

Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT zur Lokalisation epileptogener Zonen für die chirurgische Behandlung der Epilepsie

Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung)

Auftrag: D06-01M
Version: 1.0
Stand: 26.09.2013

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT zur Lokalisation epileptogener Zonen für die chirurgische Behandlung der Epilepsie

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

21.12.2006

Interne Auftragsnummer:

D06-01M

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung. Zu diesem Vorbericht können Stellungnahmen abgegeben werden, die zu einer Ergänzung und / oder Überarbeitung des Berichts führen können. Die Frist für den Eingang der Stellungnahmen befindet sich auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de), ebenso wie die dafür notwendigen Formblätter und ein Leitfaden.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	viii
Abbildungsverzeichnis	ix
Abkürzungsverzeichnis	x
Kurzfassung	xii
1 Hintergrund	1
1.1 Definition des Krankheitsbildes	1
1.2 Epidemiologie und individuelle Krankheitslast	1
1.3 Ursache der Erkrankung	1
1.4 Klassifikationsschemata	2
1.5 Verlauf der Erkrankung	5
1.6 Derzeit übliche epilepsiechirurgische Verfahren	6
1.7 Prächirurgische diagnostische Verfahren	8
1.8 PET und PET/CT	9
1.9 Empfehlungen wissenschaftlicher Fachgesellschaften zum prächirurgischen Einsatz der PET bei Epilepsie	11
2 Ziele der Untersuchung	13
3 Projektbearbeitung	15
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	15
3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf	15
4 Methoden	17
4.1 Ermittlung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT	19
4.1.1 Einschlusskriterien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT anhand von systematischen Übersichten	20
4.1.2 Einschlusskriterien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT anhand von Primärstudien	20
4.1.2.1 Populationen	20
4.1.2.2 Prüf- und Vergleichsinterventionen	20
4.1.2.3 Patientenrelevante Endpunkte	21
4.1.2.4 Studientypen	21
4.1.2.5 Studiendauer	22
4.1.2.6 Sonstige Studiencharakteristika	22
4.1.3 Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien („Nutzenstudien“)	22

4.2 Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT	23
4.2.1 Einschlusskriterien zur Ermittlung der diagnostischen und prognostischen Güte anhand von systematischen Übersichten	24
4.2.1.1 Populationen	24
4.2.1.2 Prüftechnologien, Vergleichstechnologien („Komparatoren“) und Referenzstandards	24
4.2.1.3 Zielgrößen	25
4.2.1.4 Den systematischen Übersichten zugrunde liegende Studientypen	25
4.2.1.5 Sonstige Charakteristika der systematischen Übersichten	26
4.2.1.6 Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien (systematische Übersichten zur diagnostischen und prognostischen Güte)	27
4.2.2 Einschlusskriterien zur Ermittlung der diagnostischen und prognostischen Güte anhand von Primärstudien („Ergänzungsrecherche“)	27
4.2.2.1 Populationen	27
4.2.2.2 Prüftechnologien (Indextest I), Vergleichstechnologien (Indextest II) und Referenzstandards	28
4.2.2.3 Zielgrößen	28
4.2.2.4 Studientypen	28
4.2.2.5 Sonstige Studiencharakteristika	28
4.2.2.6 Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien („Ergänzungsrecherche“ nach Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte)	29
4.2.3 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen	29
4.3 Informationsbeschaffung	29
4.3.1 Bibliografische Literaturrecherche	29
4.3.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien und systematischen Übersichten	30
4.3.2.1 Suche in potenziell relevanten systematischen Übersichten	30
4.3.2.2 Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern	30
4.3.2.3 Suche in durch den G-BA übermittelten Unterlagen	30
4.3.3 Selektion relevanter Studien und systematischer Übersichten	31
4.3.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien	32
4.3.5 Nutzung von Informationen aus der Anhörung	32
4.4 Informationsbewertung	32
4.4.1 Bewertung von Studien zum patientenrelevanten Nutzen und Schaden	32
4.4.2 Bewertung von systematischen Übersichten zur diagnostischen und prognostischen Güte	33
4.4.3 Bewertung von Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte	33

4.5	Informationssynthese und -analyse	34
4.5.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	35
4.5.1.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse von (Primär-)Studien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens.....	35
4.5.1.2	Gegenüberstellung der Ergebnisse von systematischen Übersichten zur diagnostischen und prognostischen Güte.....	36
4.5.1.3	Gegenüberstellung der Ergebnisse von Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte („Ergänzungsrecherche“).....	36
4.5.1.4	Gegenüberstellung der Ergebnisse aus systematischen Übersichten und der Ergänzungsrecherche („Robustheitsprüfung“)	37
4.5.2	Meta-Analyse	37
4.5.3	Sensitivitätsanalyse	38
4.5.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	39
4.6	Änderungen der Methodik.....	40
5	Ergebnisse.....	41
5.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	41
5.1.1	Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche	41
5.1.2	Weitere publizierte und nicht publizierte Studien.....	43
5.1.2.1	Systematische Übersichten	43
5.1.2.2	Studienregister	43
5.1.2.3	Unterlagen des G-BA	43
5.1.3	Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen.....	43
5.1.4	Informationen aus der Anhörung.....	43
5.1.5	Zusätzlich identifizierte relevante Studien	44
5.1.6	Resultierender Studienpool	44
5.2	Teilziel 1: Ergebnisse zum patientenrelevanten Nutzen.....	45
5.3	Teilziel 2: Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte hinsichtlich der Lokalisation epileptogener Zonen im Rahmen der prächirurgischen Epilepsiediagnostik.....	46
5.4	Zusammenfassung der Beleglage.....	48
6	Diskussion.....	49
6.1	Evidenzlage	49
6.1.1	Der patientenrelevante Nutzen der PET und PET/CT.....	49
6.1.2	Diagnostische und prognostische Güte der PET und PET/CT.....	49
6.1.3	Die spezielle Problematik der Lokalisation epileptogener Zonen im Rahmen diagnostischer Studien.....	51
6.1.4	Konsequenzen	52
6.2	Vergleich mit den Empfehlungen wissenschaftlicher Fachgesellschaften zum prächirurgischen Einsatz der PET bei Epilepsie	52

6.3 Strahlenschutzüberlegungen.....	53
7 Fazit.....	54
8 Liste der eingeschlossenen Studien	55
9 Literatur	57
Anhang A – Suchstrategien	65
Anhang B – Liste der ausgeschlossenen systematischen Übersichten mit Ausschlussgründen.....	69
Anhang C – Liste der ausgeschlossenen Primärstudien mit Ausschlussgründen	71
Anhang D – Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen, die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens an den G-BA übersandt wurden, für das Krankheitsbild der Epilepsie.....	92
Anhang E – Beurteilung der Qualität von systematischen Übersichten und Primärstudien.....	94
E.1 – Qualitätsbeurteilung von systematischen Übersichten nach den Kriterien von Oxman und Guyatt	94
E.2 – Ergebnisse der Qualitätsbeurteilung von systematischen Übersichten nach Oxman und Guyatt	95
E.3 – Bewertung des Verzerrungspotenzials und Einschätzung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse von diagnostischen Primärstudien auf Basis von QUADAS-2.....	96
E.4 – Bewertung des Verzerrungspotenzials von prognostischen Primärstudien.....	101
E.5 – Einschätzung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse von prognostischen Primärstudien.....	103
Anhang F – Autorenanfragen	104

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Geschätzter Anteil mutmaßlicher Ursachen von Epilepsien in bevölkerungs- bezogenen Inzidenzstudien	2
Tabelle 2: Klassifikation von epileptischen Anfällen	3
Tabelle 3: Elektroklinische Syndrome und andere Epilepsien.....	4
Tabelle 4: Langzeit-Anfallsfreiheit: Gesamtanteil nach chirurgischer Maßnahme	5
Tabelle 5: Engel-Klassifikation der postoperativen Ergebnisse	7
Tabelle 6: ILAE-Vorschlag einer neuen Outcome-Klassifikation hinsichtlich epileptischer Anfälle	8
Tabelle 7: Klassifikationsschemata für Evaluierungsstudien zu diagnostischen Testverfahren.....	18
Tabelle 8: Evidenzklassifizierung des G-BA für Unterlagen zu diagnostischen Methoden....	19
Tabelle 9: Übersicht der Einschlusskriterien für Primärstudien zur Nutzenbewertung der PET bzw. PET/CT	23
Tabelle 10: Übersicht der Einschlusskriterien für systematische Übersichten zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT	27
Tabelle 11: Übersicht der Einschlusskriterien für die Primärliteratur zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT (Ergänzungsrecherche).....	29
Tabelle 12: Studienpool zur Fragestellung der diagnostischen und prognostischen Güte.....	45
Tabelle 13: Diagnostische Fragestellungen zur prächirurgischen Epilepsiediagnostik	46

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings	42
Abbildung 2: Übersicht über die relevanten Studien aus den verschiedenen Quellen der Informationsbeschaffung und daraus resultierender Studienpool (Studien können in mehreren Quellen identifiziert worden sein).....	44
Abbildung 3: Die direkte Abhängigkeit des Referenzstandards „postoperative Anfallsfreiheit“ von den konventionellen und gegebenenfalls weiteren operationssteuernden Diagnoseverfahren	50

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CCT	controlled clinical trial (kontrollierte klinische Studie)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CT	Computertomographie
DGfE	Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e. V.
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.
EANM	Europäische Gesellschaft für Nuklearmedizin
ECoG	Elektrokortikogramm
EEG	Elektroenzephalografie
EFNS	European Federation of Neurological Societies (Europäische Vereinigung Neurologischer Gesellschaften)
FDG	2-[¹⁸ F]Fluor-Deoxy-D-Glukose
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HSROC	hierarchical summary receiver operating characteristic (Methode zur Bewertung und Optimierung von Analyse-Strategien)
HTA	Health Technology Assessment
IBE	International Bureau for Epilepsy (Internationales Büro für Epilepsie)
ILAE	International League Against Epilepsy (Internationale Liga gegen Epilepsie)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	intention to treat
MID	minimal important difference
MRT	Magnetresonanztomographie
MSAC	Medical Services Advisory Committee (Beratender Ausschuss für medizinische Dienstleistungen)
NAEC	National Association of Epilepsy Centers (Nationale Vereinigung von Epilepsiezentren)
NIHR	National Institute for Health Research (Nationales Institut für Gesundheitsforschung)
PET	Positronenemissionstomographie
PET/CT	Integration von PET und CT in einem Untersuchungsgerät
PICO	Patient, Intervention, Comparison (Vergleichsintervention), Outcome (Endpunkt)
QUADAS	Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)

Abkürzung	Bedeutung
SF-36	krankheitsübergreifendes Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten
SMD	standardized mean differences (standardisierte Mittelwertdifferenzen)
SMR	standardized mortality ratio (standardisiertes Sterblichkeitsverhältnis)
SPECT	single Photon Emission Computed Tomography (Einzelphotonenemissions-Computertomographie, Schnittbildverfahren der Nuklearmedizin)
SUDEP	sudden unexpected death in epilepsy (plötzlich auftretender, ungeklärter Tod bei Epilepsie)
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUV	Standardized Uptake Value
TLE	Temporallappenepilepsie
TLR	Temporallappenresektion
VOPT	Verification of Only Positive Testers
ZNS	zentrales Nervensystem

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 21.12.2006 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes zur PET und PET/CT bei 14 verschiedenen Krankheitsbildern beauftragt. Der vorliegende Vorbericht bezieht sich auf den Teilauftrag zur Lokalisation epileptogener Zonen für die chirurgische Behandlung der Epilepsie.

Fragestellung

Der vorliegende Bericht verfolgte 2 Ziele:

Ermittlung des patientenrelevanten Nutzens der PET bzw. PET/CT

Das primäre Ziel des Berichts war die Beschreibung des patientenrelevanten Nutzens, den Ärzte und Patienten bei der Lokalisation epileptogener Zonen für die chirurgische Behandlung der Epilepsie von dem bildgebenden Verfahren PET bzw. PET/CT erwarten können. Unter „Nutzen“ wurden die Veränderungen verstanden, die kausal auf den Einsatz der PET bzw. PET/CT zurückzuführen sind und für den Patienten fassbare Konsequenzen haben.

Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT

Sollten zu wenige aussagekräftige Studien zur Ermittlung des patientenrelevanten Nutzens identifiziert werden (Ziel 1), so sollte zusätzlich eine systematische Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT vorgenommen werden (Ziel 2). Dabei sollte geprüft werden, inwieweit die PET bzw. PET/CT den diagnostischen Standardverfahren ohne PET überlegen ist. Das bedeutet: Verbessert sich durch den Einsatz der PET bzw. PET/CT die Lokalisation epileptogener Zonen für die chirurgische Behandlung der Epilepsie? Ebenso sollte geprüft werden, ob sich mittels PET und PET/CT zuverlässigere prognostische Aussagen treffen lassen, als es mit den bisherigen diagnostischen Standardverfahren möglich ist.

Methoden

Für die Nutzenbewertung sollten im Rahmen einer systematischen Übersicht (randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) – z. B. Strategie mit versus ohne PET – mit patientenrelevanten Endpunkten (z. B. verringerte Mortalität / Morbidität) berücksichtigt werden.

Für die Beurteilung der diagnostischen und prognostischen Güte sollte ein „Review of Reviews“, also eine Bewertung auf der Basis publizierter systematischer Übersichten, dienen. Für den Zeitraum und Fragestellungen, die die jüngste systematische Übersicht mit ihrer Literatursuche nicht abdeckt, sollte die relevante Primärliteratur (Querschnitt- und

prospektive Kohortenstudien) durch eigene Ergänzungsrecherchen zusätzlich identifiziert werden.

Im Rahmen der Ergänzungsrecherche wurde eine systematische Literaturrecherche nach RCTs und nach Studien zur diagnostischen und prognostischen Güte in den folgenden Datenbanken durchgeführt: MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials). Zur Ermittlung von systematischen Übersichten wurde zusätzlich in folgenden Datenbanken recherchiert: Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments). Die Literaturrecherche umfasste den Zeitraum bis zum 26.09.2011. Eine Aktualisierung der Recherche ist für den Zeitraum nach Publikation des Vorberichts geplant.

Darüber hinaus wurden systematische Übersichten und öffentlich zugängliche Studienregister durchsucht sowie vom G-BA übermittelte Unterlagen und die aus dem Anhörungsverfahren zum vorläufigen Berichtsplan zur Verfügung gestellten Publikationen gesichtet.

Das Literaturscreening wurde von 2 Reviewern unabhängig durchgeführt. Nach der Bewertung der Studienqualität sollten die Ergebnisse der einzelnen Studien nach Fragestellungen geordnet und beschrieben werden. Darüber hinaus sollten die Studien im Hinblick auf ihre Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext bewertet werden.

Ergebnisse

Patientenrelevanter Nutzen

Durch die systematische Recherche nach publizierter Literatur konnte keine vergleichende Interventionsstudie identifiziert werden, die eine Aussage zum patientenrelevanten (Zusatz-) Nutzen der PET bzw. PET/CT im Rahmen der prächirurgischen Epilepsiediagnostik ermöglicht hätte. Auch durch die Suche in Studienregistern wurden keine aktuell laufenden vergleichenden Interventionsstudien in diesem Krankheitsbild identifiziert.

Diagnostische und prognostische Güte

Im Rahmen der Recherchen zum vorliegenden Bericht wurden zunächst allgemein Studien zur diagnostischen und prognostischen Güte hinsichtlich der Lokalisation epileptogener Zonen im Rahmen der prächirurgischen Epilepsiediagnostik gesucht. Neben 2 systematischen Übersichten konnten 13 Primärstudien identifiziert werden, die alle – im Berichtsplan allgemein gehaltenen – definierten Einschlusskriterien erfüllten. Die detaillierte Analyse der Vollpublikationen und 8 ergänzend durchgeführte Autorenanfragen (siehe Anhang F) führten zu dem Resultat, dass keine der Studien auswertbare Daten zur diagnostischen und prognostischen Güte lieferte.

Zusammenfassung

Für die Beantwortung der im Bericht definierten Fragen zum patientenrelevanten Nutzen und zur Verbesserung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT

hinsichtlich der Lokalisation epileptogener Zonen im Rahmen der prächirurgischen Epilepsiediagnostik liegen keine auswertbaren Daten vor.

Fazit

Zum patientenrelevanten Nutzen der PET bzw. PET/CT bei der Lokalisation epileptogener Zonen für die chirurgische Behandlung der Epilepsie konnten weder laufende noch abgeschlossene vergleichende Interventionsstudien identifiziert werden. Der patientenrelevante Nutzen der PET bzw. PET/CT bei der Lokalisation epileptogener Zonen für die chirurgische Behandlung der Epilepsie kann daher aufgrund fehlender Daten nicht bestimmt werden.

Zu der 2. Fragestellung des Berichts, ob sich durch den Einsatz der PET bzw. PET/CT die prognostische bzw. diagnostische Güte der epileptologischen prächirurgischen Diagnosestrategie verbessert, konnten 13 die Einschlusskriterien erfüllende Studien identifiziert werden. Eine detaillierte Analyse dieser Studien führte zu dem Ergebnis, dass keine der Studien auswertbare Daten zur diagnostischen und prognostischen Güte im Sinne der Fragestellung des vorliegenden Berichts enthielt.

Methodisch zuverlässige, prospektiv geplante, vergleichende Interventionsstudien mit gesicherter Strukturgleichheit sind erforderlich, um den patientenrelevanten Nutzen oder Schaden der PET bzw. PET/CT bei der Lokalisation epileptogener Zonen für die chirurgische Behandlung der Epilepsie bewerten zu können und um gemäß Strahlenschutzverordnung den Einsatz der PET in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik zu rechtfertigen.

Schlagwörter: Epilepsie, Positronenemissionstomographie, Computertomographie, systematische Übersicht

Keywords: Epilepsy, Positron-Emission Tomography, Tomography – X-Ray Computed, Systematic Review

1 Hintergrund

1.1 Definition des Krankheitsbildes

Die Internationale Liga gegen Epilepsie (ILAE) und das Internationale Büro für Epilepsie (IBE) bezeichnen als *epileptischen Anfall* ein vorübergehendes Auftreten von Anzeichen und / oder Symptomen aufgrund von abnormalen exzessiven oder synchronen neurologischen Aktivitäten im Gehirn [1].

Epilepsie ist der ILAE und dem IBE zufolge eine Erkrankung des Gehirns, die durch eine andauernde Prädisposition zur Generierung epileptischer Anfälle charakterisiert ist. Ebenso ist sie durch neurobiologische, kognitive, psychologische und soziale Konsequenzen dieses Zustands gekennzeichnet. Die Definition von Epilepsie erfordert darüber hinaus das Auftreten von mindestens einem epileptischen Anfall.

Der Zeitraum während eines epileptischen Anfalls wird als iktal bezeichnet. In der Phase zwischen 2 Anfällen wird von einem interiktalen Zustand gesprochen [2].

1.2 Epidemiologie und individuelle Krankheitslast

Mit einer geschätzten Prävalenz von 0,6 % [3] zählen Epilepsien zu den häufigsten schwerwiegenden neurologischen Erkrankungen. Dabei unterscheidet sich die Auftretenshäufigkeit zwischen den verschiedenen Altersstufen. Für Kinder und Jugendliche in Europa schätzen Forsgren et al. [3] die Prävalenz einer aktiven Epilepsie auf 0,45 bis 0,5 %. In der Altersgruppe der 20- bis 64-Jährigen liegt der Prozentsatz bei 0,6 % und bei den über 65-Jährigen bei 0,7 %.

Die Inzidenz wird in Europa auf 50 bis 55 Personen pro 100 000 Einwohner pro Jahr geschätzt. In einer altersabhängigen Betrachtung weist sie einen zweigipfeligen Verlauf auf: Die Anzahl neuer Fälle pro Jahr wird bei Kindern und Jugendlichen auf 70/100 000, bei 20- bis 64-Jährigen auf 30/100 000 und bei über 65-Jährigen auf 100/100 000 geschätzt [3].

1.3 Ursache der Erkrankung

Epilepsien scheint eine Vielzahl von Ursachen zugrunde zu liegen. Unterteilt werden sie nach der revidierten Terminologie der ILAE von 2010 in *genetische, strukturell-metabolische* und *unbekannte* Ursachen [4,5]. Diese Begriffe ersetzen die veralteten Konzepte der idiopathischen, symptomatischen und kryptogenen Epilepsie. Die neuen Konzepte verlangen den definitiven Nachweis des genetischen Einflusses auf die jeweilige Epilepsieform bzw. des deutlich erhöhten Risikos struktureller und metabolischer Zustände oder Krankheiten, eine Epilepsie zu entwickeln, anhand von angemessenen Studien.

Im Jahr 2005 haben Forsgren et al. [3] eine systematische Übersicht publiziert und darin bevölkerungsbezogene Inzidenzstudien zusammengetragen, die sich den Ursachen von Epilepsien gewidmet haben. Die in diesen Studien ermittelten Faktoren mit mutmaßlich ätiologischer Bedeutung sind in Tabelle 1 dargestellt. Mit Ausnahme der Ergebnisse aus der

estnischen Studie sind die Ursachen der Epilepsien bei der Mehrzahl der Patienten unbekannt. Zu den häufigsten bekannten Ursachen zählen zerebrovaskuläre Erkrankungen, insbesondere ischämische Infarkte. Traumata, Hirntumoren, Infektionen des zentralen Nervensystems (ZNS) und kongenitale Veränderungen sind andere bekannte Ursachen. Auch bei Personen mit degenerativen Erkrankungen treten Epilepsien häufiger auf – insbesondere bei Personen mit Alzheimer oder vaskulärer Demenz [3].

Tabelle 1: Geschätzter Anteil mutmaßlicher Ursachen von Epilepsien in bevölkerungsbezogenen Inzidenzstudien (in %) [3]

	Land				Bereich
	Island [6]	Schweden [7,8]	Vereinigtes Königreich [9]	Estland [10]	
Bekannt (gering oder progredient symptomatisch)	31	46	39	56	31–56
Vaskulär	14	21	15	20	14–21
Ischämie		18		16	16–18
Hämorrhagie		3		4	3–4
Trauma	0	2	3	16	0–16
Hirntumor	7	7	6	10	6–10
Infektion des zentralen Nervensystems	2	0	2	1	0–2
Degenerative Erkrankung	2	5		1	1–5
Kongenitale Veränderung	5	7		4	4–7
Andere	0	4	13	4	0–13
Unbekannt	69	54	61	44	44–69

1.4 Klassifikationsschemata

Epileptische Anfälle werden in 2 Klassen unterteilt – in die Klassen der generalisierten und fokalen Anfälle (siehe auch Tabelle 2). Unter generalisierten Anfällen werden der ILAE zufolge Anfälle subsumiert, die „in einem bilateral verteilten Netzwerk auftreten und sich dort rasch ausbreiten“ [5, S. 101]. Fokale Anfälle hingegen treten in einem auf eine Großhirnhemisphäre beschränkten neuronalen Netzwerk auf und können dabei sowohl eng umschrieben als auch weiter ausgedehnt sein. Da eine natürliche Klassifikation letzterer Anfälle fehlt, sollten diese anhand ihrer Manifestationen dargestellt werden (z. B. dyskognitiv oder fokal-motorisch) [5]. Darüber hinaus gibt es Anfälle, die keiner dieser Kategorien zugeordnet werden können.

Tabelle 2: Klassifikation von epileptischen Anfällen [4,5]

Generalisierte Anfälle^a	
Tonisch-klonisch (in jeder Kombination)	
Absence	
Typisch	
Atypisch	
Absence mit speziellen Merkmalen	
Myoklonische Absence	
Lidmyoklonien mit Absence	
Myoklonisch	
Myoklonisch	
Myoklonisch-atonisch	
Myoklonisch-tonisch	
Klonisch	
Tonisch	
Atonisch	
Fokale Anfälle^a	
Unbekannt	
Epileptische Spasmen	
a: Ein Anfall, der nicht ohne Weiteres in eine der vorgestellten Kategorien eingeordnet werden kann, sollte als „nicht klassifiziert“ betrachtet werden, bis weitere Informationen seine genaue Diagnose erlauben. Dies wird jedoch nicht als eine Klassifikationskategorie aufgefasst.	

Epilepsien können vor dem Hintergrund des aktuellen Forschungsstandes und der darauf basierenden revidierten Terminologie der ILAE von 2010 in mindestens 3 oder 4 Gruppierungen unterteilt werden [4,5] (siehe auch Tabelle 3). In der ersten Gruppe werden klinische Entitäten zusammengefasst, die zuverlässig „durch ein Cluster elektroklinischer Merkmale identifiziert werden können“ [5, S. 107] und ausgeprägte entwicklungsbezogene oder genetische Komponenten aufweisen (sog. elektroklinische Syndrome). Eine weitere Gruppe von Krankheitsentitäten wird unter dem Begriff der unverwechselbaren Konstellationen subsumiert. Ihnen liegen spezifische Läsionen oder andere eindeutige Ursachen zugrunde. Sie stellen diagnostisch bedeutsame Formen dar und haben Implikationen auf die Therapie und im Speziellen auf epilepsiechirurgische Interventionen. In der nächsten Gruppe werden Epilepsien aufgrund von spezifischen strukturellen oder metabolischen Läsionen oder Zuständen zusammengefasst. Epilepsien, deren Ursachen bislang unbekannt sind und in veralteten Konzepten als kryptogen charakterisiert wurden, werden als Epilepsien unbekannter Ursache bezeichnet. Mindestens ein Drittel aller Epilepsieformen fällt in diese Kategorie. Die Einteilung der Epilepsien basiert auf dem Forschungsstand von 2009 und kann sich in Zukunft ändern [4,5].

