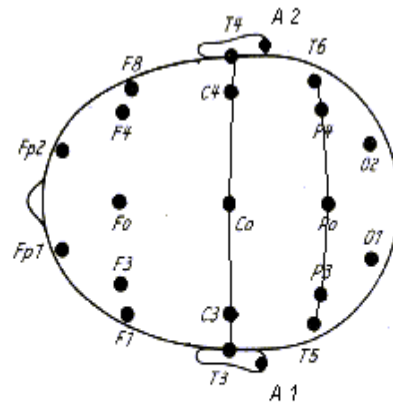
**Ableitschema VIII**

- Fp2 - C4
- C4 - P4
- P4 - O2
- F8 - T6
- Fp1 - C3
- C3 - P3
- P3 - O1
- F7 - T5



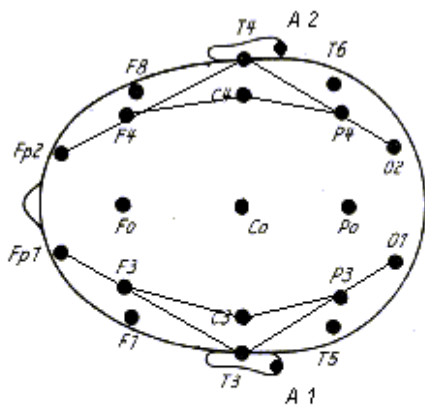
**Ableitschema IX**

- F8 - F4
- F4 - F0
- F0 - F3
- F3 - F7
- T4 - C4
- C4 - C0
- C0 - C3
- C3 - T3



**Ableitschema X**

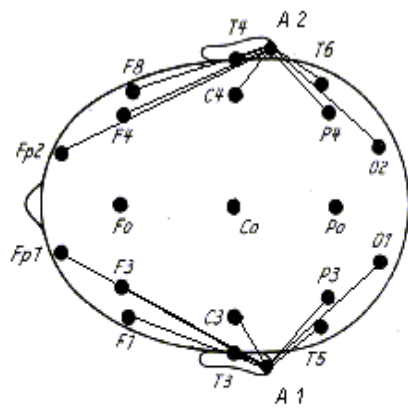
- T4 - C4
- C4 - C0
- C0 - C3
- C3 - T6
- T6 - P4
- P4 - P0
- P0 - P3
- P3 - T5



**Ableitschema XI**

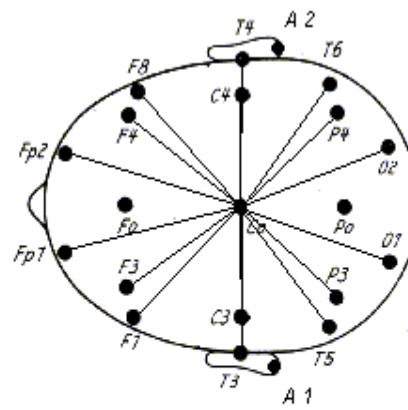
- Fp2 - T4
- T4 - O2
- F4 - C4
- C4 - P4
- Fp1 - T3
- T3 - O1
- F3 - C3
- C3 - P3

**Anhang 8:** EEG-Ableitungsschemata der Neurologischen Universitätsklinik Greifswald von 1994 - aktuell



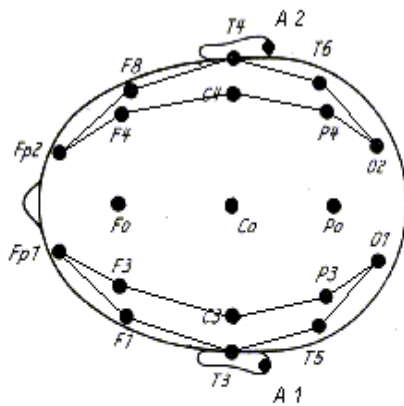
**Ableitschema I**

- Fp2 - A2
- Fp1 - A1
- F4 - A2
- F3 - A1
- C4 - A2
- C3 - A1
- P4 - A2
- P3 - A1
- O2 - A2
- O1 - A1
- F8 - A2
- F7 - A1
- T4 - A1
- T3 - A2
- T6 - A2
- T5 - A1