Tabelle 3: Elektroklinische Syndrome und andere Epilepsien [4,5]

Elektroklinische Syndrome – nach Manifestationsalter geordnet^a Neugeborenzeit - Benigne familiäre neonatale Epilepsie (BFNE) - Frühe myoklonische Enzephalopathie (FME) - Ohtahara-Syndrom (OS) Kleinkindalter - Epilepsie der frühen Kindheit mit migratorischen fokalen Anfällen - West-Syndrom (WS) - Myoklonische Epilepsie der frühen Kindheit (MEI) - Benigne frühkindliche Epilepsie (BFE) - Benigne familiäre frühkindliche Epilepsie (BFFE) - Dravet-Syndrom (DS) - Myoklonische Enzephalopathie bei nicht-progredienten Störungen Kindheit - Fiebergebundene Anfälle plus (FA+; „Fieberkrämpfe“ plus; können in der frühen Kindheit bzw. im Kleinkindalter beginnen) - Panayiotopoulos-Syndrom - Epilepsie mit myoklonisch-atonischen (früher astatischen) Anfällen - Benigne Epilepsie mit zentrotemporalen Spikes (BEZTS; Rolando-Epilepsie) - Autosomal-dominante nächtliche Frontallappenepilepsie (ADNFLE) - Spät beginnende kindliche Okzipitallappenepilepsie (Gastaut-Typ) - Epilepsie mit myoklonischen Absencen - Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) - Epileptische Enzephalopathie mit kontinuierlichen Spike-und-wave-Entladungen im Schlaf (CSWS)^b - Landau-Kleffner-Syndrom (LKS) - Kindliche Absencenepilepsie (KAE) Adoleszenz – Erwachsenenalter - Juvenile Absencenepilepsie (JAE) - Juvenile myoklonische Epilepsie (JME) - Epilepsie mit nur generalisierten tonisch-klonischen Anfällen - Progressive Myoklonusepilepsien (PME) - Autosomal-dominante fokale Epilepsie mit akustischen Merkmalen (ADFEAM) - Andere familiäre Temporallappenepilepsien	Weniger spezifische Altersbeziehung - Familiäre fokale Epilepsie mit variablen Herden (Kindheit bis Erwachsenenalter) - Reflexepilepsien Unverwechselbare Konstellationen - Mesiale Temporallappenepilepsie mit Hippokampussklerose (MTLE mit HS) - Rasmussen-Syndrom - Gelastische Anfälle bei hypothalamischen Hamartomen - Hemikonvulsions-Hemiplegie-Epilepsie(-Syndrom) Epilepsien, die <i>nicht</i> in diese diagnostischen Kategorien passen, können zunächst auf der Basis des Vorhandenseins oder Fehlens einer bekannten strukturellen oder metabolischen Störung (vermutliche Ursache) und dann auf der Basis des primären Anfallsbeginns (generalisiert versus fokal) unterschieden werden. Epilepsien aufgrund von und eingeteilt nach strukturell-metabolischen Ursachen - Malformationen der kortikalen Entwicklung (Hemimegalenzephalie, Heterotopien etc.) - Neurokutane Syndrome (Tuberöse-Sklerose-Komplex, Sturge-Weber-Syndrom etc.) - Tumoren - Infektionen - Traumen Angiome - Perinatale Insulte - Schlaganfälle - etc. Epilepsien unbekannter Ursache Zustände mit epileptischen Anfällen, die traditionell nicht als eine Epilepsieform per se betrachtet werden - Benigne neonatale Anfälle (BNA) - Fiebergebundene Anfälle (FA, „Fieberkrämpfe“) a: Diese Einordnung erfolgt ohne Bezug zur Ätiologie. b: Diese Epilepsieform wird manchmal auch als Epilepsie mit Status Epileptici im Schlaf (ESES) bezeichnet.
---	--

1.5 Verlauf der Erkrankung

Der natürliche Verlauf von Epilepsien ist weitgehend unbekannt, da seit über 100 Jahren effektive Behandlungsformen verfügbar sind [11]. Sogenannte „Indizienbeweise“, die vornehmlich aus ressourcenarmen Ländern stammen, in denen Antiepileptika nicht leicht verfügbar sind, deuten Kwan und Sander [11] zufolge darauf hin, dass Spontanremissionen in bis zu 30 % der Fälle auftreten. Beobachtungen aus diesen ergänzenden Quellen legen nahe, die Prognose neu diagnostizierter Epilepsien auf Bevölkerungsebene allgemein in 3 Gruppen zu kategorisieren (Schätzwerte zitiert nach [11]): Die erste Gruppe hat eine *exzellente Prognose* – 20 bis 30 % der Patienten können dieser Gruppe zugeordnet werden. Sie werden – vermutlich ohne antiepileptische Behandlung – eine Langzeitremission erreichen. Die ILAE fasst die dieser Gruppe von Patienten zugrunde liegenden Epilepsieformen als „selbst limitierend“ zusammen [4,5]. Der zweiten Gruppe sind 20 bis 30 % der Patienten zuzuordnen. Bei ihnen tritt eine *Remission unter kontinuierlicher Einnahme antiepileptischer Medikamente* ein. Die ILAE bezeichnet die in dieser Gruppe auftretenden Syndrome als „pharmakoresponsiv“. Die dritte Gruppe besteht aus Patienten, die trotz medikamentöser Behandlung Anfälle erleiden. 30 bis 40 % sind von dieser *medikamentösen Therapieresistenz* betroffen. Generell hängt die Prognose stark von der Klassifikation der Epilepsie bzw. des Epilepsiesyndroms sowie der zugrunde liegenden Ätiologie ab ([12-14] zitiert nach [11]).

Für ca. die Hälfte der Patienten mit medikamentöser Therapieresistenz stellt ein epilepsiechirurgischer Eingriff eine Behandlungsoption dar [15]. Ebenso sollte bei Patienten mit Läsionen ein epilepsiechirurgischer Eingriff in Erwägung gezogen werden [2]. Bei Temporallappeneingriffen wird im Median in 66 % der Fälle Langzeit-Anfallsfreiheit erreicht. Bei anderen epilepsiechirurgischen Konstellationen ist die mediane Anfallsfreiheitsrate geringer [16] (siehe auch Tabelle 4), aber immer noch günstiger als bei medikamentöser Therapie [17]. Der vorteilhafte Einfluss langfristiger Anfallsfreiheit auf eine günstigere gesundheitsbezogene Lebensqualität ist entscheidend höher als der einer bloßen Anfallsminderung [18].

Tabelle 4: Langzeit-Anfallsfreiheit: Gesamtanteil nach chirurgischer Maßnahme [16]

Chirurgische Maßnahme (Anzahl der Studien)	Anzahl der Patienten	% anfallsfrei (gepoolt bei ≥ 2 Studien)	95 %-KI
Temporal (n = 40)	3895	66	62, 70
Hemisphärektomie (n = 2)	169	61	54, 68
Temporal und extratemporal gruppiert (n = 25)	2334	59	56, 62
Parietal (n = 1)	82	46	35, 57
Okzipital (n = 1)	35	46	29, 63
Kallosotomie ^a (n = 3)	99	35	26, 44
Extratemporal gruppiert (n = 2)	169	34	28, 40
Frontal (n = 7)	486	27	23, 30
Multiple subpiale Transektion (n = 2)	74	16	8, 24
a: Freiheit bezogen auf die stark beeinträchtigenden Anfallstypen wie z. B. drop attacks KI: Konfidenzintervall			

Die Mortalität von Personen mit Epilepsie ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung um das bis zu Dreifache erhöht. In bevölkerungsbezogenen Studien zu Epilepsie liegen die standardisierten Sterblichkeitsverhältnisse (standardized mortality ratio [SMR]) im Bereich zwischen 1,6 und 3,0 [19]. Die relative Überlebensrate 5 Jahre nach Diagnose einer Epilepsie liegt bei 91 %, nach 10 Jahren bei 85 % und nach 15 Jahren bei 83 %. In Populationen, in denen die Epilepsie erstmals im Kindesalter aufgetreten ist, liegt die relative Überlebensrate nach 10 Jahren bei 94 % und nach 20 Jahren bei 88 %. Die Höhe des Mortalitätsrisikos wird dabei durch mehrere Faktoren beeinflusst, z. B. durch die Epilepsieform, das Alter oder die Grunderkrankung. Die häufigste direkte anfallsbedingte Todesursache im Jugend- und jungen Erwachsenenalter ist der „sudden unexpected death in epilepsy“ (SUDEP). Dieser tritt in dieser Gruppe 24-mal häufiger auf als in der Allgemeinbevölkerung [19].

1.6 Derzeit übliche epilepsiechirurgische Verfahren

Unter dem Begriff Epilepsiechirurgie werden alle neurochirurgischen Interventionen subsumiert, die eine Linderung bei pharmakoresistenten Epilepsien zum primären Ziel haben [20,21]. Unterteilt werden die verschiedenen Interventionsmaßnahmen in resektive, das heißt strukturentfernende, und nichtresektive Verfahren.

Das Ziel eines *resektiven* Einsatzes ist in der Regel das Erreichen von Anfallsfreiheit bei gleichzeitiger Minimierung von Nebeneffekten und Verbesserung der Lebensqualität [20]. Um dies anhand einer Entfernung des epileptogenen Herdes erreichen zu können, ist es notwendig, diesen Herd so präzise wie möglich zu identifizieren. Eine direkte Erfassung ist derzeit mit keinem diagnostischen Verfahren möglich. Es handelt sich beim epileptogenen Herd somit um ein theoretisches Konstrukt [22]. Ist eine präzise Identifikation nicht möglich, können alternative chirurgische Maßnahmen zum Einsatz kommen. Den häufigsten resektiven Eingriff stellt die Temporallappenresektion (TLR) dar, die je nach Lokalisation der verschiedenen anatomischen Komponenten weiter unterteilt wird (z. B. vordere Temporallappenresektion, anteromediale temporale Resektion oder selektive Amygdala-Hippokampektomie) [23]. Resektive Eingriffe bei Epilepsien außerhalb des Temporallappens werden als extratemporale Resektionen bezeichnet. Auch hier erfolgt eine Unterteilung je nach Lage des Anfallsherds, Ausbreitungsvolumen etc. (z. B. Lobektomien, Teillappenresektionen, Kortikektomien, Mehrlappenresektionen) [2]. Ferner gibt es den resektiven Eingriff der Hemisphärektomie, bei dem „der Einfluss einer insgesamt als epileptogen begriffenen Großhirnhemisphäre auf die Gegenseite und auf tiefere zerebrospinale Strukturen ausgeschaltet“ wird [23, S. 409]. Als Läsionektomie werden chirurgische Eingriffe bezeichnet, bei denen umschriebene intrazerebrale Läsionen (und umgebender Kortex) reseziert werden, die als epileptogen nachgewiesen wurden.

Zu den *nichtresektiven* chirurgischen Verfahren zählen die Kallosotomie, multiple subpiale Transsektionen und die Vagus-Nerv-Stimulation [21,23]. Alle Verfahren gelten als palliativ, da mit ihnen nur selten Anfallsfreiheit erreicht wird. Mit ihrem Einsatz wird vielmehr eine Reduktion der Anfallsfrequenz oder eine Verbesserung der Anfallskontrolle verfolgt. Sie

kommen erst in Betracht, wenn die Möglichkeit eines potenziell kurativen resektiven Eingriffs nicht gegeben ist. Während Kallosotomie und multiple subpiale Transsektion diskonnektive Verfahren darstellen, bei denen das Ziel verfolgt wird, die Ausbreitung epileptischer Aktivitäten über bestimmte Bahnsysteme zu unterbrechen, ist die Vagus-Nerv-Stimulation ein Verfahren, bei dem mittels Stimulation afferenter oder intrazerebraler Strukturen die Anfallsfrequenz beeinflusst werden soll [23].

Für die Beurteilung der postoperativen Anfallskontrolle wird in Studien mehrheitlich die sogenannte „Engel-Klassifikation“ herangezogen [24], die in Tabelle 5 dargestellt ist. Unter anderem wegen der Mehrdeutigkeit der Klasse III der Engel-Klassifikation („lohnenswerte Verbesserung“) wurde von der ILAE im Jahr 2001 ein Vorschlag für eine neue Klassifikation der postoperativen Ergebnisse gemacht [25]. In Tabelle 6 ist diese Klassifikation dargestellt.

Tabelle 5: Engel-Klassifikation der postoperativen Ergebnisse [24]

Klasse I	Frei von behindernden Anfällen^a
A.	Komplett anfallsfrei seit der Operation
B.	Ausschließlich nicht behindernde, einfach partielle Anfälle seit der Operation
C.	Einige behindernde postoperative Anfälle, danach mindestens 2 Jahre keine behindernden Anfälle
D.	Ausschließlich generalisierte Anfälle bei Absetzen der antiepileptischen Therapie
Klasse II	Seltene behindernde Anfälle („nahezu anfallsfrei“)
A.	Anfänglich anfallsfrei, danach seltene Anfälle
B.	Seltene behindernde Anfälle seit der Operation
C.	Mehr als seltene behindernde Anfälle postoperativ, aber seltene Anfälle in den letzten 2 Jahren
D.	Ausschließlich nächtliche Anfälle
Klasse III	Lohnenswerte Verbesserung^b
A.	Lohnenswerte Anfallsreduktion
B.	Verlängerte anfallsfreie Intervalle, zusammen mehr als die Hälfte der Follow-up-Periode, jedoch nicht unter 2 Jahren
Klasse IV	Keine lohnenswerte Verbesserung^b
A.	Signifikante Anfallsreduktion
B.	Keine wesentliche Veränderung
C.	Verschlechterung der Anfälle
a: frühe postoperative Anfälle ausgenommen (die ersten Wochen)	
b: Die Ermittlung einer „lohnenswerten Verbesserung“ wird quantitative Analysen von zusätzlichen Daten erfordern, wie prozentuale Anfallsreduktionen, kognitive Funktionen und Lebensqualität.	

Tabelle 6: ILAE-Vorschlag einer neuen Outcome-Klassifikation hinsichtlich epileptischer Anfälle [25]

Outcome Klassifikation	Definition
1	Völlig anfallsfrei; keine Auren ^a
2	Ausschließlich Auren; keine anderen Anfälle
3	1 bis 3 Anfallstage pro Jahr; ± Auren
4	Mindestens 4 Anfallstage pro Jahr, bis zu 50 %ige Reduktion der präoperativen („Baseline“) Anfallstage; ± Auren
5	Weniger als 50 %ige Reduktion der präoperativen („Baseline“) Anfallstage bis zu 100 %iger Zunahme der präoperativen („Baseline“) Anfallstage; ± Auren
6	Mehr als 100 %ige Zunahme der präoperativen („Baseline“) Anfallstage; ± Auren
a: Eine Aura ist ein fokaler Anfall, der von Zeugen nicht beobachtbar oder beurteilbar ist. Es handelt sich um ein subjektives Erleben, das die Funktion des Patienten nicht beeinflusst. (Hierzu zählen beispielsweise Schwindel, Kribbeln, Taubheit, visuelle Halluzinationen, akustische Phänomene, Geruchs- und Geschmackswahrnehmungen [26].)	

1.7 Prächirurgische diagnostische Verfahren

Dem epilepsiechirurgischen Eingriff voraus gehen zahlreiche diagnostische Untersuchungen, deren primäres Ziel es ist, geeignete Patienten für resektive Eingriffe zu identifizieren [20]. Die ILAE und die European Federation of Neurological Societies (EFNS) zählen folgende Aspekte auf, die im Vorfeld einer Operation mittels verschiedener diagnostischer Prozeduren abgeklärt werden sollten, deren gemeinsames Ziel darin besteht, einerseits die epileptogene Region zu lokalisieren und andererseits zu ermitteln, welche spezifischen Risiken mit deren operativer Entfernung einhergehen (in Anlehnung an [20,21]):

- 1) Erfassen interiktaler/iktaler Symptome und Anzeichen mittels Anamnese, die nachfolgende Untersuchungen beeinflussen und durch sie abgeklärt werden können
- 2) Erfassung von Typ, anatomischer Lokalisation und Ausmaß der morphologischen/strukturellen Läsion. Hochauflösende Bildgebung ist hierfür unverzichtbar. Das bevorzugte Verfahren stellt die Magnetresonanztomographie (MRT) dar.
- 3) Dokumentation jeglicher funktioneller Defizite. Eine oder mehrere der folgenden Techniken können hierfür verwendet werden: spezialisierte neuropsychologische Testung, iktale Einzelphotonenemissions-Computertomographie (SPECT), PET und funktionelle MRT (fMRT).
- 4) Bei einigen Patienten: vorübergehende lokale Narkose von Hirnarealen durch medikamentöse Inaktivierung (Wada-Test)
- 5) Elektrophysiologische Lokalisation der epileptogenen Zone – einschließlich Aufzeichnung typischer iktaler Zustände und, wenn nötig, Nutzung von intrakranieller

Elektroenzephalografie (EEG). Hiermit ist die Anfallsregistrierung nach operativer Einpflanzung subduraler oder intraparenchymatöser (Tiefen-)Elektroden gemeint^a.

- 6) Elektrophysiologische Lokalisation der Anfallsursprungszone mittels Video-EEG mit dicht gesetzten Oberflächen Elektroden: Aufzeichnung einer ausreichenden Anzahl an Anfällen, die mit dem üblichen Anfallsmuster des Patienten übereinstimmen.
- 7) Zusätzliche neurophysiologische Techniken, die vor oder während der Operation zum Einsatz kommen: evozierte Potenziale, funktionelle Kartierung von Kortexabschnitten durch elektrische Reizung (cerebral function mapping), Magnetstimulation und Elektrokortikogramm (ECoG).
- 8) Untersuchung der psychiatrischen Verfassung unter Verwendung anerkannter psychiatrischer Beurteilungsskalen.

Die prächirurgische Diagnostik läuft konzeptuell in der Reihenfolge ab wie oben dargestellt. Mancherorts wird die prächirurgische Diagnostik in eine nichtinvasive Phase I und eine – bedarfsweise nachzuschaltende – invasive Phase II unterteilt [28].

Die Empfehlungen der ILAE für eine prächirurgische Evaluation bei pädiatrischen Eingriffen umspannen dieselben diagnostischen Komponenten [29].

1.8 PET und PET/CT

PET und PET/CT sind nichtinvasive diagnostische Verfahren, die freigesetzte Photonen registrieren und mit denen sich regionale Stoffwechselvorgänge lokalisieren und quantifizieren lassen. Dazu werden radioaktive Substanzen (sogenannte Tracer) über eine Vene appliziert. Durch den Zerfall des Tracers werden Positronen freigesetzt. Diese kollidieren mit Elektronen im Körper. Mittels ringförmig um den Patienten angeordneter Photonendetektoren werden die dabei freigesetzten Photonen erfasst. Aus der räumlichen Verteilung der registrierten Photonen wird auf die räumliche Verteilung der radioaktiven Substanz (des sogenannten Tracers) im Körperinneren geschlossen.

In der Anfangszeit der PET wurden sogenannte Nichtvollringsysteme hergestellt. Die Empfindlichkeit der später entwickelten Vollring-PET-Systeme war den ursprünglichen so stark überlegen, dass nur diese neueren Systeme eine breite Anwendung fanden. Die ersten Vollring-PET-Systeme hatten nur einen Detektorring; bei modernen Systemen werden heute mehrere Ringe nebeneinander angeordnet, wodurch die Sensitivität des Gesamtsystems noch weiter gesteigert wurde.

Im Gegensatz zu den klassischen bildgebenden Verfahren, bei denen Informationen über die anatomische Struktur und damit die Lokalisation von Läsionen erhoben werden (sogenannte

^a Die bis etwa Mitte der 90er-Jahre verwendeten Peg-Elektroden oder Foramen-ovale-Elektroden sind hingegen nicht den intrakraniellen Ableitungen zuzurechnen, sondern gelten als Ableitvorrichtungen „of intermediate invasiveness“ [27].

morphologische Bildgebung), kann die PET komplementär dazu Funktion und Metabolismus der Gewebe charakterisieren (sogenannte metabolische Bildgebung). Dadurch können biochemische und physiologische Prozesse sichtbar gemacht werden, weswegen man die PET zu den Verfahren der funktionellen Bildgebung zählt.

Als Tracer finden unterschiedliche radioaktiv markierte Substanzen Verwendung, die bei den verschiedensten Stoffwechselvorgängen eine Rolle spielen. Je nach Fragestellung variiert die Auswahl des Tracers. Zur Lokalisation epileptogener Zonen wird am häufigsten 2-[¹⁸F]Fluor-Deoxy-D-Glukose (FDG) eingesetzt. Der charakteristische Befund bei Epilepsie ist eine regionale verminderte Glukoseaufnahme (Hypometabolismus) in der interiktalen Phase [30]. Obwohl der Einsatz von Benzodiazepinrezeptorliganden (11C-Flumazenil) mit PET aufgrund des hohen logistischen Aufwandes auf wenige Zentren im deutschen Sprachraum beschränkt ist, wird diese Methodik in der präoperativen Epilepsiediagnostik von einzelnen wissenschaftlichen Fachgesellschaften ebenfalls als „klinisch etabliert“ angesehen (siehe auch Abschnitt 1.9).

Zur Befundung wird unter anderem die Stoffwechselaktivität eines bestimmten Areals mit der des umliegenden „normalen“ Gewebes verglichen. Bei der Beurteilung von PET-Untersuchungen des Gehirns erfolgt zudem ein Vergleich zwischen ähnlichen Hirnanteilen beider Hirnhälften. Aufgrund von Unterschieden in der physiologischen Aufnahme des Tracers in verschiedenen Hirnregionen kann die Beurteilung einer bestimmten Region hinsichtlich eines potenziell pathologischen sogenannten „verminderten Uptakes“ schwierig sein und sie erfordert eine erhebliche Expertise des Untersuchers. Um bei der Interpretation eine gewisse Standardisierung zu erreichen, kann der Metabolismus als Standardized Uptake Value (SUV) wiedergegeben werden. Dies erlaubt die semiquantitative Beurteilung regionaler Stoffwechselvorgänge (z. B. als sogenannte Asymmetrie-Indices beim Vergleich des erkrankten mit dem gesunden Temporallappen zur Lateralisierung der Temporallappenepilepsie). Darüber hinaus besteht die Möglichkeit der absoluten Quantifizierung der PET-Ergebnisse mittels sogenannter arterieller Inputfunktionen, wie sie in wissenschaftlichen Untersuchungen genutzt wird.

Die Aktivitätsanreicherungen bei der PET lassen sich anatomisch nicht immer präzise lokalisieren, da in PET-Bildern in erster Linie Stoffwechselprozesse abgebildet werden; hinzu kommt die begrenzte Ortsauflösung von etwa 2 bis 6 mm. Technische Weiterentwicklungen stellen Kombinationen aus PET und CT oder MRT in einem Untersuchungsgerät (PET/CT bzw. MRT) dar. Die Informationen aus der CT erlauben eine genauere anatomische Bestimmung. Bei einer Kombination der beiden Verfahren (PET/CT) wird der Patient in einem Untersuchungsgang durch die beiden Detektorringsysteme der CT und PET gefahren. Die entstehenden Bilder werden im Computer fusioniert. Üblicherweise wird die CT-Information in Graustufen abgebildet und von der PET-Information farbig überlagert. Mit dieser Methode wird die hohe Auflösung von CT oder MRT (Ortsauflösung < 1 mm) mit den hochsensitiven Stoffwechselinformationen der PET verknüpft. Die kombinierten PET/CT-Geräte sind seit dem Jahr 2001 auf dem Markt und verdrängen seitdem reine PET-Scanner bei

den Neuanschaffungen in deutschen Krankenhäusern [31]. PET/MRT-Geräte sind erst an einigen wenigen Zentren in Deutschland verfügbar.

Mittels moderner Software lässt sich eine Überlagerung (sogenannte Soft-Fusion bzw. Koregistrierung) von MRT-/CT-Bildern und PET-Daten auch aus separaten Untersuchungsschritten berechnen. Dies geschieht mithilfe gemeinsamer Referenzpunkte wie etwa klassischer stereotaktischer Orientierungspunkte im Gehirn (z. B. der sogenannten AC-PC-Linie) oder anhand externer Positionsdaten. Dieses Vorgehen erlaubt zum einen die Zuordnung zwischen epileptogener Läsion und metabolischen Veränderungen (z. B. bei der Untersuchung multipler Läsionen wie bei tuberöser Sklerose). Zum anderen erlaubt eine Koregistrierung der PET mit einem MRT nach einer räumlichen Normalisierung den Vergleich zwischen (einzelnen) Patienten und einem Normkollektiv.

1.9 Empfehlungen wissenschaftlicher Fachgesellschaften zum prächirurgischen Einsatz der PET bei Epilepsie

Die Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e. V. (DGfE) und die Arbeitsgemeinschaft für prächirurgische Diagnostik und operative Epilepsie Therapie haben im Jahr 2010 eine Definition von Epilepsiezentren herausgegeben. In dieser wird für Zentren mit Spezialisierung auf Epilepsiechirurgie als ein Element der apparativen Ausstattung die PET vorausgesetzt [32].

Auch die ILAE und die EFNS erwähnen in ihren Empfehlungen für prächirurgische Abklärungen, wie bereits im vorangehenden Abschnitt dargestellt, die PET [20,21,29]. Allerdings wird sie nicht allein angeführt, sondern als eine optionale Technik funktioneller Bildgebung.

Die US-amerikanische National Association of Epilepsy Centers (NAEC) sieht die Verfügbarkeit von bildgebenden Verfahren wie der PET und / oder SPECT in amerikanischen Level-4-Zentren als essenziell an. Level-4-Zentren stellen spezialisierte Zentren für Patienten mit schwer behandelbaren Formen der Epilepsie dar [33].

Die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN) bewertet den Einsatz der PET je nach Epilepsieform bzw. -syndrom unterschiedlich [34]. Zur Lokalisation des epileptogenen Fokus im Rahmen der prächirurgischen Diagnostik bei Temporallappenepilepsien sieht die DGN den Einsatz der PET (mit FDG) als angemessen und den klinischen Nutzen als erwiesen an. Bei den folgenden Formen betrachtet die DGN den Einsatz als akzeptabel, da Ergebnisse auf den klinischen Wert hindeuten: (1) Lokalisation des epileptogenen Fokus im Rahmen der prächirurgischen Diagnostik bei extratemporalen Epilepsien (mit FDG); (2) Lokalisation temporaler und extratemporaler Foci im Rahmen der prächirurgischen Diagnostik (mit C-11-Flumazenil); (3) Diagnostik kortikaler Dysplasien und Hamartome (mit FDG und Rezeptorliganden). Als „möglicherweise hilfreich“ stuft die DGN den Einsatz der PET beim Lennox-Gastaut-Syndrom, beim Sturge-Weber-Syndrom und beim Landau-Kleffner-Syndrom

(jeweils mit FDG) ein. Der Nutzen bei diesen Syndromen ist der DGN zufolge noch nicht ausreichend belegt.

Die Europäische Gesellschaft für Nuklearmedizin (EANM) zählt zu den häufigen Indikationen für den Einsatz einer PET am Gehirn die präoperative Evaluation der Epilepsie, um den epileptogenen Herd zu identifizieren [35].

2 Ziele der Untersuchung

Die vorliegende Untersuchung soll als Erstes prüfen, welcher patientenrelevante Nutzen oder Schaden mit der bildgebenden Diagnostik mittels PET bzw. PET/CT im Vergleich oder in Ergänzung zur konventionellen Diagnostik bei der Lokalisation epileptogener Zonen für die chirurgische Behandlung der Epilepsie verbunden ist.

Falls dies aufgrund der vorliegenden Datenlage nicht möglich ist, weil keine oder zu wenige aussagekräftige Studien vorliegen, soll als Zweites untersucht werden, ob sich durch den Einsatz der PET bzw. PET/CT die prognostische bzw. diagnostische Güte der epileptologischen prächirurgischen Diagnosestrategie verbessert.

Unter konventioneller diagnostischer Strategie wird im vorliegenden Bericht eine Kombination verschiedener Prozeduren wie Anamnese, (Video-)EEG und MRT verstanden. Es sollen aber darüber hinaus alle weiteren in den gefundenen Studien angestellten diagnostischen Vergleiche dargestellt werden.

Alle Fragestellungen werden auch im Rahmen der deutschen Strahlenschutzgesetzgebung erörtert.

Folgende Technologievergleiche werden betrachtet:

- diagnostische Strategie mit PET versus diagnostische Strategie ohne PET (einzelne Verfahren, ihre Kombination) oder keine weitere Diagnostik,
- diagnostische Strategie mit PET/CT versus diagnostische Strategie ohne PET/CT (einzelne Verfahren, ihre Kombination) oder keine weitere Diagnostik,
- diagnostische Strategie mit PET/CT versus diagnostische Strategie mit PET.

Es erfolgt keine Eingrenzung der Fragestellungen auf bestimmte Tracer.

Allgemeine Voraussetzungen für Studien zur Nutzenbewertung („Nutzenstudien“)

Unter „patientenrelevantem Nutzen und Schaden“ (im Weiteren kurz als „Nutzen und Schaden“ bezeichnet) werden Veränderungen verstanden, die für den Patienten fassbare Konsequenzen haben, wie z. B. die Auswirkung auf die Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Mit dem Begriff „Nutzen“ werden kausal begründete positive Effekte, mit dem Begriff „Schaden“ kausal begründete negative Effekte einer medizinischen Intervention auf patientenrelevante Endpunkte (siehe Abschnitt 4.1.2.3) bezeichnet. Der Begriff „Nutzenbewertung“ bezeichnet den gesamten Prozess der Evaluation medizinischer Interventionen hinsichtlich ihrer kausal begründeten positiven und negativen Effekte im Vergleich mit einer klar definierten anderen Intervention, einem Placebo oder keiner Intervention [36].

Allgemeine Voraussetzungen für Studien zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte

Falls ausreichend Evidenz zum patientenrelevanten Nutzen und Schaden vorliegt, ist eine Nutzenbewertung allein anhand der Beantwortung dieser Fragestellung möglich. In diesem Fall ist die Nutzenbewertung abgeschlossen. Falls jedoch keine ausreichende Evidenz zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens vorliegt, erfolgt eine Bewertung der diagnostischen und der prognostischen Güte der PET bzw. der PET/CT.

Unter „diagnostischer Güte“ wird eine korrekte Identifikation der epileptogenen Region verstanden, unter „prognostischer Güte“ eine korrekte Vorhersage der patientenrelevanten Endpunkte (z. B. postoperative Anfallsfreiheit).

Indikation für den Einsatz der PET bzw. PET/CT laut Konkretisierung des G-BA

Im Folgenden wird die laut Konkretisierung des G-BA festgelegte Indikation für den Einsatz der PET und PET/CT dargestellt. Im Rahmen des vorliegenden Berichts soll sowohl der patientenrelevante Nutzen (Fragestellung 1) als auch die diagnostische und prognostische Güte (Fragestellung 2) für diese Indikation untersucht werden:

- Lokalisation der epileptogenen Zonen im Rahmen der prächirurgischen Epilepsiediagnostik

3 Projektbearbeitung

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 21.12.2006 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes zur PET und PET/CT bei 14 verschiedenen Krankheitsbildern beauftragt. Der vorliegende Berichtsplan bezieht sich auf den Teilauftrag zur Lokalisation epileptogener Zonen für die chirurgische Behandlung der Epilepsie.

Die endgültigen Konkretisierungsunterlagen wurden dem Institut mit dem Schreiben des G-BA vom 19.06.2008 übersandt. In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans wurden am 13.05.2011 Patientenvertreter der Deutschen Epilepsievereinigung e. V. zur Festlegung patientenrelevanter Zielgrößen konsultiert.

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 12.09.2011 wurde am 21.09.2011 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 19.10.2011 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Im Anschluss an die Anhörung wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 1.0 vom 23.03.2012) publiziert.

Der vorliegende Vorbericht wird zur Anhörung gestellt. Hierzu können schriftlich Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de) bekannt gegeben. Stellungnahmen können von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgegeben werden. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen, die ebenfalls auf der Website des IQWiG in einem entsprechenden Leitfaden dargelegt sind. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und / oder Ergänzungen des Berichts führen. Im Anschluss an diese Anhörung wird der Abschlussbericht erstellt. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf

Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan

- Der Abschnitt 1.7 zu prächirurgischen diagnostischen Verfahren wurde auf Basis von angesprochenen Aspekten innerhalb der Anhörung präzisiert und ergänzt.
- Es wurde ein Abschnitt zur PET und PET/CT ergänzt (Abschnitt 1.8).

- Im Abschnitt 1.9 wurden Empfehlungen zweier Fachgesellschaften hinzugefügt, die in der Anhörung erwähnt wurden.
- Der Abschnitt 4.1.2.3 zu patientenrelevanten Endpunkten wurde bezüglich Managementänderungen spezifiziert.
- Der Abschnitt 4.2 wurde überarbeitet. Bezüglich der Recherche nach Studien zur diagnostischen und prognostischen Güte wurde eine Einschränkung auf die einschlägigen Publikationssprachen Englisch, Deutsch sowie Französisch vorgenommen. Auf Grundlage zahlreicher bereits durchgeführter Nutzenbewertungen von PET und PET/CT (IQWiG-Projekte D06-01 A bis K) wird hierdurch kein relevanter Informationsverlust erwartet. Des Weiteren wurde die Formulierung des Einschlusskriteriums „Zielgrößen“ für Studien zur diagnostischen Güte auf die notwendige Darstellung „geeigneter statistischer Maßzahlen“ verallgemeinert.
- Der Abschnitt 4.5.2 zu den Meta-Analysen wurde aktualisiert bzgl. Prognosestudien, der bivariaten Modellierung und des statistischen Tests auf Unterschiede in der diagnostischen Güte.

Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan

Abgesehen von redaktionellen Änderungen ergaben sich im Vergleich zum Berichtsplan Änderungen beim Vorgehen zur Informationsbeschaffung, die unter 4.6 näher erläutert werden.

4 Methoden

In der Vergangenheit verband man mit dem Denken über die Bewertung von diagnostischen Tests primär die Beschreibung der technischen Merkmale des Tests und die Evaluation seiner diagnostischen Güte, das heißt seiner Fähigkeit, kranke von gesunden Personen zu unterscheiden [37]. Damit verband man die Erwartung, dass sich eine bessere diagnostische Güte automatisch in eine bessere Patientenversorgung umsetzen würde. Seitdem hat sich das Denken über den Stellenwert diagnostischer Tests im therapeutischen Management weiterentwickelt, wobei neben der verbesserten diagnostischen Güte die Konsequenzen, die aus dem diagnostischen Test für den Arzt, den Patienten und die Gesellschaft resultieren, in das Zentrum der Betrachtung rücken [38,39]. Fryback und Thornbury haben dazu in ihrer Publikation „The efficacy of diagnostic imaging“ von 1991 [38] 6 Stufen identifiziert, die von den technischen Auswirkungen („technical efficacy“) als unterste Stufe über die diagnostische Genauigkeit („diagnostic accuracy efficacy“) als 2. Stufe bis hin zu den therapeutischen Auswirkungen („therapeutic efficacy“) als 4. Stufe und den patientenrelevanten Auswirkungen („patient outcome efficacy“) als 5. Stufe reichen. Als oberste Stufe betrachten sie schließlich die gesellschaftlichen Konsequenzen („societal efficacy“) der diagnostischen Technologie (siehe auch Tabelle 7).

Tabelle 7: Klassifikationsschemata für Evaluierungsstudien zu diagnostischen Testverfahren

Köbberling et al. [39]		Fryback & Thornbury [38]	Evidenz- klassifizierung G-BA [40]
Patientenrelevante Zielgrößen	Phase 4: Wirksamkeit	6. Stufe: Auswirkung auf Systemebene 5. Stufe: Auswirkung im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte	Evidenzstufe I
Surrogatzielgröße (Management- änderung)		4. Stufe: Auswirkung im Hinblick auf das therapeutische Denken des Behandelnden 3. Stufe: Auswirkung im Hinblick auf das (differenzial-)diagnostische Denken („Nachtst- wahrscheinlichkeit“)	Evidenzstufe II
Sensitivität (SN), Spezifität (SP), Likelihood Ratio (LR), prädiktive Werte	Phase 3: Diagnostische Genauigkeit bei nicht bekanntem Krankheitsstatus	2. Stufe: Auswirkung im Hinblick auf	Evidenzstufe III
Sensitivität (SN), Spezifität (SP), Likelihood Ratio (LR)	Phase 2: Diagnostische Genauigkeit bei bekanntem Krankheitsstatus	Diskriminationsfähigkeit	
Analytische Sensitivität, Spezifität, Reproduzierbarkeit	Phase 1: Technische Voruntersuchungen	1. Stufe: Technische Auswirkungen	Evidenzstufe IV

Diese erweiterte Betrachtungsweise findet zunehmend ihren Niederschlag in der klinischen Forschung, wo vermehrt die Auswirkungen eines neuen Tests auf die Entscheidungsfindung des Arztes, auf eine verbesserte Behandlung für den Patienten und auf die Konsequenzen für die Gesellschaft empirisch untersucht werden. Die Mehrzahl der westlichen Gesundheitssysteme zieht Überlegungen zu den Konsequenzen und dem Nutzen und Schaden diagnostischer Tests für Arzt, Patient und Gesellschaft in Betracht, wenn sie über den Wert eines diagnostischen Verfahrens nachdenkt. Auch der G-BA hat sich in seiner Verfahrensordnung bei der Bewertung diagnostischer Tests (2. Kapitel, § 11 Abs. 2) dieser Sichtweise angeschlossen [40]. In Tabelle 7 sind verschiedene Klassifikationsschemata für Evaluierungsstudien zu diagnostischen Testverfahren einander gegenübergestellt. Neben der Einteilung von Fryback und Thornbury und der Evidenzklassifizierung des G-BA (Tabelle 8) wurde auch das Phasenschema nach Köbberling et al. [39] mit aufgenommen.

Tabelle 8: Evidenzklassifizierung des G-BA für Unterlagen zu diagnostischen Methoden

Evidenzklasse nach G-BA [40]	Kriterien
I a	Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe I b
I b	Randomisierte kontrollierte Studien
I c	Andere Interventionsstudien
II a	Systematische Übersichtsarbeiten von Studien zur diagnostischen Testgenauigkeit der Evidenzstufe II b
II b	Querschnitt- und Kohortenstudien, aus denen sich alle diagnostischen Kenngrößen zur Testgenauigkeit (Sensitivität und Spezifität, Wahrscheinlichkeitsverhältnisse, positiver und negativer prädiktiver Wert) berechnen lassen
III	Andere Studien, aus denen sich die diagnostischen Kenngrößen zur Testgenauigkeit (Sensitivität und Spezifität, Wahrscheinlichkeitsverhältnisse) berechnen lassen
IV	Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte und Ähnliches; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Berichte von Expertenkomitees und Konsensuskonferenzen

4.1 Ermittlung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT

Um den patientenrelevanten Nutzen und Schaden der bildgebenden diagnostischen Technologien PET bzw. PET/CT für die chirurgische Behandlung von Patienten mit Epilepsie zu bewerten, genügt es nicht festzustellen, inwieweit die PET bzw. die PET/CT den gängigen diagnostischen Methoden hinsichtlich einer korrekten Lokalisation beziehungsweise Detektion epileptogener Zonen überlegen ist. Vielmehr geht es bei einer erweiterten Bewertung darum festzustellen, inwieweit sich eine präzisere Diagnosestellung auf die Behandlung und das weitere Management des Patienten auswirkt und inwieweit in letzter Konsequenz das veränderte Management patientenrelevante Endpunkte wie z. B. Mortalität, Morbidität oder die Lebensqualität beeinflusst.

Diese Fragen lassen sich beispielsweise durch Studien untersuchen, in denen die Patienten z. B. je nach PET-Befund randomisiert entweder der bisherigen, von der PET unabhängigen Standardtherapie oder einer aufgrund des PET-Befundes potenziell adaptierten Therapie zugeteilt werden (sogenannte „Managementstudien“). Aber auch andere Studiendesigns kommen infrage [41]. Wie sich die Behandlungsoptionen, hier insbesondere die Indikationsstellung zu einer Operation, verändern und welche Auswirkungen die unterschiedlichen Strategien schließlich auf patientenrelevante Endpunkte haben, lässt sich am besten durch Studien mit ausreichender Nachbeobachtungszeit beantworten (siehe auch Abschnitt 4.1.2.3).

4.1.1 Einschlusskriterien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT anhand von systematischen Übersichten

Im Folgenden werden die Begriffe Sekundärliteratur, systematische Reviews oder HTA-Berichte unter dem Begriff „systematische Übersichten“ zusammengefasst.

Vorabrecherchen hatten ergeben, dass zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT bei der Lokalisation epileptogener Zonen für die chirurgische Behandlung der Epilepsie vermutlich keine qualitativ ausreichende systematische Übersicht vorlag. Daher sollte der patientenrelevante Nutzen im vorliegenden Bericht nicht auf Basis systematischer Übersichten, sondern anhand von Primärstudien untersucht werden.

4.1.2 Einschlusskriterien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT anhand von Primärstudien

4.1.2.1 Populationen

Studien zu mindestens 10 Patienten mit Epilepsie wurden eingeschlossen, die im Hinblick auf einen epilepsiechirurgischen Eingriff evaluiert wurden.

4.1.2.2 Prüf- und Vergleichsinterventionen

Als Prüfintervention galt eine diagnostische Strategie mit Anwendung einer Vollring-PET bzw. einer Vollring-PET/CT (Indextest I). Als Vergleichsintervention (Indextest II) wurde eine diagnostische Strategie ohne Anwendung der PET bzw. der PET/CT betrachtet. Ein weiterer Vergleich beinhaltete eine diagnostische Strategie mit Anwendung der Vollring-PET/CT als Prüfintervention und eine diagnostische Strategie mit Vollring-PET (ohne CT) als Indextest II. Folgende Vergleiche sollten betrachtet werden:

- diagnostische Strategie mit PET versus diagnostische Strategie ohne PET (einzelne Verfahren, ihre Kombination) oder keine weitere Diagnostik,
- diagnostische Strategie mit PET/CT versus diagnostische Strategie ohne PET/CT (einzelne Verfahren, ihre Kombination) oder keine weitere Diagnostik,
- diagnostische Strategie mit PET/CT versus diagnostische Strategie mit PET.

Verschiedene (randomisierte) Vergleiche nach vorheriger Diagnostik mit der PET bzw. PET/CT (z. B. Randomisierung der diskordanten Ergebnisse der PET und CT) waren ebenfalls möglich [41].

4.1.2.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte verwendet:

- Mortalität
- Morbidität, wie z. B.
 - postoperative Anfallsfreiheit über mindestens 12 Monate
 - unerwünschte neurologische oder neuropsychologische Ereignisse
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Eine Änderung im Patientenmanagement alleine (ohne Verknüpfung zu den oben genannten patientenrelevanten Endpunkten) stellte keine patientenrelevante Zielgröße im Sinne dieses Berichts dar und wurde daher nur ergänzend betrachtet. In Ausnahmefällen kann eine Managementänderung allein Patientenrelevanz entfalten, wenn folgende Bedingungen erfüllt sind:

- Sie wirkt sich unmittelbar auf patientenrelevante Endpunkte aus. Beispiele für solche Managementänderungen können die Vermeidung von unwirksamen chirurgischen Eingriffen und die Vermeidung von unnötiger invasiver Diagnostik sein.
- Mit der Managementänderung dürfen bezüglich der oben genannten patientenrelevanten Endpunkte keine inakzeptablen Verschlechterungen einhergehen.

Für den Einschluss in den Bericht wurde daher gefordert, dass Änderungen im Management gleichzeitig mit den patientenrelevanten Endpunkten Mortalität, Morbidität und Lebensqualität erfasst werden.

Subjektive Endpunkte (zum Beispiel gesundheitsbezogene Lebensqualität) wurden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validierten Messinstrumenten (zum Beispiel SF-36) erfasst wurden.

4.1.2.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention. Es wurden deshalb primär RCTs betrachtet.

Im Fall, dass die auf randomisierten kontrollierten Studien basierende Datenlage nicht hinreichend war, um den patientenrelevanten Nutzen und Schaden der PET bzw. PET/CT mit ausreichender Ergebnissicherheit schätzen zu können (z. B. kleine Fallzahl, wenige Ereignisse [geringe Präzision], hohes Verzerrungspotenzial), sollten gegebenenfalls auch verfügbare eindeutig prospektive, jedoch nicht randomisierte Interventionsstudien mit zeitlich parallelen Kontrollgruppen herangezogen werden (sogenannte Controlled Clinical Trials: CCTs), sofern

das Problem einer möglichen Strukturungleichheit (unfairer Vergleich) der Beobachtungsgruppen adäquat in der Planung und Auswertung der entsprechenden Studien berücksichtigt wurde. Solche Studien können zwar die Aussage von aggregierten Ergebnissen aus qualitativ belastbaren RCTs in der Regel nicht qualitativ ändern, diese aber gegebenenfalls bestärken.

Sollten sich auch in der 2. Kategorie (CCTs) keine ausreichenden Daten finden, so sollten gegebenenfalls auch verfügbare eindeutig prospektive Studien ohne Zuteilung zu den Diagnosegruppen durch die Untersuchungsleiter (Beobachtungsstudien) mit zeitlich parallelen Kontrollgruppen herangezogen werden, sofern das Problem einer möglichen Strukturungleichheit (unfairer Vergleich) der Beobachtungsgruppen adäquat in der Planung und Auswertung der entsprechenden Studien berücksichtigt wurde. Auch diese Studien können die Aussage von aggregierten Ergebnissen aus qualitativ belastbaren RCTs in der Regel nicht qualitativ ändern, diese aber gegebenenfalls bestärken.

Dieses Vorgehen schien für die zugrunde liegende Fragestellung gerechtfertigt, da sich erst sehr langsam der Paradigmenwechsel in der Bewertung diagnostischer Verfahren hin zu vergleichenden Interventionsstudien mit patientenrelevanten Endpunkten vollzieht. Zudem könnten möglicherweise nicht randomisierten kontrollierten Interventionsstudien Informationen entnommen werden, die bei der Ausgestaltung zukünftiger aussagekräftigerer Studien nützlich sein könnten.

4.1.2.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

4.1.2.6 Sonstige Studiencharakteristika

Es erfolgte keine weitere Einschränkung.

4.1.3 Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien („Nutzenstudien“)

In die Nutzenbewertung wurden alle Studien einbezogen, die alle nachfolgenden Einschlusskriterien erfüllten (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Übersicht der Einschlusskriterien für Primärstudien zur Nutzenbewertung der PET bzw. PET/CT

Einschlusskriterien	
E1a	Mindestens 10 Patienten mit Epilepsie, die im Hinblick auf einen epilepsiechirurgischen Eingriff evaluiert wurden (siehe auch Abschnitt 4.1.2.1)
E2a	Vergleich von 2 diagnostischen Strategien ▪ PET versus Strategie ohne PET ▪ PET/CT versus Strategie ohne PET/CT ▪ PET/CT versus PET (siehe auch Abschnitt 4.1.2.2)
E3a	Patientenrelevante Endpunkte wie z. B. Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (siehe auch Abschnitt 4.1.2.3)
E4a	Randomisierte kontrollierte Studien (Bei nicht hinreichend auf randomisierten kontrollierten Studien basierender Datenlage sollten gegebenenfalls prospektive nicht randomisierte kontrollierte Studien [mit und ohne experimentelle Gruppenzuteilung], wie in Abschnitt 4.1.2.4 beschrieben, eingeschlossen werden.)
E5a	Keine Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen
E6a	Vollpublikation verfügbar ^a
a: Als Vollpublikation galt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des CONSORT-Statements [42] oder des TREND-Statements [43] genügte und eine Bewertung der Studie ermöglichte. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials, CT: Computertomographie, PET: Positronenemissionstomographie, TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs	

4.2 Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT

In den orientierenden Vorabrecherchen fanden sich systematische Übersichten, die die diagnostische Güte der PET oder PET/CT beim Krankheitsbild der Epilepsie untersuchten. Mit dem Ziel einer möglichst raschen Ergebniserwartung und Nutzung bereits vorliegender wissenschaftlicher Evidenz auf höchster Evidenzstufe sollte die Bewertung der diagnostischen Güte der PET und PET/CT primär auf Grundlage von systematischen Übersichten erfolgen, sofern sichergestellt war, dass sie bestimmte Mindestanforderungen erfüllten. Sollten sich keine geeigneten systematischen Übersichten finden, so sollten die diagnostische und die prognostische Güte anhand von Primärstudien beurteilt werden. Sollten die identifizierten systematischen Übersichten nicht mehr aktuell sein, so sollte für den Zeitraum, den sie nicht abdeckten, relevante Primärliteratur recherchiert und im Bericht berücksichtigt werden (Ergänzungsrecherche).

Nachfolgend werden zunächst die Kriterien für einen Einschluss von systematischen Übersichten in die geplante Bewertung aufgeführt (Abschnitt 4.2.1). Anschließend erfolgt die Darstellung für einzuschließende Primärstudien („Ergänzungsrecherche“; Abschnitt 4.2.2).

4.2.1 Einschlusskriterien zur Ermittlung der diagnostischen und prognostischen Güte anhand von systematischen Übersichten

4.2.1.1 Populationen

Systematische Übersichten wurden eingeschlossen, denen Primärstudien zugrunde lagen zu mindestens 10 Patienten mit Epilepsie, die im Hinblick auf einen epilepsiechirurgischen Eingriff evaluiert wurden (siehe Abschnitt 4.1.2.1).

4.2.1.2 Prüftechnologien, Vergleichstechnologien („Komparatoren“) und Referenzstandards

Die den systematischen Übersichten zugrunde liegenden Primärstudien mussten die Angaben zur diagnostischen Güte anhand folgender Vergleiche ermittelt haben:

Prüftechnologie („Indextest I“) war die Vollring-PET bzw. PET/CT. Als Vergleichstechnologie („Indextest II“) diente jegliche diagnostische Strategie ohne PET bzw. PET/CT („konventionelle Diagnostik“). Außerdem wurde der Vergleich PET versus PET/CT zugelassen (siehe Abschnitt 4.1.2.2).

Indextest I und Indextest II mussten zu einem Referenzstandard (= dem besten zur Verfügung stehenden Standard) in Beziehung gebracht worden sein, der für eine adäquate Interpretation der Ergebnisse unabhängig vom Index- und Vergleichstest erhoben worden war, da es anderenfalls zu Verzerrungen der Güte- und / oder Variabilitätsschätzer kommen konnte (sogenannter Verifikationsbias oder Inkorporationsbias) [44-46].

Für Patienten, bei denen ein chirurgischer Eingriff durchgeführt wurde, wurde als Referenzstandard (= bester zur Verfügung stehender Standard) die postoperative Anfallsfreiheit im Rahmen der Nachbeobachtung von mindestens einem Jahr nach der Operation herangezogen. Bei postoperativer Anfallsfreiheit ist zu folgern, dass die epileptogene Zone in der Resektion enthalten war [22]. Die Operationsstelle kann somit als korrekt angenommen werden. War die postoperative Anfallsfreiheit nicht erfassbar, da gar keine oder keine vollständige Operation durchgeführt wurde, wurde auch das intrakranielle EEG als Referenzstandard für die Lokalisation der epileptogenen Zone akzeptiert.

Beide Referenzstandards stellen die besten zur Verfügung stehenden Optionen dar, gehen jedoch mit dem Potenzial systematischer Verzerrungen bei der Schätzung von Güteparametern einher. Die postoperative Anfallsfreiheit ist abhängig von Qualität, Umfang und Möglichkeit des chirurgischen Eingriffs und der postoperativen medikamentösen Behandlung (Behandlungsparadox [46]). Darüber hinaus werden zur Steuerung des chirurgischen Eingriffs die Ergebnisse von präoperativen diagnostischen Verfahren, darunter

gegebenenfalls die des untersuchten Indextests, verwendet. Das Ergebnis des chirurgischen Eingriffs – die postoperative Anfallsfreiheit – kann somit nur so gut sein wie das Ergebnis aller vorangegangenen operationssteuernden Diagnostik. Das intrakranielle EEG wird aus ethischen Gründen nur bei Patienten eingesetzt, bei denen die nichtinvasive Evaluation diffizil war oder zu diskordanten Ergebnissen geführt hat. Es wird somit in Abhängigkeit von den Ergebnissen vorangegangener diagnostischer Prozeduren (z. B. EEG, MRT und gegebenenfalls PET) durchgeführt. Allein das Erfordernis eines intrakraniellen EEG ist mit einer größeren Wahrscheinlichkeit für eine schlechte Prognose assoziiert ([47,48] zitiert nach [30]).

4.2.1.3 Zielgrößen

Es wurden systematische Übersichten eingeschlossen, deren Ergebnisse auf Primärstudien beruhten, die relevante Angaben zu folgenden Zielgrößen enthielten:

- Beschreibung der diagnostischen Güte anhand geeigneter statistischer Maßzahlen. Dabei mussten patientenbezogene Daten zu Indextests und Referenzstandards eindeutig ableitbar sein.
- Prognostische Aussagen (Wahrscheinlichkeit) hinsichtlich zukünftiger klinischer Ereignisse (z. B. postoperative Anfallsfreiheit, gesundheitsbezogene Lebensqualität) anhand geeigneter statistischer Maßzahlen. Es sollten dazu adäquate Maßnahmen zur Berücksichtigung von Störgrößen durchgeführt worden sein.

4.2.1.4 Den systematischen Übersichten zugrunde liegende Studientypen

Berücksichtigt werden sollten Ergebnisse systematischer Übersichten, die auf Daten beruhten, die anhand folgender Primärstudientypen erhoben worden waren:

- Diagnostische Güte
Querschnittstudien, gegebenenfalls mit klinischer Nachbeobachtung, durchgeführt in der Anwendungssituation (gemäß Phase 3 nach Köbberling et al. [39]).
- Prognostische Güte
Prospektive Kohortenstudien: Um die prognostische Güte der PET möglichst unverzerrt bestimmen zu können, sollte eine Gruppe von Patienten, die zu einem bestimmten Zeitpunkt rekrutiert und mit der PET untersucht wurde, im zeitlichen Verlauf untersucht werden (Longitudinalstudie). Dabei waren zum einen ein konsekutiver Einschluss der Patienten und die Dokumentation aller fehlenden Werte notwendig. Zum anderen musste die betreffende untersuchte Kohorte vollständig (unabhängig vom PET-Ergebnis und der Durchführung einer Operation) nachbeobachtet worden sein. Historische oder indirekte Vergleiche liefern keine verlässlichen Daten. Im Idealfall sollte die Behandlung der Patienten ohne das Wissen um die Ergebnisse der PET erfolgen (Verblindung).

Für die Interpretation der postoperativen Anfallsfreiheit war ein Follow-up von mindestens 12 Monaten entscheidend. Systematische Übersichten, die sowohl prospektive als auch

retrospektive Studien enthielten, sollten nur dann berücksichtigt werden, wenn eine separate Auswertung der in ihnen enthaltenen prospektiven Studien möglich war.

- **Diskordanzstudien und VOPT-Design**

Im Fall, dass die Datenlage aus Studien, welche die diagnostischen Vorgehensweisen mit dem Referenzstandard direkt verglichen, unzureichend war, konnten systematische Übersichten der oben genannten Studientypen herangezogen werden, die lediglich die diskordanten Befunde zwischen den alternativen diagnostischen Vorgehensweisen untersuchen. Diskordanzstudien mussten so konzipiert sein, dass alle diskordanten Befunde analog zu den Studien zur diagnostischen und prognostischen Güte mit dem gleichen validen Referenzstandard untersucht wurden (siehe Abschnitt 4.2.1.2). Eine Abwandlung der Diskordanzstudien stellt das VOPT-Design (Verification of Only Positive Testers) dar, in welchem alle Ergebnisse, die in mindestens einem der beiden Indextests einen potenziell operablen Fokus identifiziert haben, mit dem Referenzstandard untersucht werden [49].