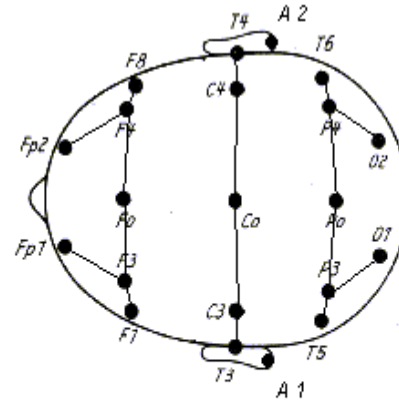
**Ableitschema II**

- Fp2 - C0
- Fp1 - C0
- F8 - C0
- F7 - C0
- T4 - C0
- T3 - C0
- T6 - C0
- T5 - C0
- O2 - C0
- O1 - C0
- F4 - C0
- F3 - C0
- C4 - C0
- C3 - C0
- P4 - C0
- P3 - C0



**Ableitschema III**

- Fp2 - F4
- F4 - C4
- C4 - P4
- P4 - O2
- Fp1 - F3
- F3 - C3
- C3 - P3
- P3 - O1
- Fp2 - F8
- F8 - T4
- T4 - T6
- T6 - O2
- Fp1 - F7
- F7 - T3
- T3 - T5
- T5 - O1



**Ableitschema IV**

- Fp2 - F4
- Fp1 - F3
- F8 - F4
- F4 - F0
- F0 - F3
- F3 - F7
- T4 - C4
- C4 - C0
- C0 - C3
- C3 - T3
- T6 - P4
- P4 - P0
- P0 - P3
- P3 - T5
- P4 - O2
- P3 - O1

## **Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

## Lebenslauf

Name: Matthias Hans Gerd Gestewitz

Geburtsdatum: 25.01.1975

Geburtsort: Bad Saarow-Pieskow

Schulbildung:

- 1981-1990 Schulausbildung an der „Maxim-Gorki-Oberschule“ in Bad Saarow
- 1990-1993 Schulausbildung am „Geschwister-Scholl-Gymnasium“ in Fürstenwalde (Abitur)
- 1993-1994 Ausbildung zum Krankenpfleger

Studium:

- 1994-2001 Studium der Humanmedizin an der „Ernst-Moritz-Arndt-Universität“ in Greifswald
- 1997 Ärztlichen Vorprüfung
- 1998 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
- 2000 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
- 2001 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
- 2001- 2003 Arzt im Praktikum in der Klinik für Neurologie des HELIOS Klinikum Erfurt GmbH

seit April 2003: Assistenzarzt in der Klinik für Neurologie des HELIOS Klinikum Erfurt GmbH

## **Danksagung**

An dieser Stelle sei es mir gestattet, Herrn Prof. Dr. U. Runge für die Vergabe des Dissertationsthemas, seine wissenschaftliche wertvollen Anregungen und Ratschläge bei der Gestaltung der Untersuchungen sowie der Fertigstellung der Arbeit zu danken.

Gleichzeitig ist es mir ein ganz besonderes Bedürfnis Frau Dr. med. B. Gaida-Hommernick für ihre fachlichen Ratschläge und kritischen Anmerkungen während der gesamten Bearbeitungszeit Dank zu sagen.

Danken möchte ich auch Herrn Dr. Kolischko für die Hilfe bei der mathematisch-statistischen Bearbeitung der Patientendaten und der Auswertung der Ergebnisse.

Den Ärzten der Epilepsiespezialambulanz der Klinik und Poliklinik für Neurologie sowie Schwester Christiane danke ich vor allem für die Rekrutierung der Patienten.

Des weiteren bedanke ich mich bei den EEG-Assistentinnen des EEG Labors der Kinderklinik für die Bereitstellung der benötigten EEG und Patientenunterlagen.