4.2.1.5 Sonstige Charakteristika der systematischen Übersichten

Neben diesen genannten Charakteristika mussten die systematischen Übersichten folgende Kriterien erfüllen:

- Es musste sich um Übersichten handeln, die auf systematische, reproduzierbare und transparente Weise Ergebnisse von Primärstudien zusammenfassend dargestellt und bewertet hatten. Daher mussten die Publikationen auf dem Qualitätsindex von Oxman und Guyatt mindestens 5 von 7 möglichen Punkten erreichen [50-52].
- Die jeweilige Forschungsfrage musste im Format einer sogenannten PICO-Frage formuliert sein, die Population, Indextest I, gegebenenfalls Indextest II, Referenzstandard und Endpunkte explizit benannte, oder die PICO-Fragestellung musste sich der Publikation eindeutig entnehmen lassen.
- Ein möglicherweise in den Primärstudien zu konstatierender Verifikations- bzw. Inkorporationsbias (vergleiche Abschnitt 4.2.1.2) sollte adressiert worden sein.
- Die Ergebnisse der Qualitätsbewertung, die Kerninformationen über die Population und die Ergebnisse einer jeden Studie sollten transparent und vergleichbar abgebildet worden sein und die Daten sollten eindeutig mit den zugehörigen Studien verknüpft werden können.

Des Weiteren wurden zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte nur Publikationen in den folgenden Sprachen eingeschlossen: Englisch, Deutsch, Französisch.

4.2.1.6 Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien (systematische Übersichten zur diagnostischen und prognostischen Güte)

Es wurden alle systematischen Übersichten einbezogen, die alle nachfolgenden Einschlusskriterien erfüllten (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Übersicht der Einschlusskriterien für systematische Übersichten zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT

Einschlusskriterien zur Evaluierung der diagnostischen und prognostischen Güte anhand von systematischen Übersichten	
E1b	Systematische Übersichten, denen Primärstudien zugrunde lagen zu mindestens 10 Patienten mit Epilepsie, die im Hinblick auf einen epilepsiechirurgischen Eingriff evaluiert wurden (siehe auch Abschnitt 4.1.2.1)
E2b	Prüftechnologie (Vollring-PET bzw. PET/CT), Vergleichstechnologie und Referenzstandards, Evaluierung wie in Abschnitt 4.2.1.2 beschrieben
E3b	Geeignete statistische Maßzahlen (patientenbezogene Daten zu Indextests und Referenzstandards mussten eindeutig ableitbar sein, siehe auch Abschnitt 4.2.1.3)
E4b	Systematische Übersichten aus Querschnitt- oder prospektiven Kohortenstudien wie in den Abschnitten 4.2.1.4 und 4.2.1.5 beschrieben
E5b	Keine Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen
E6b	Vollpublikation verfügbar ^a
a: Als Vollpublikation galt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des PRISMA-Statements [53] oder des MOOSE-Statements [54] genüge und eine Bewertung der Studie ermöglichte. CT: Computertomographie, MOOSE: Meta-analysis of observational studies in epidemiology, PET: Positronenemissionstomographie, PRISMA: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses	

4.2.2 Einschlusskriterien zur Ermittlung der diagnostischen und prognostischen Güte anhand von Primärstudien („Ergänzungsrecherche“)

Im Rahmen einer Ergänzungsrecherche wurde in Ergänzung der systematischen Übersichten Primärliteratur identifiziert und anhand folgender Kriterien eingeschlossen:

4.2.2.1 Populationen

Studien zu mindestens 10 Patienten mit Epilepsie wurden eingeschlossen, die im Hinblick auf einen epilepsiechirurgischen Eingriff evaluiert wurden (siehe Abschnitt 4.1.2.1).

4.2.2.2 Prüftechnologien (Indextest I), Vergleichstechnologien (Indextest II) und Referenzstandards

Prüftechnologie war die Vollring-PET bzw. PET/CT. Vergleichstechnologie, Referenzstandards und Evaluierung entsprechen den in Abschnitt 4.2.1.2 beschriebenen Angaben.

4.2.2.3 Zielgrößen

Für die Zielgrößen der Primärstudien aus der Ergänzungsrecherche galten dieselben Einschlusskriterien wie für die Zielgrößen der Primärstudien in den systematischen Übersichten (siehe Abschnitt 4.2.1.3).

4.2.2.4 Studientypen

Für die Primärstudien der Ergänzungsrecherche galten dieselben Einschlusskriterien hinsichtlich der Studientypen wie für die in den systematischen Übersichten enthaltenen Primärstudien (siehe Abschnitt 4.2.1.4).

4.2.2.5 Sonstige Studiencharakteristika

Des Weiteren wurden zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte nur Publikationen in den folgenden Sprachen eingeschlossen: Englisch, Deutsch, Französisch.

4.2.2.6 Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien („Ergänzungsrecherche“ nach Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte)

Tabelle 11: Übersicht der Einschlusskriterien für die Primärliteratur zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT (Ergänzungsrecherche)

Einschlusskriterien für Primärstudien zur Evaluierung der diagnostischen und prognostischen Güte	
E1c	Mindestens 10 Patienten mit Epilepsie, die im Hinblick auf einen epilepsiechirurgischen Eingriff evaluiert wurden (siehe auch Abschnitt 4.1.2.1)
E2c	Prüftechnologie (Vollring-PET bzw. PET/CT), Vergleichstechnologie und Referenzstandards, Evaluierung wie in Abschnitt 4.2.1.2 beschrieben
E3c	Geeignete statistische Maßzahlen (patientenbezogene Daten zu Indextests und Referenzstandards mussten eindeutig ableitbar sein, siehe auch Abschnitt 4.2.1.3)
E4c	Querschnitt- oder prospektive Kohortenstudien wie in Abschnitt 4.2.1.4 und 4.2.2.5 beschrieben
E5c	Keine Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen
E6c	Vollpublikation verfügbar ^a
E7c	Publikationszeitraum durch Literatursuche der eingeschlossenen systematischen Übersichten nicht abgedeckt
a: Als Vollpublikation galt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des STARD-Statements [55] oder des STROBE-Statements [56] genüge und eine Bewertung der Studie ermöglichte. CT: Computertomographie, PET: Positronenemissionstomographie, STARD: Standards for the reporting of diagnostic accuracy studies, STROBE: Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology	

4.2.3 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für das Einschlusskriterium E1 (Population) reichte es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten dieses Kriterium erfüllt war. Lagen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wurde auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1 bei weniger als 80 % erfüllt war, wurden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorlagen.

Ebenfalls eingeschlossen wurden Studien, die zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E2 erfüllten (Prüf- und Vergleichsintervention bzw. Indextests und Referenzstandards).

4.3 Informationsbeschaffung

4.3.1 Bibliografische Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche nach relevanten Publikationen wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials),
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments).

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die Suche fand am 26.09.2011 statt.

4.3.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien und systematischen Übersichten

Mit dem Ziel, weitere veröffentlichte und unveröffentlichte Studien und systematische Übersichten zu ermitteln, wurden weitere Quellen berücksichtigt. Die Rechercheergebnisse wurden anschließend auf weitere relevante Studien und Studienunterlagen untersucht (siehe Abschnitt 4.3.3 „Selektion relevanter Studien“).

Das Vorgehen bei Autorenanfragen und der Umgang mit Informationen aus der Anhörung werden in den Abschnitten 4.3.4 und 4.3.5 beschrieben.

4.3.2.1 Suche in potenziell relevanten systematischen Übersichten

Potenziell relevante systematische Übersichten wurden hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen bzw. Studien gesichtet.

4.3.2.2 Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister wurden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov [online]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal [online]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch>

Die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern fand am 27.09.2011 statt.

4.3.2.3 Suche in durch den G-BA übermittelten Unterlagen

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens, das zu Beginn der Auftragsbearbeitung durch den G-BA durchgeführt wurde, wurden zu 14 PET-Projekten 290 Publikationen benannt. Alle diese Publikationen wurden hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen bzw. Studien gesichtet.

4.3.3 Selektion relevanter Studien und systematischer Übersichten

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Zitate wurden in einem ersten Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 9, Tabelle 10 und Tabelle 11) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Publikationen wurden in einem zweiten Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgten durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

Die Fragestellung 1 sollte, wie in Abschnitt 4.1 beschrieben, auf Basis der Primärliteratur bearbeitet werden.

Die Fragestellung 2 zur diagnostischen und prognostischen Güte sollte primär auf Basis von systematischen Übersichten beantwortet werden. Zunächst wurden daher gezielt systematische Übersichten gesucht und die gefundenen Arbeiten mit dem Qualitätsindex von Oxman und Guyatt bewertet (vergleiche Abschnitt 4.2.1.5). Anschließend sollte für den Zeitraum, der durch den Recherchezeitraum der systematischen Übersichten nicht abgedeckt war, eine zusätzliche Recherche nach Primärliteratur durchgeführt werden (Ergänzungsrecherche; vergleiche Abschnitt 4.2.2). Sollten nicht ausreichend belastbare Daten aus systematischen Übersichten vorliegen, so sollte sie ausschließlich auf Basis der Primärliteratur beantwortet werden.

Selektion relevanter Studien aus sonstigen Quellen

Informationen aus den folgenden Suchquellen wurden von 2 Reviewern unabhängig voneinander auf ihre Relevanz bewertet:

- öffentlich zugängliche Studienregister
- durch den G-BA übermittelten Unterlagen

Im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan eingereichte Informationen wurden von einem Reviewer auf Studien gesichtet und auf ihre Relevanz bewertet; ein zweiter Reviewer überprüfte den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen.

Die im oben beschriebenen Selektionsprozess identifizierten relevanten systematischen Übersichten wurden nach weiteren potenziell relevanten Studien durchsucht, deren Relevanz von 2 Reviewern unabhängig voneinander geprüft wurde.

Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftraten, wurden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

4.3.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien

Es war geplant, Anfragen an die Autoren der Publikationen zu stellen, falls Informationen, die einen relevanten Einfluss auf die Bewertung erwarten ließen, den vorliegenden Studiendokumenten nicht oder nur ungenau zu entnehmen waren.

4.3.5 Nutzung von Informationen aus der Anhörung

Im Anschluss an die Veröffentlichung des vorläufigen Berichtsplans erfolgte eine Anhörung, die sich unter anderem auch auf in die Nutzenbewertung einzubeziehende Informationen beziehen konnte. Relevante Informationen aus dieser Anhörung konnten in die Nutzenbewertung einfließen.

4.4 Informationsbewertung

Die Dokumentation und Bewertung der Studiencharakteristika und -ergebnisse der relevanten Publikationen erfolgte anhand von standardisierten Datenextraktionsbögen und sollte innerhalb des Berichts in Evidenztabelle dargestellt werden. Ein Reviewer führte die Datenextraktion unter Verwendung des Extraktionsbogens durch. Ein zweiter Reviewer überprüfte die Extraktion. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern, gegebenenfalls unter Hinzuziehung einer 3. Person, aufgelöst.

4.4.1 Bewertung von Studien zum patientenrelevanten Nutzen und Schaden

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten, mit validierten Messinstrumenten erhobenen Ergebnisse sollten hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft werden.

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse sollte für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollten insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet werden:

A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers (bei randomisierten Studien)

- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Das Verzerrungspotenzial sollte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts sollte zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Bei einer Einstufung als „hoch“ sollte das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden. Ansonsten sollten die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ sollte nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung führen. Die Klassifizierung diene vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

4.4.2 Bewertung von systematischen Übersichten zur diagnostischen und prognostischen Güte

Es sollte eine Übersicht der in den systematischen Übersichten jeweils eingeschlossenen Studien mit den wesentlichen Studiencharakteristika in tabellarischer Form erstellt werden. Die Ergebnisse der zugrunde liegenden Primärstudien sollten dabei nach den Technologien Indextest I, gegebenenfalls Indextest II, und Referenzstandard und den Studientypen aufgeteilt werden.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials einer systematischen Übersicht erfolgte anhand der Kriterien von Oxman und Guyatt [51,52]. Diese Kriterien wurden um die Angabe von Interessenkonflikten ergänzt (vergleiche Anhang E.1 und Anhang E.2). Die Bewertung erfolgte immer für die gesamte systematische Übersicht und ist daher für mehrere Fragestellungen bzw. Indikationen einer Übersicht immer gleich.

4.4.3 Bewertung von Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte

Die Studien sollten zunächst nach Technologievergleichen und Studientypen aufgeteilt und separat dargestellt werden. Die Angaben zu Studienpopulationen, verglichenen Technologien,

methodischen Aspekten und Ergebnissen einzelner Studien sollten tabellarisch dargestellt werden.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Primärstudien zur diagnostischen Güte sollte mithilfe des QUADAS-2-Instruments durchgeführt werden [57] (vergleiche Anhang E.3).

Für die Bewertung des Verzerrungspotenzials von prognostischen Studien sollte ein Instrument eingesetzt werden, das auf Grundlage der Arbeiten von Hayden et al. [58] und Altman et al. [59] entwickelt wurde [60] (vergleiche Anhang E.4 und E.5).

Das Verzerrungspotenzial der Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte sollte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ sollte nicht zum Ausschluss aus der Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte führen. Die Klassifizierung sollte vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse dienen und hätte die Sicherheit der Aussage beeinflusst.

4.5 Informationssynthese und -analyse

Die Informationen sollten einer Informationssynthese und -analyse unterzogen werden. Wenn möglich sollten über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Werkzeuge (Meta-Analyse, Sensitivitäts- und Subgruppenanalyse) eingesetzt werden. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen sollte darüber hinaus in jedem Fall erfolgen. Die Ergebnisse der systematischen Übersichten sollten entsprechend den Darstellungen in den Publikationen berichtet werden. Auch hier sollte eine Darstellung der Ergebnisse jeder darin enthaltenen Primärstudie erfolgen. Zusammenfassende Ergebnisse der systematischen Übersichten sollten ebenfalls berichtet werden.

Im Falle der Betrachtung patientenrelevanter Endpunkte, die mithilfe von (komplexen) Skalen operationalisiert wurden, war es in besonderer Weise notwendig, neben der statistischen Signifikanz der Effekte die Relevanz der beobachteten Wirkungen der untersuchten Interventionen zu bewerten, da die Komplexität der Skalen häufig eine sinnvolle Interpretation geringfügiger Unterschiede erschwert. Im Falle einer Relevanzbewertung sollte diese auf Basis von Mittelwertdifferenzen und Responderanalysen vorgenommen werden. Welches dieser Verfahren gewählt werden sollte, hing insbesondere von der Verfügbarkeit der Daten aus den Primärstudien ab.

Um skalen- und indikationsspezifischen Besonderheiten gerecht zu werden, sollte die Relevanzbewertung primär auf Basis validierter (bzw. etablierter) Relevanzkriterien für die jeweilige Skala durchgeführt werden. Für die Betrachtung von Mittelwertdifferenzen ist dies z. B. eine validierte bzw. etablierte Irrelevanzschwelle für den Gruppenunterschied: Liegt das zum beobachteten Effekt korrespondierende Konfidenzintervall vollständig oberhalb dieser Irrelevanzschwelle, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher

irrelevanten Bereich liegt. Bei der Betrachtung von Responderanalysen ist es erforderlich, dass bei diesen Analysen ein validiertes bzw. etabliertes Responsekriterium angewendet wurde (im Sinne einer individuellen Minimal Important Difference [MID]). Liegt bei einer solchen Auswertung ein statistisch signifikanter Unterschied der Anteile an Respondern zwischen den Gruppen vor, wird dies als relevanter Effekt angesehen, da die Responserdefinition bereits eine Schwelle der Irrelevanz (nämlich die MID) beinhaltet.

Im Falle, dass skalenspezifisch validierte bzw. etablierte Relevanzkriterien nicht vorlagen, sollte auf ein allgemeines statistisches Maß zur Relevanzbewertung zurückgegriffen werden. In diesem Fall sollten standardisierte Mittelwertdifferenzen (SMD in Form von Hedges' g) betrachtet werden. Als Irrelevanzschwelle sollte dann 0,2 verwendet werden: Liegt das zum beobachteten Effekt korrespondierende Konfidenzintervall vollständig oberhalb dieser Irrelevanzschwelle, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der beobachtete Effekt hinreichend sicher mindestens als „klein“ angesehen werden kann [61,62].

4.5.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten Endpunkten sollten im Bericht vergleichend beschrieben werden. Weiterhin sollte eine Abschätzung der Heterogenität der Ergebnisse innerhalb der jeweiligen Fragestellung erfolgen.

In bestimmten Fällen sollten einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt bzw. nicht in die Nutzenbewertung oder Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte einbezogen werden. Dies sollte insbesondere zutreffen, wenn viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten waren. Ergebnisse sollten in der Regel nicht in die Bewertung einfließen, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basierten, das heißt, wenn der Anteil der Patienten ohne jegliche Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) größer als 30 % war. In der Literatur werden zum Teil bereits Nichtberücksichtigungsanteile größer als 20 % als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [63].

Ausnahmen von dieser Regel sollten zum Beispiel dann gemacht werden, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [64].

Die Ergebnisse sollten auch dann nicht in die Nutzenbewertung oder Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte einbezogen werden, wenn der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war.

4.5.1.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse von (Primär-)Studien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens

Im Bericht sollten die Studien anhand des Designs (Studiendesign, Studiendauer, Zahl der randomisierten / zugeteilten Patienten, Zuteilungsmechanismus, Ort und Zeitraum der

Studiendurchführung, relevante Zielkriterien) beschrieben werden. Darüber hinaus sollten die in der jeweiligen Studie verglichenen diagnostischen Strategien (z. B. eingesetzte Technologien, eventuelle Effekte der Vorselektion der Patienten) dargestellt werden. Die Studienpopulationen sollten weiterhin durch demografische Daten (Alter, Geschlecht), durch Charakteristika der betrachteten Krankheitsentität und durch prognostische Angaben beschrieben werden. Zusätzlich sollte die Zahl der Studienabbrecher dargestellt werden.

Die Ergebnisse der jeweiligen Behandlungsgruppen zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten sollten im Bericht vergleichend beschrieben werden. Dazu sollten zunächst die in den Studien berichteten jeweiligen Endpunkte den im Berichtsplan definierten patientenrelevanten Endpunkten (siehe Abschnitt 4.1.2.3) zugeordnet werden. Endpunkte aus Studien, die keiner vordefinierten Zielgröße gemäß Abschnitt 4.1.2.3 zugeordnet werden konnten, sollten als nicht patientenrelevant angesehen werden und daher in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.

4.5.1.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse von systematischen Übersichten zur diagnostischen und prognostischen Güte

Bei der Beurteilung der diagnostischen und prognostischen Güte sollten zunächst die zu der Fragestellung vorhandenen Ergebnisse der systematischen Übersichten abgebildet werden. Die Ergebnisse aus den zugrunde liegenden Primärstudien sollten dabei – soweit notwendig und möglich – zunächst nach den Fragestellungen und Ordnungskriterien „Indextest I“ (z. B. PET), „Indextest II“ (z. B. PET/CT) und „Referenzstandard“ klassifiziert und qualitativ zusammengefasst werden. Zudem sollte eine Abschätzung der Heterogenität der Ergebnisse innerhalb dieser Klassen erfolgen. Beim Vorliegen inkonsistenter Ergebnisse zu einer Fragestellung sollten mögliche Erklärungen für die beobachtete Heterogenität (z. B. Unterschiede bei der Berücksichtigung eines möglichen Verifikations- oder Inkorporationsbias) beschrieben werden [65].

Sollten durch eine Ergänzungsrecherche für den Zeitraum nach Abschluss des Recherchezeitraums der eingeschlossenen systematischen Übersichten noch weitere relevante Primärstudien identifiziert werden, so sollten diese separat und analog zu den (Primär-)Studien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens präsentiert werden (siehe Abschnitt 4.5.1.3).

4.5.1.3 Gegenüberstellung der Ergebnisse von Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte („Ergänzungsrecherche“)

Im Bericht sollten die Studien anhand der zugrunde liegenden Methodik (Studiendesign, Studiendauer, Ort und Zeitraum der Studiendurchführung, relevante Endpunkte) beschrieben werden. Die Studienpopulationen sollten weiterhin durch demografische Daten (Alter, Geschlecht), durch Charakteristika der betrachteten Krankheitsentität und durch prognostische Angaben beschrieben werden. Zusätzlich sollte die Zahl der Studienabbrecher dargestellt werden.

Bei der Beurteilung der diagnostischen und prognostischen Güte sollten die zu der Fragestellung vorhandenen Ergebnisse der Primärstudien abgebildet werden. Die Ergebnisse sollten dabei – soweit notwendig und möglich – zunächst nach den Fragestellungen und Ordnungskriterien „Indextest I“, „Indextest II“ und „Referenzstandard“ klassifiziert und qualitativ zusammengefasst werden. Bei prognostischen Primärstudien sollten – soweit untersucht – multifaktorielle Analysen und der Einfluss von möglichen Confoundern auf die prognostische Güte präsentiert werden.

4.5.1.4 Gegenüberstellung der Ergebnisse aus systematischen Übersichten und der Ergänzungsrecherche („Robustheitsprüfung“)

Sollten sich sowohl relevante systematische Übersichten als auch relevante Primärstudien in der Ergänzungsrecherche finden, so sollte geprüft werden, ob die (quantitativ zusammengefassten) Ergebnisse der aktuelleren Primärstudien die Ergebnisse der systematischen Übersichten infrage stellten („Robustheitsprüfung“). Nur wenn dies zu erwarten war, sollten zusammenfassende Analysen über alle Studien – sowohl jene, die in den systematischen Übersichten vorhanden waren, als auch jene aus der Ergänzungsrecherche – in Erwägung gezogen werden.

4.5.2 Meta-Analyse

Im Falle, dass die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren, sollten die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst werden. Für die statistische Auswertung vergleichender Studien sollten primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollten in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten erfolgen [66]. In begründeten Ausnahmefällen sollten Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorlagen, sollten diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Studien zum patientenrelevanten Nutzen

Für stetige Variablen sollte die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollten Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratios und beim Vergleich von Überlebenszeiten anhand des Hazard Ratio durchgeführt werden. Bei kategorialen Variablen sollte ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und von den verfügbaren Daten verwendet werden [67].

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollten mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend sollte die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität erfolgen [68]. In den Fällen, in denen die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam war ($p \geq 0,2$ für Heterogenitätstest), sollte der gemein-

same (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollten die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem sollte untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.5.3) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.5.4).

Prognosestudien

Die Meta-Analysen prognostischer Studien entsprechen dem Vorgehen bei der Bewertung des patientenrelevanten Nutzens.

Diagnosestudien

Die Schätzer der diagnostischen Güte und der zugehörigen Konfidenzintervalle aus den Studien sollten ebenfalls mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Außerdem sollte, sofern die dafür nötigen Anforderungen als erfüllt gelten konnten, für die Testgütekriterien eine Meta-Analyse anhand der Sensitivität und Spezifität in einer bivariaten Analyse durchgeführt werden [69]. Die Schätzung der Modellparameter sollte über ein generalisiertes lineares gemischtes Modell erfolgen [70,71]. In begründeten Ausnahmefällen sollten auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen.

Zusätzlich sollten bei diagnostischen Studien die beobachteten Paare aus Sensitivität und Spezifität zweidimensional grafisch dargestellt werden. Studien, in denen Technologien wie PET und SPECT direkt verglichen wurden, sollten gekennzeichnet werden. Des Weiteren sollten die aus der bivariaten Meta-Analyse gewonnenen Schätzer für die Erwartungswerte als gepoolte Paare der Sensitivität und der Spezifität mit den dazugehörigen 95 %-Konfidenzregionen und gegebenenfalls die HSROC-Kurven (Hierarchical-summary-receiver-operating-characteristic-Kurven) grafisch dargestellt werden. Diese Darstellungen können Tendenzen zu einer besseren Testgüte in den vorliegenden Studien aufzeigen. Auf einen Unterschied in der diagnostischen Güte zwischen 2 Technologien sollte mit Hotelling's T²-Statistik für 2 Stichproben getestet werden. Die Richtung des Unterschieds sollte gegebenenfalls grafisch bestimmt werden.

Das Vorliegen von Heterogenität sollte anhand von Sensitivitätsanalysen und Subgruppenanalysen untersucht werden.

4.5.3 Sensitivitätsanalyse

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse waren Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Die methodischen Faktoren bildeten sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ sollte für Sensitivitätsanalysen verwendet werden. Dies betraf sowohl Primärstudien zum patientenrelevanten Nutzen und Schaden als auch jene zur diagnostischen

und prognostischen Güte. Bei Einschluss von mehreren systematischen Übersichten sollte wenn möglich eine Sensitivitätsanalyse anhand der Beurteilung mit dem Index von Oxman und Guyatt [51,52] durchgeführt werden (Stufe 5 versus 6 versus 7; alle < 5 wurden ausgeschlossen).

Der Algorithmus zum Schätzen der Parameter im bivariaten Modell zur diagnostischen Güte kann gegebenenfalls keinen Schätzer liefern oder zu unrealistischen Schätzern führen, das heißt zu Schätzern mit zu großen Standardfehlern und entsprechenden Konfidenzintervallen. Die Gründe hierfür können beispielsweise darin bestehen, dass zu wenige Studien vorliegen, als dass die Parameter geschätzt werden könnten. Aber auch einzelne Studien mit extremen Werten können die Ursache sein. Um diese Studien zu identifizieren, sollten Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufteffekt kann z. B. dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen Nutzen attestiert wird.

4.5.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollten hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies konnten direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.5.3 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen bestand hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte war die auf einem Homogenitäts- bzw. Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren sollten Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalteten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen werden. Außerdem sollten eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren erfolgen. Es war vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht
- Alter
- Feldstärke der MRT (Tesla)
- Temporallappenepilepsie (TLE) versus Extra-TLE
- Anzahl an Läsionen im MRT

Im Falle, dass den verfügbaren Informationen entnommen werden konnte, dass weitere mögliche Effektmodifikatoren berücksichtigt werden müssten, konnten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren sollte gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Beispielsweise hätte gegebenenfalls der Beleg eines Zusatznutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patienten eingeschränkt werden können.

4.6 Änderungen der Methodik

Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden zusätzlich zur vorab geplanten Vorgehensweise Anfragen an Autoren einiger Publikationen gestellt, um Informationen zu erhalten, die den vorliegenden Studiendokumenten nicht oder nur ungenau zu entnehmen waren.

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

5.1.1 Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach Primärstudien und systematischen Übersichten in den bibliografischen Datenbanken und des Literaturscreenings gemäß den Kriterien zum Studieneinschluss.

Nach Ausschluss von 1195 Duplikaten ergab sich eine Gesamtzahl von 2690 zu screenenden Treffern.

2386 Treffer wurden von beiden Reviewern nach Konsentierung zunächst diskrepanter Einschätzungen übereinstimmend im Rahmen des Titel- und Abstractscreenings als nicht relevant ausgeschlossen. Aus der bibliografischen Literaturrecherche verblieben damit 304 potenziell relevante Treffer, die im Volltext gesichtet wurden – bei 23 handelte es sich um potenziell relevante systematische Übersichten, bei 281 um potenziell relevante Primärstudien. Von den potenziell relevanten systematischen Übersichten wurden 22 aufgrund fehlender Relevanz sicher ausgeschlossen, von den potenziell relevanten Primärstudien waren dies 266. Die Zitate der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes im Anhang (Anhang B zu potenziell relevanten systematischen Übersichten, Anhang C zu potenziell relevanten Primärstudien).

Zur Fragestellung des Nutzens (Fragestellung 1) konnte keine vergleichende Primärstudie identifiziert werden.

Zur Fragestellung der diagnostischen und prognostischen Güte (Fragestellung 2) erfüllte eine systematische Übersicht [72] die in dem für diesen Bericht erstellten Berichtsplan definierten Kriterien zum Studieneinschluss. Von den gesichteten potenziell relevanten Primärstudien genügten 15 Publikationen zu 13 Studien nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer den in dem für diesen Bericht erstellten Berichtsplan definierten Kriterien zum Studieneinschluss.

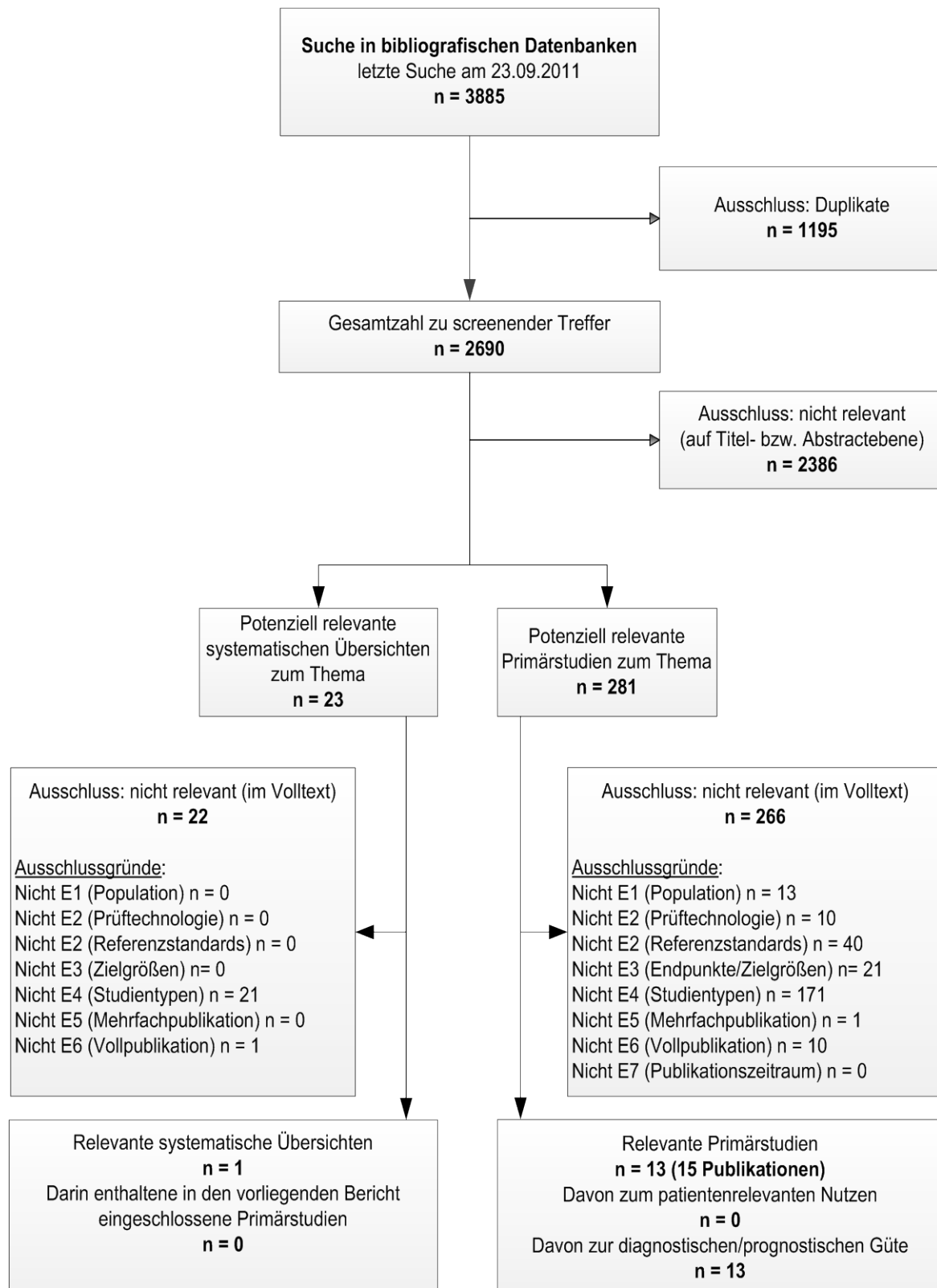


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings

5.1.2 Weitere publizierte und nicht publizierte Studien

5.1.2.1 Systematische Übersichten

Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche wurde eine relevante systematische Übersicht identifiziert, die in den Bericht eingeschlossen wurde [72]. Darüber hinaus wurde im Verlauf des Berichts eine weitere Arbeit publiziert, die ebenfalls die Einschlusskriterien des Berichtsplans erfüllte [73]. Die Sichtung beider Übersichten ergab keine weiteren relevanten Publikationen bzw. Studien, die nicht bereits über andere Rechenschritte identifiziert worden waren.

5.1.2.2 Studienregister

Durch die Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien zur Ermittlung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT in den in Abschnitt 4.3.2.2 genannten öffentlich zugänglichen Studienregistern wurden keine relevanten Studien identifiziert.

5.1.2.3 Unterlagen des G-BA

Insgesamt wurden zu 14 PET-Projekten 290 Referenzen vom G-BA mit Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleitet. Von diesen befassten sich 24 mit dem Krankheitsbild der Epilepsie. Diese wurden auf Duplikate zur bibliografischen Literaturrecherche und im Rahmen des Titel- und Abstractscreenings auf auszuschließende Dokumente überprüft. Nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer verblieben damit 16 im Volltext zu sichtende Dokumente.

Alle 16 Dokumente wurden von beiden Reviewern im Rahmen der Volltextsichtung nach Konsentierung zunächst diskrepanter Einschätzungen als nicht relevant ausgeschlossen. Die Zitate der ausgeschlossenen Dokumente finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang D.

Bei keinem Dokument handelte es sich um eine relevante systematische Übersicht.

Kein Dokument erfüllte nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer die in dem für diesen Bericht erstellten Berichtsplan definierten Kriterien für den Studieneinschluss.

5.1.3 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurden für 8 Studien Autorenanfragen versendet. Eine Übersicht zu den Autorenanfragen befindet sich in Anhang F.

5.1.4 Informationen aus der Anhörung

In den Stellungnahmen zum vorläufigen Berichtsplan wurde eine aus Sicht der Stellungnehmenden für die Nutzenbewertung relevante Studie genannt [74]. Aufgrund ihres

retrospektiven Studiendesigns entsprach sie jedoch nicht den Einschlusskriterien des für diesen Bericht erstellten Berichtsplans und wurde nicht in den Studienpool aufgenommen.

5.1.5 Zusätzlich identifizierte relevante Studien

Wie bereits in Abschnitt 5.1.2.1 erwähnt, wurde im Projektverlauf eine relevante systematische Übersicht identifiziert, die über andere Rechenschritte nicht gefunden wurde [73].

5.1.6 Resultierender Studienpool

Die nachfolgende Abbildung 2 fasst die Ergebnisse der durchsuchten Quellen zusammen. Für jede Quelle wird die Anzahl der dort als relevant identifizierten Studien dargestellt, wie sie auch in den vorangegangenen Abschnitten beschrieben wurden. Zudem wird dargestellt, wie groß der daraus resultierende Studienpool für die Fragestellung des patientenrelevanten Nutzens bzw. die Fragestellung der diagnostischen und prognostischen Güte ist.

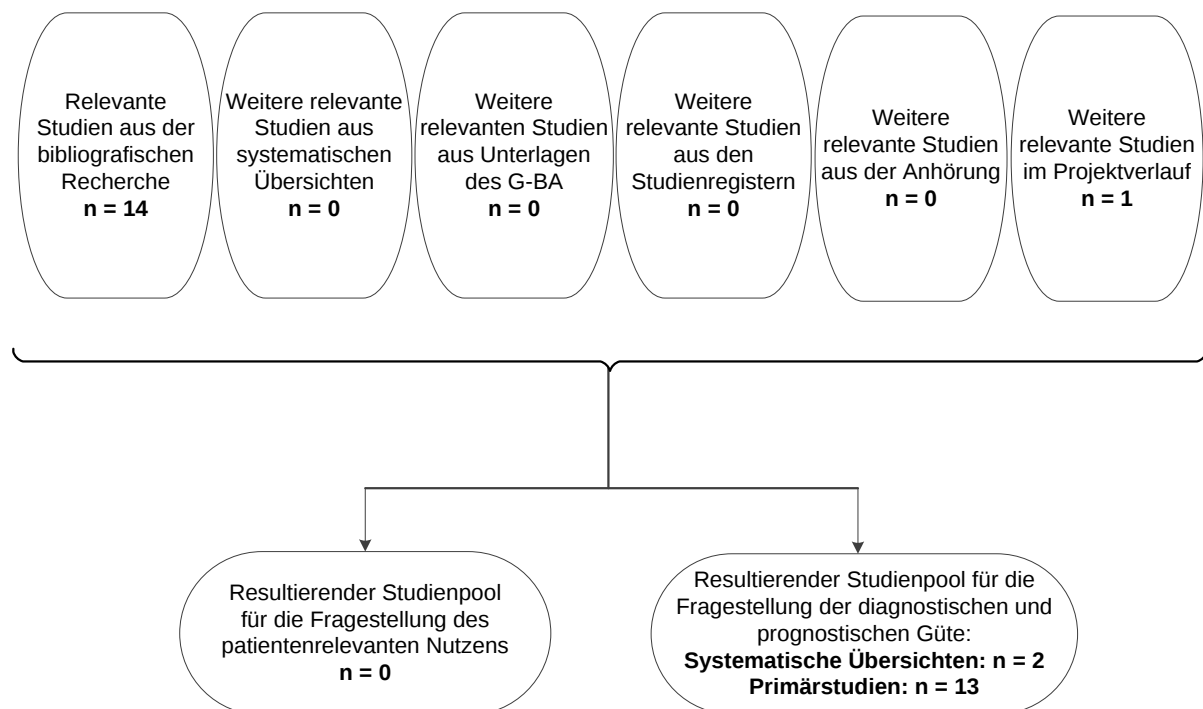


Abbildung 2: Übersicht über die relevanten Studien aus den verschiedenen Quellen der Informationsbeschaffung und daraus resultierender Studienpool (Studien können in mehreren Quellen identifiziert worden sein)

Durch die verschiedenen Suchschritte konnten keine Studien für die Fragestellung des patientenrelevanten Nutzens gefunden werden. Für die Fragestellung der diagnostischen und prognostischen Güte konnten 2 systematische Übersichten und insgesamt 13 relevante Primärstudien (15 Publikationen) identifiziert werden (siehe auch Tabelle 12).

Tabelle 12: Studienpool zur Fragestellung der diagnostischen und prognostischen Güte

Studie	Verfügbare Dokumente		
	Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)		
Systematische Übersichten			
Burch 2012	[73]		
Whiting 2006	[72]		
Primärstudien			
		diagnosti- sche Frage- stellung ^a	Kommentar ^a
Achten 1998	[75]	3	PET und konventionelle Diagnostik OP-steuernd
Didelot 2008	[76]	3	PET und konventionelle Diagnostik OP-steuernd
Henry 1999	[77]	3	PET und konventionelle Diagnostik OP-steuernd
Kagawa 2005	[78]	3	PET und konventionelle Diagnostik OP-steuernd
Kalina 2007	[79]	3	PET und konventionelle Diagnostik OP-steuernd
Knowlton 1997	[80]	1	Konventionelle Diagnostik OP-steuernd
Knowlton 2008	[81,82]	3	PET und konventionelle Diagnostik OP-steuernd
Mastin 1996	[83,84]	3	PET und konventionelle Diagnostik OP-steuernd
Ryvlin 1998	[85]	4	PET ^b und konventionelle Diagnostik wurden herangezogen, um die Platzierung des IEEG zu steuern.
Theodore 1997	[86]	1	Konventionelle Diagnostik OP-steuernd
Thivard 2011	[87]	3	PET und konventionelle Diagnostik OP-steuernd
Valk 1993	[88]	1	Konventionelle Diagnostik OP-steuernd
Wu 2010	[89]	3	PET und konventionelle Diagnostik OP-steuernd
a: Erläuterungen zu den diagnostischen Fragestellungen und Kommentaren finden sich im Abschnitt 5.3. (bzw. Tabelle 13).			
b: FDG-PET wurden zur Platzierung der i-EEG genutzt. FMZ-PET wurde hierzu nicht herangezogen.			

5.2 Teilziel 1: Ergebnisse zum patientenrelevanten Nutzen

Es konnte keine vergleichende Interventionsstudie identifiziert werden, aus der Aussagen zum patientenrelevanten Nutzen der PET oder PET/CT im Rahmen der prächirurgischen Epilepsiediagnostik abgeleitet werden konnten. Auch durch die Suche in Studienregistern wurden keine aktuell laufenden vergleichenden Interventionsstudien in diesem Krankheitsbild identifiziert.

5.3 Teilziel 2: Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte hinsichtlich der Lokalisation epileptogener Zonen im Rahmen der prächirurgischen Epilepsiediagnostik

Die Beurteilung der diagnostischen Güte der Lokalisation epileptogener Zonen ist mit methodischen Herausforderungen verbunden. Diese betreffen einmal das Studiendesign in dem Sinne, dass unterschiedliche Indextests operationssteuernd und damit Teil des Referenzstandards „postoperative Anfallsfreiheit“ sein können. Einen einzigen, „wahren“ Goldstandard gibt es nicht. Des Weiteren sind angemessene statistische Maße zur Bestimmung der Konkordanz zweier Tests bei der räumlichen Dimension der Fragestellung der Lokalisation epileptogener Zonen aus den identifizierten Studien nicht sinnvoll zu ermitteln. Im Folgenden wird dargestellt, inwieweit die eingeschlossenen Studien vor dem Hintergrund dieser methodischen Herausforderungen geeignet sind, die Fragestellung des vorliegenden Berichts zu beantworten.

Studien zur diagnostischen und prognostischen Güte hinsichtlich der Lokalisation epileptogener Zonen im Rahmen der prächirurgischen Epilepsiediagnostik lassen sich je nach operationssteuernder Diagnostik und eingesetztem Referenzstandard einer von 4 idealtypischen diagnostischen Fragestellungen zuordnen (vgl. Tabelle 13).

Tabelle 13: Diagnostische Fragestellungen zur prächirurgischen Epilepsiediagnostik

Diagnostische Fragestellung	Indextest	OP-steuernde Diagnostik	Referenzstandard	Diagnostischer Zugewinn durch PET bewertbar?
1 (Konkordanz)	PET	Konv.	Anfallsfreiheit nach OP	nein
2 („add-on“)	PET (als „add-on“ zur Konv.)	Konv. + PET	Anfallsfreiheit nach OP	ja
3 („Gesamtstrategie“)	PET + Konv.	beides / unklar (Expertenteam)	Anfallsfreiheit nach OP	nein
4 (Konkordanz)	PET	keine OP	iEEG	nein

1. Die erste diagnostische Fragestellung wird in Studien untersucht, in denen die konventionelle Diagnostik die maßgebliche operationssteuernde Diagnostik darstellt und die „postoperative Anfallsfreiheit“ als Referenzstandard dient. Die Lokalisationsergebnisse der PET werden hier mit der Operationsstelle und somit mit jenen der operationssteuernden konventionellen Diagnostik verglichen (Konkordanzfragestellung). Da in diesen Studien die PET nicht zur Operationssteuerung verwendet wird, kann ihr Lokalisationsergebnis – evaluiert am Referenzstandard „postoperative Anfallsfreiheit“ – per se nicht besser sein als jenes der operationssteuernden konventionellen Diagnostik (vergleiche ausführlich in der Diskussion, Abschnitt 6.1.2). Des Weiteren ist die Frage nach Konkordanz der Lokalisation in vielen Fällen wegen der räumlichen Dimension nicht eindeutig zu beantworten, sodass keine interpretierbare statistische Analyse möglich ist.

Zusammenfassend kann mit diesen Studien die zweite Fragestellung des vorliegenden Berichts, ob sich durch den Einsatz der PET bzw. PET/CT die prognostische bzw. diagnostische Güte der epileptologischen prächirurgischen Diagnosestrategie verbessert (siehe Kapitel 2), nicht beantwortet werden.

2. Zur zweiten diagnostischen Fragestellung gehören Studien an Patienten, bei denen die konventionelle Diagnostik nicht lokalisierend oder nicht eindeutig ist und somit allein auf dieser Basis keine Operation vorgenommen werden kann. Wird in dieser Gruppe von Patienten zusätzlich die PET eingesetzt und daraufhin operiert, kann untersucht werden, ob durch den Einsatz der PET zusätzliche Patienten postoperativ anfallsfrei werden („Add-on-Fragestellung“). Auch bei diesen Studien ist der Referenzstandard die „postoperative Anfallsfreiheit“. Durch die Reduzierung der Fragestellung auf die postoperative Anfallsfreiheit entfällt die Problematik der Konkordanz der räumlichen Lokalisierung.

Um eindeutig den zusätzlichen Wert der PET innerhalb solcher Studien nachzuweisen, ist es zwingend erforderlich, dass nach beziehungsweise aufbauend auf der nicht eindeutigen konventionellen Diagnostik ausschließlich die PET und kein weiteres diagnostisches Verfahren zur Operationssteuerung hinzugezogen wird. Andernfalls bliebe unklar, welchen Anteil die PET am Operationsergebnis hat.

3. Die dritte diagnostische Fragestellung stellt eine Mischung aus den ersten beiden dar. Sie wird in Studien untersucht, bei denen alle zur Verfügung stehenden diagnostischen Verfahren (konventionelle Verfahren, PET, intrakranielles EEG und weitere diagnostische Verfahren) gemeinsam zur OP-Steuerung herangezogen werden, beispielsweise durch ein Expertenteam im Konsens. Der Index test ist also die Lokalisation epileptogener Foci unter Zuhilfenahme aller vorhandenen diagnostischen Ergebnisse. Der Referenzstandard ist auch hier die „postoperative Anfallsfreiheit“. Bei diesen Studien ist lediglich die diagnostische Güte der diagnostischen Gesamtstrategie ermittelbar. Welchen inkrementellen Anteil der Einsatz der PET an dieser Güte hat, lässt sich anhand dieser Studien nicht ermitteln.

Mit Studien, die sich der 3. Fragestellung widmen, kann daher das 2. Ziel des vorliegenden Berichts, die Evaluation der Verbesserung der epileptologischen prächirurgischen Diagnosestrategie (siehe Kapitel 2), nicht untersucht werden.

4. Im Berichtsplan war festgelegt, dass in Fällen, in denen die postoperative Anfallsfreiheit nicht erfassbar war, da gar keine oder keine vollständige Operation durchgeführt wurde, auch das intrakranielle EEG als Referenzstandard für die Lokalisation der epileptogenen Zonen akzeptiert würde. Auch in diesen Fällen würde eine Konkordanzfragestellung, und zwar zwischen der PET und dem iEEG, untersucht. Da die PET maximal so gut sein könnte wie das iEEG, kann über eine Analyse der Konkordanz keine Verbesserung der Güte ermittelt werden. Darüber hinaus fehlt auch hier ein Konzept, das die räumlichen Dimensionen einer Konkordanzfragestellung angemessen berücksichtigt.

Zusammenfassend sind auch Studien zu dieser Fragestellung für das 2. Ziel des vorliegenden Berichts nicht geeignet.

Wie in Tabelle 13 bereits dargestellt, eignet sich lediglich eine der dargestellten diagnostischen Fragestellungen zur Erreichung des 2. Ziels des vorliegenden Berichts: die Prüfung, ob sich durch den Einsatz der PET bzw. PET/CT die prognostische bzw. diagnostische Güte der epileptologischen prächirurgischen Diagnosestrategie verbessern lässt. Fragestellungen 1 und 4 untersuchen lediglich die Konkordanz zwischen PET und der konventionellen Diagnostik bzw. dem iEEG. Daraus kann keine Information über eventuelle diagnostische Vorteile der PET abgeleitet werden. Die Fragestellung 3 liefert keine Informationen über den inkrementellen Beitrag der PET zur Diagnose. Auch mit Studien, die diese Fragestellung bearbeiten, ist das Ziel des vorliegenden Berichts nicht zu erreichen. Lediglich Studien, die Fragestellung 2 untersuchen, sind für den vorliegenden Bericht von Relevanz.

Im Rahmen der Recherchen zum vorliegenden Bericht wurden gemäß Berichtsplan zunächst unabhängig von der dargestellten Unterteilung allgemein Studien zur diagnostischen und prognostischen Güte hinsichtlich der Lokalisation epileptogener Zonen im Rahmen der prächirurgischen Epilepsiediagnostik gesucht. Neben 2 systematischen Übersichten konnten 13 Primärstudien identifiziert werden, die alle – die im Berichtsplan allgemein gehaltenen – definierten Einschlusskriterien erfüllten (vgl. Tabelle 12). Die detaillierte Analyse der Vollpublikationen im Hinblick auf die in Tabelle 13 beschriebenen Kriterien und 8 ergänzend durchgeführte Autorenanfragen (siehe Anhang F) führten schließlich zu dem Resultat, dass keine der Studien auswertbare Daten zur Verbesserung der diagnostischen Güte durch die PET beziehungsweise PET/CT lieferte. Aus diesem Grund wurde von einer Beschreibung der Studiencharakteristika sowie der jeweiligen Daten der eingeschlossenen Studien abgesehen. Die genaue Zuordnung der eingeschlossenen Studien zu den oben beschriebenen Fragestellungen ist in Tabelle 12 dargestellt.

Aus 4 der 13 Studien lassen sich Daten zur Fragestellung 1 extrahieren. Unter den eingeschlossenen Studien fand sich keine, die der Fragestellung 2 entsprach. 9 der 13 eingeschlossenen Studien untersuchten die Fragestellung 3. Es fand sich eine Studie, die bei allen Patienten das iEEG als Referenzstandard nutzte (Fragestellung 4).

5.4 Zusammenfassung der Beleglage

Für die Beantwortung der im Bericht definierten Fragen zum patientenrelevanten Nutzen und zur Verbesserung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT hinsichtlich der Lokalisation epileptogener Zonen im Rahmen der prächirurgischen Epilepsiediagnostik liegen keine auswertbaren Daten vor.

6 Diskussion

6.1 Evidenzlage

6.1.1 Der patientenrelevante Nutzen der PET und PET/CT

Zum prächirurgischen Einsatz der PET bzw. der PET/CT bei Epilepsie fand sich keine vergleichende Interventionsstudie, aus der eine Aussage zum direkt kausal bedingten patientenrelevanten (Zusatz-)Nutzen der PET oder PET/CT abgeleitet werden konnte. Auch durch die Suche in Studienregistern wurden keine laufenden vergleichenden Interventionsstudien identifiziert, die für die Fragestellung des vorliegenden Berichts relevant gewesen wären.

Im Namen der International League Against Epilepsy (ILAE) stellten Gaillard et al. [90] im Jahr 2011 heraus, dass bei der Beurteilung des Nutzens der PET bzw. PET/CT im Themenfeld der Epilepsie spezifische methodische Probleme zu berücksichtigen sind. Gleichzeitig konstatierten die Autoren, dass prospektiv geplante, vergleichende Interventionsstudien machbar sind, und empfahlen diese ausdrücklich für die zukünftige Forschung zum Einsatz bildgebender Verfahren beim Krankheitsbild der Epilepsie.

Dass diese Empfehlungen realistisch und praktikabel sind, zeigt das folgende Beispiel: Velasco et al. [91] verglichen in einem im Jahr 2011 publizierten RCT den Nutzen der „SPECT in Kombination mit der konventionellen Diagnostik“ im Vergleich zur „konventionellen Diagnostik allein“ in einer Stichprobe von 240 Patienten mit mesialer TLE. Das Studiendesign entsprach folglich dem einer markerbasierten Strategie [41,92]. Die primären Endpunkte waren der Anteil an Patienten mit intrakraniellen EEG-Untersuchungen und der Anteil an Patienten, denen eine Operation angeboten werden konnte. Die Anfallsfreiheit nach Engel Klasse 1 war in dieser Studie nur ein sekundärer Endpunkt. Auch wenn es nicht gelang, einen Vorteil der zusätzlichen SPECT zu demonstrieren, so zeigt diese Studie insgesamt, dass grundsätzlich aussagekräftige RCTs mit patientenrelevanten Endpunkten auch für bildgebende Verfahren in der Epilepsie und damit auch für die PET bzw. PET/CT durchführbar sind. Wie einer aktuellen systematischen Übersicht zu entnehmen ist, wird der Nutzen der PET in anderen Erkrankungen bereits international in RCTs evaluiert [93].

6.1.2 Diagnostische und prognostische Güte der PET und PET/CT

Die systematische Recherche ergab insgesamt 13 Studien zur diagnostischen Güte, die den Einschlusskriterien des für den vorliegenden Bericht erstellten Berichtsplans entsprachen. In Abhängigkeit von den jeweils eingesetzten Verfahren der OP-Steuerung und den jeweiligen Referenztests ließen sich die eingeschlossenen Studien 3 von 4 möglichen diagnostischen Fragestellungen zuordnen (die 2. Fragestellung wurde in keiner der eingeschlossenen Studien untersucht). Die 3 identifizierten Fragestellungen sind jedoch nicht geeignet, das 2. Ziel des vorliegenden Berichts zu beantworten.

Aus methodischer Sicht haben Studien zu den 4 beschriebenen Fragestellungen unterschiedliche Eigenschaften. Eine der Fragestellungen (2) wäre prinzipiell geeignet, unmittelbar einen Nutzen der PET nachzuweisen. Auch wenn im Rahmen des vorliegenden Berichts keine Studie tatsächlich ausgewertet werden konnte, sollen methodische Aspekte und Implikationen dieser diagnostischen Fragestellungen auf mögliche Schlussfolgerungen im Folgenden diskutiert werden.

1. Der Fragestellung 1 entsprachen 4 der 13 eingeschlossenen Studien. Die Tatsache, dass ein Patient postoperativ anfallsfrei wird, hängt neben dem Prozedere der OP maßgeblich von der Güte der operationssteuernden Diagnostik ab. Da in den Studien nur die konventionellen diagnostischen Verfahren (d. h. ausschließlich die PET-Ergebnisse) Einfluss auf die OP-Steuerung hatten, war die Frage, ob die PET die prächirurgische Diagnosestrategie verbessern kann, indem sie zu einer höheren Rate anfallsfreier Patienten führt, in diesen Studien nicht beantwortbar (vgl. Abbildung 3).

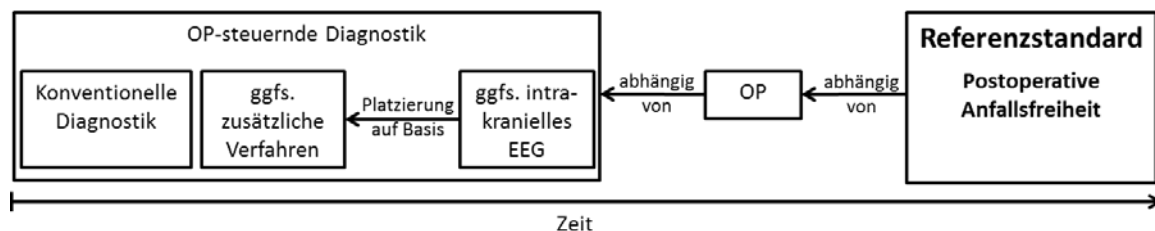


Abbildung 3: Die direkte Abhängigkeit des Referenzstandards „postoperative Anfallsfreiheit“ von den konventionellen und gegebenenfalls weiteren operationssteuernden Diagnoseverfahren

Dieses Problem wird auch in anderen Arbeiten diskutiert. Burch et al. [94] verweisen beispielsweise in ihrer aktuellen Publikation aus dem Jahr 2012 darauf, dass Ergebnisse, die durch Diagnosestudien zu dieser Fragestellung generiert werden, es nicht ermöglichen, den zusätzlichen Wert eines Indextests zu bestimmen. Gaillard et al. [90] sprechen in diesem Zusammenhang von einem Zirkelschluss.

2. Im Rahmen des vorliegenden Berichts entsprach keine der eingeschlossenen Studien der Fragestellung 2. Mittels derartiger Studien könnte untersucht werden, ob durch die PET zusätzliche Patienten postoperativ anfallsfrei werden. Damit wäre neben der verbesserten diagnostischen Güte gleichzeitig auch der patientenrelevante Nutzen der PET nachgewiesen (aber auch der mögliche Schaden; bei zusätzlichen Operationen, die nicht zum Erfolg führen). Um den zusätzlichen Wert der PET innerhalb solcher Studien eindeutig belegen zu können, müssten 2 Voraussetzungen erfüllt sein: Erstens müsste sichergestellt sein, dass alle eingeschlossenen Patienten nach konventioneller Diagnostik unklare Befunde haben. Zweitens dürfte nach der konventionellen Diagnostik alleine die PET verwendet werden, um ggf. weitere Operationen zu steuern. Andernfalls bliebe unklar, welchen Anteil die PET am Operationsergebnis hat.

3. 9 der 13 eingeschlossenen Studien entsprachen der Fragestellung 3. Es ist nicht verwunderlich, dass die meisten der identifizierten Studien diese Fragestellung untersuchten. In der klinischen Praxis liegt es auf der Hand, sämtliche diagnostischen Informationen zu nutzen, um die Entscheidung für oder gegen eine Operation zu treffen und im positiven Fall den epileptogenen Fokus möglichst genau zu bestimmen. Für die Fragestellung des vorliegenden Berichts sind derartige Studien jedoch nicht verwertbar, weil der alleinige bzw. zusätzliche diagnostische Wert der PET nicht zu ermitteln ist.
4. Die Fragestellung 4 wurde in einer der eingeschlossenen Studien untersucht. Auch hier könnte die diagnostische Güte der PET maximal den Wert des iEEG erreichen (Konkordanzstudie). Für die diagnostische Fragestellung des vorliegenden Berichts wäre eine derartige Studie nicht relevant, weil definitionsgemäß keine Verbesserung der diagnostischen Güte möglich ist.

Im Idealfall wäre die Lokalisation durch die PET konkordant mit dem intrakraniellen EEG. Da die PET nicht invasiv ist, könnte bei (annähernd) konkordanten Ergebnissen die PET das invasive EEG ersetzen. Dieser Ersatz wäre unmittelbar mit einem Nutzen für die Patienten verbunden.

Die Feststellung der Konkordanz ist aber wegen der räumlichen Dimension der Lokalisation in den im Rahmen des vorliegenden Berichts identifizierten Studien nicht möglich [90,94].

6.1.3 Die spezielle Problematik der Lokalisation epileptogener Zonen im Rahmen diagnostischer Studien

Die Beurteilung der diagnostischen und prognostischen Güte der Lokalisation epileptogener Zonen ist mit methodischen Herausforderungen verbunden. Um Schätzungen zu Sensitivität und Spezifität zu erhalten, sind dichotome Daten notwendig, die es ermöglichen, Vierfeldertafeln zu erstellen. Diese sind bei der räumlichen Dimension der Fragestellung der Lokalisation epileptogener Zonen aus den identifizierten Studien nicht sinnvoll zu ermitteln (vgl. dazu [94]). Des Weiteren lassen sich für die Interpretation der Daten auch keine angemessenen alternativen statistischen Maße zur Beurteilung der Konkordanz der Testergebnisse (als Alternative zu Sensitivität und Spezifität) herleiten. Es fehlt ein statistisches Konzept, mit dem aus den vorliegenden Daten die Konkordanz verschiedener Tests untersucht werden könnte.

Zu einem ähnlichen Schluss gelangte auch der aktuelle HTA-Bericht von Burch et al. aus dem Jahr 2012 [73], der als Weiterentwicklung des HTA von Whiting et al. aus dem Jahr 2006 [72] betrachtet werden kann. Letzterer erkannte zwar bereits die methodischen Probleme, die mit der Fragestellung der Lokalisation epileptogener Zonen verbunden sind. Dennoch wurden die Daten interpretatorisch problematisch in einer Vierfeldertafel zusammenfassend dargestellt. Diese Vorgehensweise wurde im aktuellen HTA-Bericht verworfen (vergleiche im Detail [73, S. 20f.]).

6.1.4 Konsequenzen

Zur primären Fragestellung des patientenrelevanten Nutzens der PET bzw. PET/CT konnte keine vergleichende Interventionsstudie identifiziert werden. Die in Abschnitt 6.1.1 angeführte RCT von Velasco 2011 [91] verdeutlicht aber, dass RCTs selbst zu dieser diffizilen Fragestellung prinzipiell durchführbar sind.

In Zukunft sollte daher die Bedeutung der PET innerhalb der epileptologischen prächirurgischen Diagnosestrategie anhand von prospektiven klinischen Studien mit Kontrollgruppe – im Idealfall RCTs, gegebenenfalls auch CCTs – evaluiert werden. Diese Auffassung vertreten auch Gaillard et al. im Namen der ILAE [90]. Burch et al. 2012 beziehen in ihre Empfehlungen für zukünftige Evidenzgenerierung auch niedrigere Evidenzstufen ein. Allerdings betrachten sie Datenbanken aus der Routineversorgung (z. B. in Form von nationalen Registern) nur als potenziellen Startpunkt, dem zufolge auch sie langfristig die Durchführung vergleichender Studien empfehlen [73,94].

Bei der Planung vergleichender Studien ist für die Wahl des Studiendesigns unter anderem entscheidend, welche exakte Positionierung des zu untersuchenden diagnostischen Verfahrens innerhalb der diagnostischen Kette geklärt werden soll [95]. Denkbar wären bei dieser Indikation 2 verschiedene Positionierungen. Zum einen könnte die PET auf die Diagnosestrategie – bestehend aus ausschließlich konventionellen Verfahren – aufgesattelt werden („add-on“). Zum anderen wäre der Einsatz der PET innerhalb einer Diagnosestrategie – bestehend aus konventioneller Diagnostik und intrakraniell EEG – denkbar (Triage). Die PET würde vor dem intrakraniellen EEG eingesetzt werden und könnte dazu führen, dass der invasive Einsatz des intrakraniellen EEG zur Abklärung unklarer Fälle reduziert würde.

6.2 Vergleich mit den Empfehlungen wissenschaftlicher Fachgesellschaften zum prächirurgischen Einsatz der PET bei Epilepsie

Die Empfehlungen wissenschaftlicher Fachgesellschaften zum prächirurgischen Einsatz der PET bei Epilepsie wurden bereits im Detail in Abschnitt 1.9 geschildert. Zusammenfassend finden sich die folgende Aussagen:

- Die PET wird in Zentren mit Spezialisierung auf Epilepsiechirurgie als ein Element der apparativen Ausstattung vorausgesetzt (DGfE [32])
- Die PET stellt für prächirurgische Abklärungen eine optionale Technik funktioneller Bildgebung dar (ILAE und EFNS [20,21,29])
- Die Verfügbarkeit der PET ist in spezialisierten Zentren für Patienten mit schwer behandelbaren Formen der Epilepsie essenziell (NAEC [33])
- Zu den häufigen Indikationen für den Einsatz einer PET am Gehirn zählt die präoperative Evaluation der Epilepsie (EANM [35])
- Der Einsatz der PET (mit FDG) – je nach Epilepsieform bzw. -syndrom – wird unterschiedlich bewertet (DGN [34]). Dabei reicht die Spannweite der Bewertung zum

Einsatz der PET in Abhängigkeit von der exakten Indikation von „angemessen bei erwiesenem klinischen Nutzen“, über „akzeptabel, da Ergebnisse auf den klinischen Wert hindeuten“ bis zu „möglicherweise hilfreich, da der Nutzen noch nicht ausreichend belegt ist“.

Lediglich die EANM führt zu ihrer Aussage, dass zu den häufigen Indikationen für den Einsatz einer PET am Gehirn die präoperative Evaluation der Epilepsie zählt, Belege aus der Literatur an [96,97]. Bei diesen handelt es sich um 2 narrative Reviews, in denen die Ergebnisse von Primärstudien zur diagnostischen bzw. prognostischen Güte nicht auf systematische, reproduzierbare und transparente Weise dargestellt und bewertet wurden. Sie entsprechen somit nicht den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts. Alle anderen Fachgesellschaften führen keine Studien an, um ihre Empfehlungen zu untermauern.

6.3 Strahlenschutzüberlegungen

Ein wichtiger Aspekt jedweder Diagnostik ist die damit jeweils einhergehende Strahlenexposition. In der prächirurgischen Epilepsiediagnostik wird der Einsatz der PET überwiegend als „add on“ zur konventionellen diagnostischen Strategie gesehen, die in der Regel aus Anamnese, (Video-)EEG und MRT besteht. Durch den zusätzlichen Einsatz der PET kommt es somit zu einer Strahlenbelastung, der Patienten bei ausschließlich konventioneller diagnostischer Strategie nicht ausgesetzt sind. Aus diesem Grund bedarf der Einsatz der PET vor einer chirurgischen Behandlung einer Epilepsie gemäß Strahlenschutzverordnung einer Rechtfertigung, in der ärztlicherseits festgestellt wird, „dass der gesundheitliche Nutzen einer Anwendung am Menschen gegenüber dem Strahlenrisiko überwiegt“ [98, S. 52] (siehe auch [99]).

Wie im vorliegenden Bericht dargestellt, sind keinerlei Daten verfügbar, die eine Aussage zum patientenrelevanten Nutzen zuließen. Hier besteht Forschungsbedarf, um gemäß Strahlenschutzverordnung den Einsatz der PET in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik rechtfertigen zu können.

7 Fazit

Zum patientenrelevanten Nutzen der PET bzw. PET/CT bei der Lokalisation epileptogener Zonen für die chirurgische Behandlung der Epilepsie konnten weder laufende noch abgeschlossene vergleichende Interventionsstudien identifiziert werden. Der patientenrelevante Nutzen der PET bzw. PET/CT bei der Lokalisation epileptogener Zonen für die chirurgische Behandlung der Epilepsie kann daher aufgrund fehlender Daten nicht bestimmt werden.

Zu der 2. Fragestellung des Berichts, ob sich durch den Einsatz der PET bzw. PET/CT die prognostische bzw. diagnostische Güte der epileptologischen prächirurgischen Diagnosestrategie verbessert, konnten 13 die Einschlusskriterien erfüllende Studien identifiziert werden. Eine detaillierte Analyse dieser Studien führte zu dem Ergebnis, dass keine der Studien auswertbare Daten zur diagnostischen und prognostischen Güte im Sinne der Fragestellung des vorliegenden Berichts enthielt.

Methodisch zuverlässige, prospektiv geplante, vergleichende Interventionsstudien mit gesicherter Strukturgleichheit sind erforderlich, um den patientenrelevanten Nutzen oder Schaden der PET bzw. PET/CT bei der Lokalisation epileptogener Zonen für die chirurgische Behandlung der Epilepsie bewerten zu können und um gemäß Strahlenschutzverordnung den Einsatz der PET in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik zu rechtfertigen.

8 Liste der eingeschlossenen Studien

Eingeschlossene systematische Übersichten

Burch 2012

Burch J, Hinde S, Palmer S, Beyer F, Minton J, Marson A et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of technologies used to visualise the seizure focus in people with refractory epilepsy being considered for surgery: a systematic review and decision-analytical model. Health Technol Assess 2012; 16(34): 1-163.

Whiting 2006

Whiting P, Gupta R, Burch J, Mujica Mota RE, Wright K, Marson A et al. A systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of neuroimaging assessments used to visualise the seizure focus in people with refractory epilepsy being considered for surgery. Health Technol Assess 2006; 10(4): iii-xi, 1-250.

Eingeschlossene Primärstudien (Ergänzungsrecherche)

Achten 1998

Achten E, Santens P, Boon P, De Coo D, Van de Kerckhove T, De Reuck J et al. Single-voxel proton MR spectroscopy and positron emission tomography for lateralization of refractory temporal lobe epilepsy. AJNR Am J Neuroradiol 1998; 19(1): 1-8.

Didelot 2008

Didelot A, Ryvlin P, Lothe A, Merlet I, Hammers A, Mauguière F. PET imaging of brain 5-HT_{1A} receptors in the preoperative evaluation of temporal lobe epilepsy. Brain 2008; 131(Pt 10): 2751-2764.

Henry 1999

Henry TR, Ross DA, Schuh LA, Drury I. Indications and outcome of ictal recording withintracerebral and subdural electrodes in refractory complex partial seizures. J Clin Neurophysiol 1999; 16(5): 426-438.

Kagawa 2005

Kagawa K, Chugani DC, Asano E, Juhász C, Muzik O, Shah A et al. Epilepsy surgery outcome in children with tuberous sclerosis complex evaluated with α -[¹¹C]methyl-L-tryptophan positron emission tomography (PET). J Child Neurol 2005; 20(5): 429-438.

Kalina 2007

Kalina M, Lišček R, Vojtěch Z, Adámková E, Procházka T, Marečková I et al. Stereotactic amygdalohippocampectomy for temporal lobe epilepsy: promising results in 16 patients. Epileptic Disord 2007; 9(Suppl 1): S68-S74.

Knowlton 1997

Knowlton RC, Laxer KD, Ende G, Hawkins RA, Wong ST, Matson GB et al. Presurgical multimodality neuroimaging in electroencephalographic lateralized temporal lobe epilepsy. Ann Neurol 1997; 42(6): 829-837.

Knowlton 2008

Knowlton RC, Elgavish RA, Limdi N, Bartolucci A, Ojha B, Blount J et al. Functional imaging; I: relative predictive value of intracranial electroencephalography. *Ann Neurol* 2008; 64(1): 25-34.

Knowlton RC, Elgavish RA, Bartolucci A, Ojha B, Limdi N, Blount J et al. Functional imaging; II: prediction of epilepsy surgery outcome. *Ann Neurol* 2008; 64(1): 35-41.

Mastin 1996

Helveston W, Gilmore R, Roper S, Mastin S, Quisling R, Drane W et al. Intractable temporal lobe epilepsy: comparison of positron emission tomography with qualitative and quantitative MR. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996; 17(8): 1515-1521.

Mastin ST, Drane WE, Gilmore RL, Helveston WR, Quisling RG, Roper SN et al. Prospective localization of epileptogenic foci: comparison of PET and SPECT with site of surgery and clinical outcome. *Radiology* 1996; 199(2): 375-380.

Ryvlin 1998

Ryvlin P, Bouvard S, Le Bars D, De Lam rie G, Grégoire MC, Kahane P et al. Clinical utility of flumazenil-PET versus [¹⁸F]fluorodeoxyglucose-PET and MRI in refractory partial epilepsy: a prospective study in 100 patients. *Brain* 1998; 121(Pt 11): 2067-2081.

Theodore 1997

Theodore WH, Sato S, Kufta CV, Gaillard WD, Kelley K. FDG-positron emission tomography and invasive EEG: seizure focus detection and surgical outcome. *Epilepsia* 1997; 38(1): 81-86.

Thivard 2011

Thivard L, Bouilleret V, Chassoux F, Adam C, Dormont D, Baulac M et al. Diffusion tensor imaging can localize the epileptogenic zone in nonlesional extra-temporal refractory epilepsies when [¹⁸F]FDG-PET is not contributive. *Epilepsy Res* 2011; 97(1-2): 170-182.

Valk 1993

Valk PE, Laxer KD, Barbaro NM, Knezevic S, Dillon WP, Budinger TF. High-resolution (2.6-mm) PET in partial complex epilepsy associated with mesial temporal sclerosis. *Radiology* 1993; 186(1): 55-58.

Wu 2010

Wu JY, Salamon N, Kirsch HE, Mantle MM, Nagarajan SS, Kurelowech L et al. Noninvasive testing, early surgery, and seizure freedom in tuberous sclerosis complex. *Neurology* 2010; 74(5): 392-398.

9 Literatur

1. Fisher RS, Van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46(4): 470-472.
2. Schirmer M. Neurochirurgie. München: Urban und Fischer; 2004.
3. Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpaa M. The epidemiology of epilepsy in Europe: a systematic review. *Eur J Neurol* 2005; 12(4): 245-253.
4. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, Van Emde Boas W et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010; 51(4): 676-685.
5. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, Van Emde Boas W et al. Revidierte Terminologie und Konzepte zur Einteilung von epileptischen Anfällen und Epilepsien: Bericht der Klassifikations- und Terminologiekommission der Internationalen Liga gegen Epilepsie, 2005-2009. *Epileptologie* 2010; 27(2): 101-114.
6. Olafsson E, Hauser WA, Ludvigsson P, Gudmundsson G. Incidence of epilepsy in rural Iceland: a population-based study. *Epilepsia* 1996; 37(10): 951-955.
7. Forsgren L, Bucht G, Eriksson S, Bergmark L. Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: a prospective population-based study. *Epilepsia* 1996; 37(3): 224-229.
8. Sidenvall R, Forsgren L, Blomquist HK, Heijbel J. A community-based prospective incidence study of epileptic seizures in children. *Acta Paediatr* 1993; 82(1): 60-65.
9. Sander JW, Hart YM, Johnson AL, Shorvon SD. National General Practice Study of Epilepsy: newly diagnosed epileptic seizures in a general population. *Lancet* 1990; 336(8726): 1267-1271.
10. Oun A, Haldre S, Magi M. Incidence of adult epilepsy in Estonia. *Acta Neurol Scand* 2003; 108(4): 245-251.
11. Kwan P, Sander JW. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(10): 1376-1381.
12. Berg AT, Shinnar S. Do seizures beget seizures? An assessment of the clinical evidence in humans. *J Clin Neurophysiol* 1997; 14(2): 102-110.
13. Sander JW. Some aspects of prognosis in the epilepsies: a review. *Epilepsia* 1993; 34(6): 1007-1016.
14. Semah F, Picot MC, Adam C, Broglin D, Arzimanoglou A, Bazin B et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 1998; 51(5): 1256-1262.

15. Baumgartner C, Pataria E. Präoperative Epilepsiediagnostik und Epilepsiechirurgie. In: Baumgartner C (Ed). Handbuch der Epilepsien: Klinik, Diagnostik, Therapie und psychosoziale Aspekte. Wien: Springer; 2001. S. 388-403.
16. Tellez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain* 2005; 128(Pt 5): 1188-1198.
17. Schmidt D, Stavem K. Long-term seizure outcome of surgery versus no surgery for drug-resistant partial epilepsy: a review of controlled studies. *Epilepsia* 2009; 50(6): 1301-1309.
18. Seiam AHR, Dhaliwal H, Wiebe S. Determinants of quality of life after epilepsy surgery: systematic review and evidence summary. *Epilepsy Behav* 2011; 21(4): 441-445.
19. Forsgren L, Hauser WA, Olafsson E, Sander JWAS, Sillanpää M, Tomson T. Mortality of epilepsy in developed countries: a review. *Epilepsia* 2005; 46(Suppl 11): 18-27.
20. Binnie CD, Polkey CE. Commission on Neurosurgery of the International League Against Epilepsy (ILAE) 1993-1997: recommended standards. *Epilepsia* 2000; 41(10): 1346-1349.
21. European Federation of Neurological Societies Task Force. Pre-surgical evaluation for epilepsy surgery: European standards. *Eur J Neurol* 2000; 7(1): 119-122.
22. Klein KM, Rosenow F. The epileptogenic zone: general principles. In: Lüders HO (Ed). *Textbook of epilepsy surgery*. London: Informa; 2008. S. 899-901.
23. Czech T, Novak K. Epilepsiechirurgische Verfahren. In: Baumgartner C (Ed). *Handbuch der Epilepsien: Klinik, Diagnostik, Therapie und psychosoziale Aspekte*. Wien: Springer; 2001. S. 404-411.
24. Engel J Jr, Van Ness PC, Rasmussen TB, Ojemann LM. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel J Jr (Ed). *Surgical treatment of the epilepsies*. New York: Raven Press; 1993. S. 609-621.
25. Wieser HG, Blume WT, Fish D, Goldensohn E, Hufnagel A, King D et al. ILAE Commission Report: proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery. *Epilepsia* 2001; 42(2): 282-286.
26. Baumgartner C. Anfallsformen: klinische Symptomatik. In: Baumgartner C (Ed). *Handbuch der Epilepsien: Klinik, Diagnostik, Therapie und psychosoziale Aspekte*. Wien: Springer; 2001. S. 17-34.
27. Awad IA, Assirati JA Jr, Burgess R, Barnett GH, Lüders H. A new class of electrodes of 'intermediate invasiveness': preliminary experience with epidural pegs and foramen ovale electrodes in the mapping of seizure foci. *Neurol Res* 1991; 13(3): 177-183.
28. Brodbeck V, Spinelli L, Lascano AM, Wissmeier M, Vargas MI, Vulliemoz S et al. Electroencephalographic source imaging: a prospective study of 152 operated epileptic patients. *Brain* 2011; 134(10): 2887-2897.

29. Cross JH, Jayakar P, Nordli D, Delalande O, Duchowny M, Wieser HG et al. Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the Subcommission for Pediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia* 2006; 47(6): 952-959.
30. Willmann O, Wennberg R, May T, Woermann FG, Pohlmann-Eden B. The contribution of ^{18}F -FDG PET in preoperative epilepsy surgery evaluation for patients with temporal lobe epilepsy: a meta-analysis. *Seizure* 2007; 16(6): 509-520.
31. Kotzerke J, Oehme L, Lindner O, Hellwig D. Positronenemissionstomographie 2008 in Deutschland: Ergebnisse der Erhebung und Standortbestimmung. *Nuklearmedizin* 2010; 49(2): 58-64.
32. Deutsche Gesellschaft für Epileptologie, AG für prächirurgische Diagnostik und operative Epilepsitherapie. Definition von Epilepsiezentren [online]. 12.11.2010 [Zugriff: 05.09.2012]. URL: http://www.dgfe.info/cweb2/cgi-bin-noauth/cache/VAL_BLOB/4092/4092/1106/Definition-Epizentren-12-11-10.pdf.
33. National Association of Epilepsy Centers. Guidelines for essential services, personnel, and facilities in specialized epilepsy centers [online]. 12.01.2010 [Zugriff: 05.09.2012]. URL: http://www.naec-epilepsy.org/spec_care/documents/NAEC-FinalGuidelineswithruralcenterrevision.pdf.
34. Konsensus: Neuro-PET. *Nuklearmedizin* 1997; 36(7): 46-47.
35. Varrone A, Asenbaum S, Vander Borght T, Booij J, Nobili F, Nagren K et al. EANM procedure guidelines for PET brain imaging using [^{18}F]FDG, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36(12): 2103-2110.
36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.0 [online]. 23.09.2011 [Zugriff: 25.11.2011]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.
37. How to read clinical journals; II: to learn about a diagnostic test. *Can Med Assoc J* 1981; 124(6): 703-710.
38. Fryback DG, Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. *Med Decis Making* 1991; 11(2): 88-94.
39. Köbberling J, Trampisch HJ, Windeler J. Memorandum for the evaluation of diagnostic measures. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28(12): 873-879.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 21.02.2013 [Zugriff: 27.05.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-706/VerfO_2013-02-21.pdf.
41. Lijmer JG, Bossuyt PMM. Various randomized designs can be used to evaluate medical tests. *J Clin Epidemiol* 2009; 62(4): 364-373.

42. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
43. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 2004; 94(3): 361-366.
44. Whiting P, Rutjes AW, Dinnes J, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. Development and validation of methods for assessing the quality of diagnostic accuracy studies. *Health Technol Assess* 2004; 8(25): 1-234.
45. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2003; 3: 25.
46. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Glas AS, Bossuyt PM, Kleijnen J. Sources of variation and bias in studies of diagnostic accuracy: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004; 140(3): 189-202.
47. Benbadis SR, So NK, Antar MA, Barnett GH, Morris HH. The value of PET scan (and MRI and Wada test) in patients with bitemporal epileptiform abnormalities. *Arch Neurol* 1995; 52(11): 1062-1068.
48. Salanova V, Markand O, Worth R. Focal functional deficits in temporal lobe epilepsy on PET scans and the intracarotid amobarbital procedure: comparison of patients with unitemporal epilepsy with those requiring intracranial recordings. *Epilepsia* 2001; 42(2): 198-203.
49. Pepe MS, Alonzo TA. Comparing disease screening tests when true disease status is ascertained only for screen positives. *Biostatistics* 2001; 2(3): 249-260.
50. Jadad AR, Murray WE. Randomized controlled trials: questions, answers and musings. Malden: Blackwell; 2007.
51. Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(11): 1271-1278.
52. Oxman AD, Guyatt GH, Singer J, Goldsmith CH, Hutchison BG, Milner RA et al. Agreement among reviewers of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(1): 91-98.
53. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 2009; 151(4): 264-269, W64.
54. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. *JAMA* 2000; 283(15): 2008-2012.

55. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD Initiative. *Ann Intern Med* 2003; 138(1): 40-44.
56. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.
57. Whiting P, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011; 155(8): 529-536.
58. Hayden JA, Cote P, Bombardier C. Evaluation of the quality of prognosis studies in systematic reviews. *Ann Intern Med* 2006; 144(6): 427-437.
59. Altman DG. Systematic reviews of evaluations of prognostic variables. *BMJ* 2001; 323(7306): 224-228.
60. Wolff R, Westwood M, Scheibler F, Schröer-Günther M, Janßen I, Kleijnen J. Assessment of risk of bias in prognostic studies. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (Suppl): 23.
61. Cohen J (Ed). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. New York: Academic Press; 1977.
62. Fayers PM, Hays R (Ed). *Assessing quality of life in clinical trials: methods and practice*. Oxford: Oxford University Press; 2005.
63. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
64. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.
65. Jadad AR, Cook DJ, Browman GP. A guide to interpreting discordant systematic reviews. *CMAJ* 1997; 156(10): 1411-1416.
66. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
67. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
68. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
69. Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW, Scholten RJ, Bossuyt PM, Zwinderman AH. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol* 2005; 58(10): 982-990.

70. Chu H, Cole SR. Bivariate meta-analysis of sensitivity and specificity with sparse data: a generalized linear mixed model approach. *J Clin Epidemiol* 2006; 59(12): 1331-1332.
71. Menke J. Bivariate random-effects meta-analysis of sensitivity and specificity with SAS PROC GLIMMIX. *Methods Inf Med* 2010; 49(1): 54-64.
72. Whiting P, Gupta R, Burch J, Mujica Mota RE, Wright K, Marson A et al. A systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of neuroimaging assessments used to visualise the seizure focus in people with refractory epilepsy being considered for surgery. *Health Technol Assess* 2006; 10(4): iii-xi, 1-250.
73. Burch J, Hinde S, Palmer S, Beyer F, Minton J, Marson A et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of technologies used to visualise the seizure focus in people with refractory epilepsy being considered for surgery: a systematic review and decision-analytical model. *Health Technol Assess* 2012; 16(34): 1-163.
74. Kuba R, Tyrliková I, Chrástina J, Slaná B, Pažourková M, Hemza J et al. "MRI-negative PET-positive" temporal lobe epilepsy: invasive EEG findings, histopathology, and postoperative outcomes. *Epilepsy Behav* 2011; 22(3): 537-541.
75. Achten E, Santens P, Boon P, De Coo D, Van de Kerckhove T, De Reuck J et al. Single-voxel proton MR spectroscopy and positron emission tomography for lateralization of refractory temporal lobe epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19(1): 1-8.
76. Didelot A, Ryvlin P, Lothe A, Merlet I, Hammers A, Mauguière F. PET imaging of brain 5-HT_{1A} receptors in the preoperative evaluation of temporal lobe epilepsy. *Brain* 2008; 131(Pt 10): 2751-2764.
77. Henry TR, Ross DA, Schuh LA, Drury I. Indications and outcome of ictal recording withintracerebral and subdural electrodes in refractory complex partial seizures. *J Clin Neurophysiol* 1999; 16(5): 426-438.
78. Kagawa K, Chugani DC, Asano E, Juhász C, Muzik O, Shah A et al. Epilepsy surgery outcome in children with tuberous sclerosis complex evaluated with α -[¹¹C]methyl-L-tryptophan positron emission tomography (PET). *J Child Neurol* 2005; 20(5): 429-438.
79. Kalina M, Lišček R, Vojtěch Z, Adámková E, Procházka T, Marečková I et al. Stereotactic amygdalohippocampectomy for temporal lobe epilepsy: promising results in 16 patients. *Epileptic Disord* 2007; 9(Suppl 1): S68-S74.
80. Knowlton RC, Laxer KD, Ende G, Hawkins RA, Wong ST, Matson GB et al. Presurgical multimodality neuroimaging in electroencephalographic lateralized temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1997; 42(6): 829-837.
81. Knowlton RC, Elgavish RA, Bartolucci A, Ojha B, Limdi N, Blount J et al. Functional imaging; II: prediction of epilepsy surgery outcome. *Ann Neurol* 2008; 64(1): 35-41.

82. Knowlton RC, Elgavish RA, Limdi N, Bartolucci A, Ojha B, Blount J et al. Functional imaging; I: relative predictive value of intracranial electroencephalography. *Ann Neurol* 2008; 64(1): 25-34.
83. Mastin ST, Drane WE, Gilmore RL, Helveston WR, Quisling RG, Roper SN et al. Prospective localization of epileptogenic foci: comparison of PET and SPECT with site of surgery and clinical outcome. *Radiology* 1996; 199(2): 375-380.
84. Helveston W, Gilmore R, Roper S, Mastin S, Quisling R, Drane W et al. Intractable temporal lobe epilepsy: comparison of positron emission tomography with qualitative and quantitative MR. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996; 17(8): 1515-1521.
85. Ryvlin P, Bouvard S, Le Bars D, De Lam rie G, Grégoire MC, Kahane P et al. Clinical utility of flumazenil-PET versus [¹⁸F]fluorodeoxyglucose-PET and MRI in refractory partial epilepsy: a prospective study in 100 patients. *Brain* 1998; 121(Pt 11): 2067-2081.
86. Theodore WH, Sato S, Kufta CV, Gaillard WD, Kelley K. FDG-positron emission tomography and invasive EEG: seizure focus detection and surgical outcome. *Epilepsia* 1997; 38(1): 81-86.
87. Thivard L, Bouilleret V, Chassoux F, Adam C, Dormont D, Baulac M et al. Diffusion tensor imaging can localize the epileptogenic zone in nonlesional extra-temporal refractory epilepsies when [¹⁸F]FDG-PET is not contributive. *Epilepsy Res* 2011; 97(1-2): 170-182.
88. Valk PE, Laxer KD, Barbaro NM, Knezevic S, Dillon WP, Budinger TF. High-resolution (2.6-mm) PET in partial complex epilepsy associated with mesial temporal sclerosis. *Radiology* 1993; 186(1): 55-58.
89. Wu JY, Salamon N, Kirsch HE, Mantle MM, Nagarajan SS, Kurelowech L et al. Noninvasive testing, early surgery, and seizure freedom in tuberous sclerosis complex. *Neurology* 2010; 74(5): 392-398.
90. Gaillard WD, Cross JH, Duncan JS, Stefan H, Theodore WH. Epilepsy imaging study guideline criteria: commentary on diagnostic testing study guidelines and practice parameters. *Epilepsia* 2011; 52(9): 1750-1756.
91. Velasco TR, Wichert-Ana L, Mathern GW, Araújo D, Walz R, Bianchin MM et al. Utility of ictal single photon emission computed tomography in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal atrophy: a randomized trial. *Neurosurgery* 2011; 68(2): 431-436.
92. Sargent DJ, Conley BA, Allegra C, Collette L. Clinical trial designs for predictive marker validation in cancer treatment trials. *J Clin Oncol* 2005; 23(9): 2020-2027.
93. Scheibler F, Zumb  P, Janssen I, Viebahn M, Schr er-Günther M, Grosselfinger R et al. Randomized controlled trials on PET: a systematic review of topics, design, and quality. *J Nucl Med* 2012; 53(7): 1016-1025.

94. Burch J, Marson A, Beyer F, Soares M, Hinde S, Wieshmann U et al. Dilemmas in the interpretation of diagnostic accuracy studies on presurgical workup for epilepsy surgery. *Epilepsia* 2012; 53(8): 1294-1302.
95. Bossuyt PM, Irwig L, Craig J, Glasziou P. Comparative accuracy: assessing new tests against existing diagnostic pathways. *BMJ* 2006; 332(7549): 1089-1092.
96. Henry TR, Votaw JR. The role of positron emission tomography with [¹⁸F]fluorodeoxyglucose in the evaluation of the epilepsies. *Neuroimaging Clin N Am* 2004; 14(3): 517-535.
97. Van Paesschen W, Dupont P, Sunaert S, Goffin K, Van Laere K. The use of SPECT and PET in routine clinical practice in epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2007; 20(2): 194-202.
98. Bundesministerium der Justiz. Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen (Strahlenschutzverordnung - StrlSchV) [online]. 24.02.2012 [Zugriff: 05.10.2012]. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/strlschv_2001/gesamt.pdf.
99. Bundesamt für Strahlenschutz. Die Empfehlungen der Internationalen Strahlenschutzkommission (ICRP) von 2007 [online]. 03.2007 [Zugriff: 05.10.2012]. (ICRP-Veröffentlichungen; Band 103). URL: http://doris.bfs.de/jspui/bitstream/urn:nbn:de:0221-2009082154/1/BfS_2009_BfS-SCHR-47-09.pdf.
100. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.
101. Wilczynski NL, Haynes RB. Optimal search strategies for detecting clinically sound prognostic studies in EMBASE: an analytic survey. *J Am Med Inform Assoc* 2005; 12(4): 481-485.
102. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. New York: Wiley; 2008. S. 95-150.
103. Haynes RB, Wilczynski NL. Optimal search strategies for retrieving scientifically strong studies of diagnosis from Medline: analytical survey. *BMJ* 2004; 328(7447): 1040.
104. Wilczynski NL, Haynes RB. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound prognostic studies in MEDLINE: an analytic survey. *BMC Med* 2004; 2: 23.
105. Medical Services Advisory Committee. Positron emission tomography (PET) for epilepsy: assessment report; MSAC reference 26. Canberra: Commonwealth of Australia; 2004. URL: [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/8FD1D98FE64C8A2FCA2575AD0082FD8F/\\$File/Ref%2026%20-%20Pet%20for%20epilepsy%20Report.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/8FD1D98FE64C8A2FCA2575AD0082FD8F/$File/Ref%2026%20-%20Pet%20for%20epilepsy%20Report.pdf).

Anhang A – Suchstrategien

1. EMBASE

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1980 to 2011 September 23

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersichten: Wong [100] – High specificity strategy;
- RCT: Wong [100] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity;
- Prognostische Studien: Wilczynski [101] – Best optimization of sensitivity and specificity

#	Searches
1	exp Epilepsy/
2	Seizure/
3	Temporal lobe epilepsy/
4	(epileps* or epilept*).ab,ti.
5	seizure*.ab,ti.
6	or/1-5
7	Positron emission tomography/
8	(pet or petscan* or positron).ab,ti.
9	((pet* or tracer*) and (deoxy* or de oxy* or fluor* or fdg* or amino*)).ab,ti.
10	or/7-9
11	and/6,10
12	(surgical* or presurgical* or surgery or resection).ab,ti.
13	"Sensitivity and Specificity"/
14	Diagnostic Accuracy/
15	Diagnostic Value/
16	(predict* or diagnos* or accura* or negativ* or conclusion* or sensitiv*).ab,ti.
17	or/13-16
18	follow-up.mp.
19	prognos*.tw.
20	ep.fs.
21	or/18-20
22	(random* or double-blind*).tw.
23	placebo*.mp.
24	or/22-23
25	(meta analysis or systematic review or MEDLINE).tw.

#	Searches
26	or/17,21,24-25
27	11 and (12 or 26)

2. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1948 to September Week 2 2011
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update September 23, 2011
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations September 23, 2011

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersichten: Wong [100] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity;
- RCT: Lefebvre [102] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)
- Diagnostische Studien: Haynes [103] – Best Sensitivity
- Prognostische Studien: Wilczynski [104] – Best Sensitivity

#	Searches
1	exp Epilepsy/
2	(epileps* or epilept*).ab,ti.
3	seizure*.ab,ti.
4	or/1-3
5	(surgical* or presurgical* or surgery or resection).ab,ti.
6	Positron-Emission Tomography/
7	Fluorodeoxyglucose F18/du
8	(pet or petscan* or positron).ab,ti.
9	((pet* or tracer*) and (deoxy* or de oxy* or fluor* or fdg* or amino*)).ab,ti.
10	or/6-9
11	and/4,10
12	sensitiv*.mp.
13	diagnos*.mp.
14	accuracy.tw.
15	or/12-14
16	Incidence/
17	exp mortality/

#	Searches
18	follow-up studies/
19	(prognos* or predict* or course*).ab,ti.
20	or/16-19
21	randomized controlled trial.pt.
22	controlled clinical trial.pt.
23	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
24	drug therapy.fs.
25	or/21-24
26	(animals not (humans and animals)).sh.
27	25 not 26
28	search*.tw.
29	meta analysis.mp,pt.
30	review.pt.
31	or/28-30
32	or/15,20,27,31
33	11 and (5 or 32)

3. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – OLDMEDLINE
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Most Recent Queries
#3	Search epileps*[TIAB] OR epilept*[TIAB] OR seizure*[TIAB]
#4	Search pet[TIAB] OR petscan*[TIAB] OR positron[TIAB]
#5	Search (pet*[TIAB] OR tracer*[TIAB]) and (deoxy*[TIAB] OR de oxy*[TIAB] OR fluor*[TIAB] OR fdg*[TIAB] OR amino*[TIAB])
#6	Search #3 AND (#4 OR #5)
#7	Search #6 NOT medline[sb]

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Issue 9, Sept 2011
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials), Issue 3, Jul 2011
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews), Issue 3, Jul 2011
- Health Technology Assessment Database (Technology Assessments), Issue 3, Jul 2011

ID	Search
#1	MeSH descriptor Epilepsy explode all trees
#2	(epileps* or epilept*):ab,ti
#3	seizure*:ab,ti
#4	(#1 OR #2 OR #3)
#5	MeSH descriptor Positron-Emission Tomography explode all trees
#6	MeSH descriptor Fluorodeoxyglucose F18 explode all trees with qualifier: DU
#7	(pet or petscan* or positron):ab,ti
#8	((pet* OR tracer*) AND (deoxy* OR de oxy* OR fluor* OR fdg* OR amino*)):ab,ti
#9	(#5 OR #6 OR #7 OR #8)
#10	(#4 AND #9)

Anhang B – Liste der ausgeschlossenen systematischen Übersichten mit Ausschlussgründen

Ausschlussgrund E4 (Studientypen)

1. Ben Hamouda I, Mrabet A. Epilepsy progress in the dawn of the 21st century [Französisch]. *Tunis Med* 2009; 87(2): 105-110.
2. Casse R, Rowe CC, Newton M, Berlangieri SU, Scott AM. Positron emission tomography and epilepsy. *Mol Imaging Biol* 2002; 4(5): 338-351.
3. Duncan JS, Koepp MJ. PET: central benzodiazepine neuroreceptor mapping in localization-related epilepsies. *Adv Neurol* 2000; 83: 131-136.
4. Engel J Jr, Henry TR, Swartz BE. Positron emission tomography in frontal lobe epilepsy. *Adv Neurol* 1995; 66: 223-238.
5. Engel J Jr, McDermott MP, Wiebe S, Langfitt JT, Erba G, Gardiner I et al. Design considerations for a multicenter randomized controlled trial of early surgery for mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2010; 51(10): 1978-1986.
6. Fisher RS, Mayberg HS, Frost JJ. Neuroreceptors and glucose metabolism in epilepsy as studied by PET scanning. *Epilepsy Res Suppl* 1992; 9: 351-359.
7. Gergont A. The relationship between bioelectrical activity and cerebral blood flow [Polnisch]. *Przegl Lek* 2010; 67(9): 710-715.
8. Hajek M, Leenders KL, Wieser HG. Präoperative Lokalisationsdiagnostik bei fokaler Epilepsie durch PET. *Radiologe* 1992; 32(6): 276-281.
9. Henry TR, Mazziotta JC, Engel J Jr. The functional anatomy of frontal lobe epilepsy studied with PET. *Adv Neurol* 1992; 57: 449-463.
10. Lai V, Mak HK, Yung AWY, Ho WY, Hung KN. Neuroimaging techniques in epilepsy. *Hong Kong Med J* 2010; 16(4): 292-298.
11. Lee SK. Surgical approaches in nonlesional neocortical epilepsy. *Neurology Asia* 2011; 16(Suppl 1): 71-73.
12. Medical Services Advisory Committee. Positron emission tomography (PET) for epilepsy: assessment report; MSAC reference 26. Canberra: Commonwealth of Australia; 2004. URL: [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/8FD1D98FE64C8A2FCA2575AD0082FD8F/\\$File/Ref%2026%20-%20Pet%20for%20epilepsy%20Report.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/8FD1D98FE64C8A2FCA2575AD0082FD8F/$File/Ref%2026%20-%20Pet%20for%20epilepsy%20Report.pdf).
13. Messa C, Grana C, Lucignani G, Fazio F. Functional imaging using PET and SPECT in pediatric neurology. *J Nucl Biol Med* 1994; 38(1): 85-88.
14. Phelps ME, Mazziotta JC, Huang SC. Study of cerebral function with positron computed tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 1982; 2(2): 113-162.
15. Robinson RO, Ferrie CD, Capra M, Maissey MN. Positron emission tomography and the central nervous system. *Arch Dis Child* 1999; 81(3): 263-270.

16. Salmenpera TM, Duncan JS. Imaging in epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76(Suppl 3): iii2-iii10.
17. Scher MS. Pediatric epilepsy. Curr Opin Pediatr 1992; 4(6): 921-929.
18. Spencer SS, Theodore WH, Berkovic SF. Clinical applications: MRI, SPECT, and PET. Magn Reson Imaging 1995; 13(8): 1119-1124.
19. Theodore WH. PET: cerebral blood flow and glucose metabolism; pathophysiology and drug effects. Adv Neurol 2000; 83: 121-130.
20. Totsuka T. Meta-analysis on the diagnostic efficacy of FDG-PET [Japanisch]. Kaku Igaku 2001; 38(4): 363-372.
21. Willmann O, Wennberg R, May T, Woermann FG, Pohlmann-Eden B. The contribution of ¹⁸F-FDG PET in preoperative epilepsy surgery evaluation for patients with temporal lobe epilepsy: a meta-analysis. Seizure 2007; 16(6): 509-520.

Ausschlussgrund E6 (Vollpublikation)

1. Medical Technology Unit-Swiss Federal Office of Public Health. Swiss evaluation registries for isolated lung transplantation, pancreas and kidney transplantation, bone marrow transplantation, pallidotomy and surgery for epilepsy, cochlear implantation, wave lithotripsy in salivary gland, positron emission tomography. Bern: MTU-SFOPH; 2001.

Anhang C – Liste der ausgeschlossenen Primärstudien mit Ausschlussgründen

Ausschlussgrund E1 (Population)

1. Blum DE, Ehsan T, Dungan D, Karis JP, Fisher RS. Bilateral temporal hypometabolism in epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39(6): 651-659.
2. Buch K, Blumenfeld H, Spencer S, Novotny E, Zubal IG. Evaluating the accuracy of perfusion/metabolism (SPET/PET) ratio in seizure localization. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35(3): 579-588.
3. Chugani HT, Shields WD, Shewmon DA, Olson DM, Phelps ME, Peacock WJ. Infantile spasms; I: PET identifies focal cortical dysgenesis in cryptogenic cases for surgical treatment. *Ann Neurol* 1990; 27(4): 406-413.
4. Goerres GW, Revesz T, Duncan J, Banati RB. Imaging cerebral vasculitis in refractory epilepsy using [¹¹C](R)-PK11195 positron emission tomography. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176(4): 1016-1018.
5. Hong KS, Lee SK, Kim JY, Lee DS, Chung CK. Pre-surgical evaluation and surgical outcome of 41 patients with non-lesional neocortical epilepsy. *Seizure* 2002; 11(3): 184-192.
6. Joo EY, Hong SB, Han HJ, Tae WS, Kim JH, Han SJ et al. Postoperative alteration of cerebral glucose metabolism in mesial temporal lobe epilepsy. *Brain* 2005; 128(8): 1802-1810.
7. Juhász C, Chugani DC, Muzik O, Shah A, Shah J, Watson C et al. Relationship of flumazenil and glucose PET abnormalities to neocortical epilepsy surgery outcome. *Neurology* 2001; 56(12): 1650-1658.
8. Khoury JS, Winokur RS, Tracy JI, Sperling MR. Predicting seizure frequency after epilepsy surgery. *Epilepsy Res* 2005; 67(3): 89-99.
9. Kim YK, Lee DS, Lee SK, Chung CK, Chung JK, Lee MC. ¹⁸F-FDG PET in localization of frontal lobe epilepsy: comparison of visual and SPM analysis. *J Nucl Med* 2002; 43(9): 1167-1174.
10. Lee SK, Yun CH, Oh JB, Nam HW, Jung SW, Paeng JC et al. Intracranial ictal onset zone in nonlesional lateral temporal lobe epilepsy on scalp ictal EEG. *Neurology* 2003; 61(6): 757-764.
11. Nelissen N, Van Paesschen W, Baete K, Van Laere K, Palmini A, Van Billoen H et al. Correlations of interictal FDG-PET metabolism and ictal SPECT perfusion changes in human temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Neuroimage* 2006; 32(2): 684-695.
12. Nishida M, Juhász C, Sood S, Chugani HT, Asano E. Cortical glucose metabolism positively correlates with gamma-oscillations in nonlesional focal epilepsy. *Neuroimage* 2008; 42(4): 1275-1284.
13. Richardson MP. Case reports: functional imaging in epilepsy. *Seizure* 2002; 11(Suppl A): 157-161.

Ausschlussgrund E2 (Prüftechnologie)

1. Aykut-Bingol C, Spencer SS. Nontumoral occipitotemporal epilepsy: localizing findings and surgical outcome. *Ann Neurol* 1999; 46(6): 894-900.
2. Berg AT, Vickrey BG, Langfitt JT, Sperling MR, Walczak TS, Shinnar S et al. The multicenter study of epilepsy surgery: recruitment and selection for surgery. *Epilepsia* 2003; 44(11): 1425-1433.
3. Cunha I, Oliveira J. Quality of life after surgery for temporal lobe epilepsy: a 5-year follow-up. *Epilepsy Behav* 2010; 17(4): 506-510.
4. Fois A, Farnetani MA, Balestri P, Buoni S, Di Cosmo G, Vattimo A et al. EEG, PET, SPET and MRI in intractable childhood epilepsies: possible surgical correlations. *Childs Nerv Syst* 1995; 11(12): 672-678.
5. Hnojčiková M, Nickels KC, Wetjen NM, Buchhalter JR, Raffel C, Wirrell EC. EEG and neuroimaging studies in young children having epilepsy surgery. *Pediatr Neurol* 2010; 43(5): 335-340.
6. Shih YH, Yiu CH, Su MS, Yen DJ, Ho DM, Liu RS et al. Temporal lobectomy in adults with intractable epilepsy. *J Formos Med Assoc* 1994; 93(4): 307-313.
7. Spanaki MV, Kopylev L, Liow K, DeCarli C, Fazilat S, Gaillard WD et al. Relationship of seizure frequency to hippocampus volume and metabolism in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41(9): 1227-1229.
8. Sylaja PN, Radhakrishnan K, Kesavadas C, Sarma PS. Seizure outcome after anterior temporal lobectomy and its predictors in patients with apparent temporal lobe epilepsy and normal MRI. *Epilepsia* 2004; 45(7): 803-808.
9. Thompson JE, Castillo M, Kwock L, Walters B, Beach R. Usefulness of proton MR spectroscopy in the evaluation of temporal lobe epilepsy. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170(3): 771-776.
10. Wyllie E, Comair YG, Kotagal P, Raja S, Ruggieri P. Epilepsy surgery in infants. *Epilepsia* 1996; 37(7): 625-637.

Ausschlussgrund E2 (Referenzstandard)

1. Asano E, Chugani DC, Muzik O, Shen C, Juhász C, Janisse J et al. Multimodality imaging for improved detection of epileptogenic foci in tuberous sclerosis complex. *Neurology* 2000; 54(10): 1976-1984.
2. Bouilleret V, Valenti MP, Hirsch E, Semah F, Namer IJ. Correlation between PET and SISCOM in temporal lobe epilepsy. *J Nucl Med* 2002; 43(8): 991-998.
3. Carne RP, O'Brien TJ, Kilpatrick CJ, MacGregor LR, Litewka L, Hicks RJ et al. 'MRI-negative PET-positive' temporal lobe epilepsy (TLE) and mesial TLE differ with quantitative MRI and PET: a case control study. *BMC Neurol* 2007; 7: 16.

4. Chugani HT, Da Silva E, Chugani DC. Infantile spasms; III: prognostic implications of bitemporal hypometabolism on positron emission tomography. *Ann Neurol* 1996; 39(5): 643-649.
5. Coubes P, Awad IA, Antar M, Magdinec M, Sufka B. Comparison and spacial correlation of interictal HMPAO-SPECT and FDG-PET in intractable temporal lobe epilepsy. *Neurol Res* 1993; 15(3): 160-168.
6. Da Silva EA, Chugani DC, Muzik O, Chugani HT. Identification of frontal lobe epileptic foci in children using positron emission tomography. *Epilepsia* 1997; 38(11): 1198-1208.
7. Debets RM, Sadzot B, Van Isselt JW, Brekelmans GJ, Meiners LC, Van Huffelen AO et al. Is ^{11}C -flumazenil PET superior to ^{18}F FDG PET and ^{123}I -iomazenil SPECT in presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62(2): 141-150.
8. Doelken MT, Mennecke A, Huppertz HJ, Rampp S, Lukacs E, Kasper BS et al. Multimodality approach in cryptogenic epilepsy with focus on morphometric 3T MRI. *J Neuroradiol* 2011; 39(2): 87-96.
9. Fedi M, Reutens D, Okazawa H, Andermann F, Boling W, Dubeau F et al. Localizing value of α -methyl-L-tryptophan PET in intractable epilepsy of neocortical origin. *Neurology* 2001; 57(9): 1629-1636.
10. Ferrie CD, Marsden PK, Maissey MN, Robinson RO. Visual and semiquantitative analysis of cortical FDG-PET scans in childhood epileptic encephalopathies. *J Nucl Med* 1997; 38(12): 1891-1894.
11. Gaillard WD, White S, Malow B, Flamini R, Weinstein S, Sato S et al. FDG-PET in children and adolescents with partial seizures: role in epilepsy surgery evaluation. *Epilepsy Res* 1995; 20(1): 77-84.
12. Juhász C, Nagy F, Muzik O, Watson C, Shah J, Chugani HT. [^{11}C]Flumazenil PET in patients with epilepsy with dual pathology. *Epilepsia* 1999; 40(5): 566-574.
13. Koepp MJ, Hammers A, Labbé C, Woermann FG, Brooks DJ, Duncan JS. ^{11}C -flumazenil PET in patients with refractory temporal lobe epilepsy and normal MRI. *Neurology* 2000; 54(2): 332-339.
14. Lamusuo S, Ruottinen HM, Knuuti J, Härkönen R, Ruotsalainen U, Bergman J et al. Comparison of [^{18}F]FDG-PET, [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]-HMPAO-SPECT, and [^{123}I]-iomazenil-SPECT in localising the epileptogenic cortex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63(6): 743-748.
15. Müller RA, Rothermel RD, Muzik O, Becker C, Fuerst DR, Behen ME et al. Determination of language dominance by [^{15}O]-water PET in children and adolescents: a comparison with the wada test. *J Epilepsy* 1998; 11(3): 152-161.
16. Muzik O, Da Silva EA, Juhász C, Chugani DC, Shah J, Nagy F et al. Intracranial EEG versus flumazenil and glucose PET in children with extratemporal lobe epilepsy. *Neurology* 2000; 54(1): 171-179.

17. Nagata T, Tanaka F, Yonekura Y, Ikeda A, Nishizawa S, Ishizu K et al. Limited value of interictal brain perfusion SPECT for detection of epileptic foci: high resolution SPECT studies in comparison with FDG-PET. *Ann Nucl Med* 1995; 9(2): 59-63.
18. O'Brien TJ, Hicks RJ, Ware R, Binns DS, Murphy M, Cook MJ. The utility of a 3-dimensional, large-field-of-view, sodium iodide crystal-based PET scanner in the presurgical evaluation of partial epilepsy. *J Nucl Med* 2001; 42(8): 1158-1165.
19. Padma MV, Simkins R, White P, Satter M, Christian BT, Dunigan K et al. Clinical utility of ^{11}C -flumazenil positron emission tomography in intractable temporal lobe epilepsy. *Neurol India* 2004; 52(4): 457-462.
20. Patil AA, Andrews R. Surgical management of independent bihemispheric seizure foci. *J Epilepsy* 1997; 10(4): 203-207.
21. Pawlik G, Holthoff VA, Kessler J, Rudolf J, Hebold IR, Löttgen J et al. Positron emission tomography findings relevant to neurosurgery for epilepsy. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1990; 50: 84-87.
22. Pendse N, Wissmeyer M, Altrichter S, Vargas M, Delavelle J, Viallon M et al. Interictal arterial spin-labeling MRI perfusion in intractable epilepsy. *J Neuroradiol* 2010; 37(1): 60-63.
23. Richardson MP, Koepp MJ, Brooks DJ, Duncan JS. ^{11}C -flumazenil PET in neocortical epilepsy. *Neurology* 1998; 51(2): 485-492.
24. Richardson MP, Koepp MJ, Brooks DJ, Fish DR, Duncan JS. Benzodiazepine receptors in focal epilepsy with cortical dysgenesis: an ^{11}C -flumazenil PET study. *Ann Neurol* 1996; 40(2): 188-198.
25. Sadzot B, Debets RM, Maquet P, Van Veelen CW, Salmon E, Van Emde Boas W et al. Regional brain glucose metabolism in patients with complex partial seizures investigated by intracranial EEG. *Epilepsy Res* 1992; 12(2): 121-129.
26. Savic I, Lindström P, Gulyás B, Halldin C, Andréa B, Farde L. Limbic reductions of 5-HT $_{1A}$ receptor binding in human temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2004; 62(8): 1343-1351.
27. Savic I, Svanborg E, Thorell JO. Cortical benzodiazepine receptor changes are related to frequency of partial seizures: a positron emission tomography study. *Epilepsia* 1996; 37(3): 236-244.
28. Semah F, Baulac M, Hasboun D, Frouin V, Mangin JF, Papageorgiou S et al. Is interictal temporal hypometabolism related to mesial temporal sclerosis? A positron emission tomography/magnetic resonance imaging confrontation. *Epilepsia* 1995; 36(5): 447-456.
29. Seung BH, Hyun JH, Roh SY, Dae WS, Sang EK, Kim MH. Hypometabolism and interictal spikes during positron emission tomography scanning in temporal lobe epilepsy. *Eur Neurol* 2002; 48(2): 65-70.

30. Stefan H, Pawlik G, Böcher-Schwarz HG, Biersack HJ, Burr W, Penin H et al. Functional and morphological abnormalities in temporal lobe epilepsy: a comparison of interictal and ictal EEG, CT, MRI, SPECT and PET. *J Neurol* 1987; 234(6): 377-384.
31. Swartz BE, Halgren E, Delgado-Escueta AV, Mandelkern M, Gee M, Quinones N et al. Neuroimaging in patients with seizures of probable frontal lobe origin. *Epilepsia* 1989; 30(5): 547-558.
32. Szelies B, Sobesky J, Pawlik G, Mielke R, Bauer B, Herholz K et al. Impaired benzodiazepine receptor binding in peri-lesional cortex of patients with symptomatic epilepsies studied by [^{11}C]-flumazenil PET. *Eur J Neurol* 2002; 9(2): 137-142.
33. Szelies B, Weber-Luxemburger G, Mielke R, Pawlik G, Kessler J, Pietrzyk U et al. Interictal hippocampal benzodiazepine receptors in temporal lobe epilepsy: comparison with coregistered hippocampal metabolism and volumetry. *Eur J Neurol* 2000; 7(4): 393-400.
34. Tanaka F, Yonekura Y, Ikeda A, Terada K, Mikuni N, Nishizawa S et al. Presurgical identification of epileptic foci with iodine-123 iomazenil SPET: comparison with brain perfusion SPET and FDG PET. *Eur J Nucl Med* 1997; 24(1): 27-34.
35. Theodore WH, Balish M, Leiderman D, Bromfield E, Sato S, Herscovitch P. Effect of seizures on cerebral blood flow measured with ^{15}O -H $_2\text{O}$ and positron emission tomography. *Epilepsia* 1996; 37(8): 796-802.
36. Theodore WH, Dorwart R, Holmes M, Porter RJ, DiChiro G. Neuroimaging in refractory partial seizures: comparison of PET, CT, and MRI. *Neurology* 1986; 36(6): 750-759.
37. Theodore WH, Gaillard WD, De Carli C, Bhatia S, Hatta J. Hippocampal volume and glucose metabolism in temporal lobe epileptic foci. *Epilepsia* 2001; 42(1): 130-132.
38. Theodore WH, Gaillard WD, Sato S, Kufta C, Leiderman D. Positron emission tomographic measurement of cerebral blood flow and temporal lobectomy. *Ann Neurol* 1994; 36(2): 241-244.
39. Toczek MT, Carson RE, Lang L, Ma Y, Spanaki MV, Der MG et al. PET imaging of 5-HT $_{1A}$ receptor binding in patients with temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2003; 60(5): 749-756.
40. Van Huffelen AC, Van Isselt JW, Van Veelen CW, Van Rijk PP, Van Bentum AM, Dive D et al. Identification of the side of epileptic focus with ^{123}I -Iomazenil SPECT: a comparison with ^{18}F FDG-PET and ictal EEG findings in patients with medically intractable complex partial seizures. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1990; 50: 95-99.

Ausschlussgrund E3 (Endpunkte / Zielgrößen)

1. Boon P, Vandekerckhove T, Achten E, Thiery E, Goossens L, Vonck K et al. Epilepsy surgery in Belgium, the experience in Gent. *Acta Neurol Belg* 1999; 99(4): 256-265.

2. Choi D, Na DG, Byun HS, Suh YL, Kim SE, Ro DW et al. White-matter change in mesial temporal sclerosis: correlation of MRI with PET, pathology, and clinical features. *Epilepsia* 1999; 40(11): 1634-1641.
3. Gaillard WD, Bhatia S, Bookheimer SY, Fazilat S, Sato S, Theodore WH. FDG-PET and volumetric MRI in the evaluation of patients with partial epilepsy. *Neurology* 1995; 45(1): 123-126.
4. Gogoleva SM, Ryvlin P, Sindou M, Fischer G, Jouvett A, Saint Pierre G et al. Brain glucose metabolism with [^{18}F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography before and after surgical resection of epileptogenic cavernous angiomas. *Stereotact Funct Neurosurg* 1997; 69(1-4 Pt 2): 225-228.
5. Hajek M, Antonini A, Leenders KL, Wieser HG. Mesial versus lateral temporal lobe epilepsy: metabolic differences in the temporal lobe shown by interictal ^{18}F -FDG positron emission tomography. *Neurology* 1993; 43(1): 79-86.
6. Heinz R, Ferris N, Lee EK, Radtke R, Crain B, Hoffman JM et al. MR and positron emission tomography in the diagnosis of surgically correctable temporal lobe epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994; 15(7): 1341-1348.
7. Henry TR, Mazziotta JC, Engel J Jr. Interictal metabolic anatomy of mesial temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 1993; 50(6): 582-589.
8. Hosokawa S, Kato M, Otsuka M, Kuwabara Y, Ichiya Y, Goto I. Positron emission tomography in epilepsy: correlative study. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1989; 43(3): 349-353.
9. Joo EY, Lee EK, Tae WS, Hong SB. Unitemporal vs bitemporal hypometabolism in mesial temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 2004; 61(7): 1074-1078.
10. Juhász C, Chugani DC, Padhye UN, Muzik O, Shah A, Asano E et al. Evaluation with α -[^{11}C]methyl-L-tryptophan positron emission tomography for reoperation after failed epilepsy surgery. *Epilepsia* 2004; 45(2): 124-130.
11. Kahane P, Merlet I, Grégoire MC, Munari C, Perret J, Mauguière F. An H_2 ^{15}O -PET study of cerebral blood flow changes during focal epileptic discharges induced by intracerebral electrical stimulation. *Brain* 1999; 122(10): 1851-1865.
12. Koepp MJ, Labbé C, Richardson MP, Brooks DJ, Van Paesschen W, Cunningham VJ et al. Regional hippocampal [^{11}C]flumazenil PET in temporal lobe epilepsy with unilateral and bilateral hippocampal sclerosis. *Brain* 1997; 120(10): 1865-1876.
13. Labiner DM, Weinand ME, Brainerd CJ, Ahern GL, Herring AM, Melgar MA. Prognostic value of concordant seizure focus localizing data in the selection of temporal lobectomy candidates. *Neurol Res* 2002; 24(8): 747-755.
14. Lee SK, Lee DS, Yeo JS, Lee JS, Kim YK, Jang MJ et al. FDG-PET images quantified by probabilistic atlas of brain and surgical prognosis of temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43(9): 1032-1038.

15. Lucignani G, Tassi L, Fazio F, Galli L, Grana C, Del Sole A et al. Double-blind stereo-EEG and FDG PET study in severe partial epilepsies: are the electric and metabolic findings related? *Eur J Nucl Med* 1996; 23(11): 1498-1507.
16. O'Brien TJ, Newton MR, Cook MJ, Berlangieri SU, Kilpatrick C, Morris K et al. Hippocampal atrophy is not a major determinant of regional hypometabolism in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38(1): 74-80.
17. Robinson S, Park TS, Blackburn LB, Bourgeois BF, Arnold ST, Dodson WE. Transparahippocampal selective amygdalohippocampectomy in children and adolescents: efficacy of the procedure and cognitive morbidity in patients. *J Neurosurg* 2000; 93(3): 402-409.
18. Rubin E, Dhawan V, Moeller JR, Takikawa S, Labar DR, Schaul N et al. Cerebral metabolic topography in unilateral temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1995; 45(12): 2212-2223.
19. Swartz BE, Brown C, Mandelkern MA, Khonsari A, Patell A, Thomas K et al. The use of 2-deoxy-2-[¹⁸F]fluoro-D-glucose (FDG-PET) positron emission tomography in the routine diagnosis of epilepsy. *Mol Imaging Biol* 2002; 4(3): 245-252.
20. Theodore WH, Kelley K, Toczek MT, Gaillard WD. Epilepsy duration, febrile seizures, and cerebral glucose metabolism. *Epilepsia* 2004; 45(3): 276-279.
21. Wakamoto H, Chugani DC, Juhász C, Muzik O, Kupsky WJ, Chugani HT. Alpha-methyl-L-tryptophan positron emission tomography in epilepsy with cortical developmental malformations. *Pediatr Neurol* 2008; 39(3): 181-188.

Ausschlussgrund E4 (Studententypen)

1. Adam C, Clemenceau S, Semah F, Hasboun D, Samson S, Aboujaoude N et al. Variability of presentation in medial temporal lobe epilepsy: a study of 30 operated cases. *Acta Neurol Scand* 1996; 94(1): 1-11.
2. Adam C, Clémenceau S, Semah F, Hasboun D, Samson S, Dormont D et al. Strategy of evaluation and surgical results in medial temporal lobe epilepsy [Französisch]. *Rev Neurol (Paris)* 1997; 153(11): 641-651.
3. Adelson PD, Peacock WJ, Chugani HT, Comair YG, Vinters HV, Shields WD et al. Temporal and extended temporal resections for the treatment of intractable seizures in early childhood. *Pediatr Neurosurg* 1992; 18(4): 169-178.
4. Altay EE, Fessler AJ, Gallagher M, Attarian HP, Dehdashti F, Vahle VJ et al. Correlation of severity of FDG-PET hypometabolism and interictal regional delta slowing in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46(4): 573-576.
5. Aso K, Watanabe K, Negoro T, Nakashima S. Frontal lobe epilepsy of childhood onset. *Epilepsia* 1997; 38(Suppl 6): 40-41.

6. Avery RA, Spencer SS, Studholme C, Stokking R, Morano G, Corsi M et al. Reproducibility of serial peri-ictal single-photon emission tomography difference images in epilepsy patients undergoing surgical resection. *Eur J Nucl Med* 2000; 27(1): 50-55.
7. Bagley LJ, Cecil KM. MR and PET assist in workup of patients with epilepsy. *Diagn Imaging* 2000; 22(1): 55-59.
8. Bauer R, Dobesberger J, Unterhofer C, Unterberger I, Walser G, Bauer G et al. Outcome of adult patients with temporal lobe tumours and medically refractory focal epilepsy. *Acta Neurochir (Wien)* 2007; 149(12): 1211-1216.
9. Behdad A, Limbrick DD Jr, Bertrand ME, Smyth MD. Epilepsy surgery in children with seizures arising from the rolandic cortex. *Epilepsia* 2009; 50(6): 1450-1461.
10. Benbadis SR, Heriaud L, Tatum WO IV, Vale FL. Epilepsy surgery, delays and referral patterns: are all your epilepsy patients controlled? *Seizure* 2003; 12(3): 167-170.
11. Benbadis SR, So NK, Antar MA, Barnett GH, Morris HH. The value of PET scan (and MRI and Wada test) in patients with bitemporal epileptiform abnormalities. *Arch Neurol* 1995; 52(11): 1062-1068.
12. Benifla M, Sala F Jr, Jane J, Otsubo H, Ochi A, Drake J et al. Neurosurgical management of intractable rolandic epilepsy in children: role of resection in eloquent cortex; clinical article. *J Neurosurg Pediatrics* 2009; 4(3): 199-216.
13. Boling WW, Lancaster M, Kraszpulski M, Palade A, Marano G, Puce A. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomographic imaging for the diagnosis of mesial temporal lobe epilepsy. *Neurosurgery* 2008; 63(6): 1130-1138.
14. Boon P, Calliauw L, De Reuck J, Hoksbergen I, Achten E, Thiery E et al. Clinical and neurophysiological correlations in patients with refractory partial epilepsy and intracranial structural lesions. *Acta Neurochir (Wien)* 1994; 128(1-4): 68-83.
15. Brodbeck V, Spinelli L, Lascano AM, Pollo C, Schaller K, Vargas MI et al. Electrical source imaging for presurgical focus localization in epilepsy patients with normal MRI. *Epilepsia* 2010; 51(4): 583-591.
16. Brunetto D, Garone C, Valenti V, Gentile V, Marchiani V, Moscano FC et al. ¹⁸FFDG-PET and SPM analysis role in focal epilepsy at infantile onset: an evolutive study [Italienisch]. *Bollettino / Lega Italiana contro l'Epilessia* 2010; (140): 235-238.
17. Carlson C, Teutonico F, Elliott RE, Moshel YA, LaJoie J, Miles D et al. Bilateral invasive electroencephalography in patients with tuberous sclerosis complex: a path to surgery? *J Neurosurg Pediatrics* 2011; 7(4): 421-430.
18. Carne RP, Cook MJ, MacGregor LR, Kilpatrick CJ, Hicks RJ, O'Brien TJ. "Magnetic resonance imaging negative positron emission tomography positive" temporal lobe epilepsy: FDG-PET pattern differs from mesial temporal lobe epilepsy. *Mol Imaging Biol* 2007; 9(1): 32-42.

19. Carne RP, O'Brien TJ, Kilpatrick CJ, MacGregor LR, Hicks RJ, Murphy MA et al. MRI-negative PET-positive temporal lobe epilepsy: a distinct surgically remediable syndrome. *Brain* 2004; 127(10): 2276-2285.
20. Chandra PS, Salamon N, Huang J, Wu JY, Koh S, Vinters HV et al. FDG-PET/MRI coregistration and diffusion-tensor imaging distinguish epileptogenic tubers and cortex in patients with tuberous sclerosis complex: a preliminary report. *Epilepsia* 2006; 47(9): 1543-1549.
21. Chang CP, Yen DJ, Yu SM, Liu RS, Chang HF, Hsieh HJ et al. Unilateral thalamic hypometabolism in patients with temporal lobe epilepsy. *J Formos Med Assoc* 2008; 107(7): 567-571.
22. Chassoux F, Rodrigo S, Semah F, Beuvon F, Landre E, Devaux B et al. FDG-PET improves surgical outcome in negative MRI Taylor-type focal cortical dysplasias. *Neurology* 2010; 75(24): 2168-2175.
23. Chassoux F, Semah F, Bouilleret V, Landre E, Devaux B, Turak B et al. Metabolic changes and electro-clinical patterns in mesio-temporal lobe epilepsy: a correlative study. *Brain* 2004; 127(1): 164-174.
24. Chee MW, Morris HH 3rd, Antar MA, Van Ness PC, Dinner DS, Rehm P et al. Presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy using interictal temporal spikes and positron emission tomography. *Arch Neurol* 1993; 50(1): 45-48.
25. Choi JY, Kim SJ, Hong SB, Seo DW, Hong SC, Kim BT et al. Extratemporal hypometabolism on FDG PET in temporal lobe epilepsy as a predictor of seizure outcome after temporal lobectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30(4): 581-587.
26. Chugani HT, Kumar A, Kupsky W, Asano E, Sood S, Juhász C. Clinical and histopathologic correlates of ^{11}C -alpha-methyl-L-tryptophan (AMT) PET abnormalities in children with intractable epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52(9): 1692-1698.
27. Chugani HT, Shewmon DA, Shields WD, Sankar R, Comair Y, Vinters HV et al. Surgery for intractable infantile spasms: neuroimaging perspectives. *Epilepsia* 1993; 34(4): 764-771.
28. Cui R, Zhou Q, Luan G. ^{18}F -FDG PET cerebral imaging for localizing epileptogenic foci and its relation to predicting operative outcome [Chinesisch]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2001; 81(16): 964-967.
29. Dainese F, Cracco E, Paladin F. FDG-PET in temporal lobe epilepsy: a study of the illness evolution [Italienisch]. *Bollettino / Lega Italiana contro l'Epilessia* 2010; (140): 239-241.
30. Debets RM, Van Veelen CW, Maquet P, Van Huffelen AC, Van Emde Boas W, Sadzot B et al. Quantitative analysis of 18/FDG-PET in the presurgical evaluation of patients suffering from refractory partial epilepsy: comparison with CT, MRI, and combined subdural and Depth. EEG. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1990; 50: 88-94.

31. Delbeke D, Lawrence SK, Abou-Khalil BW, Blumenkopf B, Kessler RM. Postsurgical outcome of patients with uncontrolled complex partial seizures and temporal lobe hypometabolism on ¹⁸FDG-positron emission tomography. *Invest Radiol* 1996; 31(5): 261-266.
32. Dellabadia J Jr, Bell WL, Keyes JW Jr, Mathews VP, Glazier SS. Assessment and cost comparison of sleep-deprived EEG, MRI and PET in the prediction of surgical treatment for epilepsy. *Seizure* 2002; 11(5): 303-309.
33. Devaux B, Marnet D, Landré E, Turak B, Rodrigo S, Varlet P et al. Surgical resection of focal cortical dysplasias in eloquent areas [Französisch]. *Épilepsies* 2009; 21(1): 45-53.
34. Dietrich RB, El Saden S, Chugani HT, Bentson J, Peacock WJ. Resective surgery for intractable epilepsy in children: radiologic evaluation. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991; 12(6): 1149-1158.
35. Duncan JD, Moss SD, Bandy DJ, Manwaring K, Kaplan AM, Reiman EM et al. Use of positron emission tomography for presurgical localization of eloquent brain areas in children with seizures. *Pediatr Neurosurg* 1997; 26(3): 144-156.
36. Dupont S, Semah F, Clémenceau S, Adam C, Baulac M, Samson Y. Accurate prediction of postoperative outcome in mesial temporal lobe epilepsy: a study using positron emission tomography with ¹⁸fluorodeoxyglucose. *Arch Neurol* 2000; 57(9): 1331-1336.
37. Engel J Jr, Brown WJ, Kuhl DE, Phelps ME, Mazziotta JC, Crandall PH. Pathological findings underlying focal temporal lobe hypometabolism in partial epilepsy. *Ann Neurol* 1982; 12(6): 518-528.
38. Engel J Jr, Henry TR, Risinger MW, Mazziotta JC, Sutherling WW, Levesque MF et al. Presurgical evaluation for partial epilepsy: relative contributions of chronic depth-electrode recordings versus FDG-PET and scalp-sphenoidal ictal EEG. *Neurology* 1990; 40(11): 1670-1677.
39. Engel J Jr, Kuhl DE, Phelps ME, Crandall PH. Comparative localization of epileptic foci in partial epilepsy by PCT and EEG. *Ann Neurol* 1982; 12(6): 529-537.
40. Foldvary N, Lee N, Hanson MW, Coleman RE, Hulette CM, Friedman AH et al. Correlation of hippocampal neuronal density and FDG-PET in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40(1): 26-29.
41. Fong JS, Jehi L, Najm I, Prayson RA, Busch R, Bingaman W. Seizure outcome and its predictors after temporal lobe epilepsy surgery in patients with normal MRI. *Epilepsia* 2011; 52(8): 1393-1401.
42. Garone C, Farsad M, Pettinato C, Nanni C, Sarajlija J, Malaspina E et al. Role of ¹⁸FFDG-PET and SPM analysis in frontal lobe epilepsy at infantile onset [Italienisch]. *Bollettino / Lega Italiana contro l'Epilessia* 2006; (133/134): 135-137.

43. González-Martínez JA, Gupta A, Kotagal P, Lachhwani D, Wyllie E, Lüders HO et al. Hemispherectomy for catastrophic epilepsy in infants. *Epilepsia* 2005; 46(9): 1518-1525.
44. Gupta A, Raja S, Kotagal P, Lachhwani D, Wyllie E, Bingaman WB. Ictal SPECT in children with partial epilepsy due to focal cortical dysplasia. *Pediatr Neurol* 2004; 31(2): 89-95.
45. Hader WJ, Mackay M, Otsubo H, Chitoku S, Weiss S, Becker L et al. Cortical dysplastic lesions in children with intractable epilepsy: role of complete resection. *J Neurosurg* 2004; 100(2 Suppl Pediatrics): 110-117.
46. Hajek M, Wieser HG, Khan N, Antonini A, Schrott PR, Maguire P et al. Preoperative and postoperative glucose consumption in mesiobasal and lateral temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1994; 44(11): 2125-2132.
47. Hamiwka L, Jayakar P, Resnick T, Morrison G, Ragheb J, Dean P et al. Surgery for epilepsy due to cortical malformations: ten-year follow-up. *Epilepsia* 2005; 46(4): 556-560.
48. Hammers A, Koepp MJ, Brooks DJ, Duncan JS. Periventricular white matter flumazenil binding and postoperative outcome in hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 2005; 46(6): 944-948.
49. Hammers A, Koepp MJ, Labbé C, Brooks DJ, Thom M, Cunningham VJ et al. Neocortical abnormalities of [^{11}C]-flumazenil PET in mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2001; 56(7): 897-906.
50. Henry TR, Sutherling WW, Engel J Jr, Risinger MW, Levesque MF, Mazziotta JC et al. Interictal cerebral metabolism in partial epilepsies of neocortical origin. *Epilepsy Res* 1991; 10(2-3): 174-182.
51. Ho SS, Berkovic SF, Berlangieri SU, Newton MR, Egan GF, Tochon-Danguy HJ et al. Comparison of ictal SPECT and interictal PET in the presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1995; 37(6): 738-745.
52. Hwang SI, Kim JH, Park SW, Han MH, Yu IK, Lee SH et al. Comparative analysis of MR imaging, positron emission tomography, and ictal single-photon emission CT in patients with neocortical epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22(5): 937-946.
53. Immonen A, Jutila L, Muraja-Murro A, Mervaala E, Äikiä M, Lamusuo S et al. Long-term epilepsy surgery outcomes in patients with MRI-negative temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2010; 51(11): 2260-2269.
54. Jayakar P, Dunoyer C, Dean P, Ragheb J, Resnick T, Morrison G et al. Epilepsy surgery in patients with normal or nonfocal MRI scans: integrative strategies offer long-term seizure relief. *Epilepsia* 2008; 49(5): 758-764.
55. Jeha LE, Najm I, Bingaman W, Dinner D, Widdess-Walsh P, Lüders H. Surgical outcome and prognostic factors of frontal lobe epilepsy surgery. *Brain* 2007; 130(2): 574-584.

56. Jenssen S, Liporace J, Nei M, O'Connor MJ, Sperling MR. Value of non-invasive testing when there are independent bitemporal seizures in the scalp EEG. *Epilepsy Res* 2006; 68(2): 115-122.
57. Jeong SW, Lee SK, Kim KK, Kim H, Kim JY, Chung CK. Prognostic factors in anterior temporal lobe resections for mesial temporal lobe epilepsy: multivariate analysis. *Epilepsia* 1999; 40(12): 1735-1739.
58. Juhász C, Chugani DC, Muzik O, Shah A, Asano E, Mangner TJ et al. Alpha-methyl-L-tryptophan PET detects epileptogenic cortex in children with intractable epilepsy. *Neurology* 2003; 60(6): 960-968.
59. Juhász C, Chugani DC, Muzik O, Watson C, Shah J, Shah A et al. Electroclinical correlates of flumazenil and fluorodeoxyglucose PET abnormalities in lesional epilepsy. *Neurology* 2000; 55(6): 825-835.
60. Juhász C, Chugani DC, Muzik O, Watson C, Shah J, Shah A et al. Is epileptogenic cortex truly hypometabolic on interictal positron emission tomography? *Ann Neurol* 2000; 48(1): 88-96.
61. Kalamangalam GP, Morris HH 3rd, Mani J, Lachhwani DK, Visweswaran S, Bingaman WM. Noninvasive correlates of subdural grid electrographic outcome. *J Clin Neurophysiol* 2009; 26(5): 333-341.
62. Kasper BS, Struffert T, Kasper EM, Fritscher T, Pauli E, Weigel D et al. ¹⁸Fluoroethyl-L-tyrosine-PET in long-term epilepsy associated glioneuronal tumors. *Epilepsia* 2011; 52(1): 35-44.
63. Kilpatrick C, Cook M, Kaye A, Murphy M, Matkovic Z. Non-invasive investigations successfully select patients for temporal lobe surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63(3): 327-333.
64. Kim CH, Chung CK, Lee SK, Lee YK, Chi JG. Parietal lobe epilepsy: surgical treatment and outcome. *Stereotact Funct Neurosurg* 2004; 82(4): 175-185.
65. Kim DW, Kim KK, Chu K, Chung CK, Lee SK. Surgical treatment of delayed epilepsy in hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome. *Neurology* 2008; 70(22 Pt 2): 2116-2122.
66. Kim DW, Lee SK, Chu K, Park KI, Lee SY, Lee CH et al. Predictors of surgical outcome and pathologic considerations in focal cortical dysplasia. *Neurology* 2009; 72(3): 211-216.
67. Kim DW, Lee SK, Nam H, Chu K, Chung CK, Lee SY et al. Epilepsy with dual pathology: surgical treatment of cortical dysplasia accompanied by hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 2010; 51(8): 1429-1435.
68. Kim JT, Bai SJ, Choi KO, Lee YJ, Park HJ, Kim DS et al. Comparison of various imaging modalities in localization of epileptogenic lesion using epilepsy surgery outcome in pediatric patients. *Seizure* 2009; 18(7): 504-510.

69. Kim MA, Heo K, Choo MK, Cho JH, Park SC, Lee JD et al. Relationship between bilateral temporal hypometabolism and EEG findings for mesial temporal lobe epilepsy: analysis of ^{18}F -FDG PET using SPM. *Seizure* 2006; 15(1): 56-63.
70. Kim SK, Lee DS, Lee SK, Kim YK, Kang KW, Chung CK et al. Diagnostic performance of [^{18}F]FDG-PET and ictal [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]-HMPAO SPECT in occipital lobe epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42(12): 1531-1540.
71. Kim SK, Na DG, Byun HS, Kim SE, Suh YL, Choi JY et al. Focal cortical dysplasia: comparison of MRI and FDG-PET. *J Comput Assist Tomogr* 2000; 24(2): 296-302.
72. Kim SK, Wang KC, Hwang YS, Kim KJ, Kim IO, Lee DS et al. Pediatric intractable epilepsy: the role of presurgical evaluation and seizure outcome. *Childs Nerv Syst* 2000; 16(5): 278-285.
73. Kim YH, Kang HC, Kim DS, Kim SH, Shim KW, Kim HD et al. Neuroimaging in identifying focal cortical dysplasia and prognostic factors in pediatric and adolescent epilepsy surgery. *Epilepsia* 2011; 52(4): 722-727.
74. Koutroumanidis M, Hennessy MJ, Seed PT, Elwes RD, Jarosz J, Morris RG et al. Significance of interictal bilateral temporal hypometabolism in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2000; 54(9): 1811-1821.
75. Kraemer DL, Griebel ML, Lee N, Friedman AH, Radtke RA. Surgical outcome in patients with epilepsy with occult vascular malformations treated with lesionectomy. *Epilepsia* 1998; 39(6): 600-607.
76. Kumar A, Juhász C, Asano E, Sood S, Muzik O, Chugani HT. Objective detection of epileptic foci by ^{18}F -FDG PET in children undergoing epilepsy surgery. *J Nucl Med* 2010; 51(12): 1901-1907.
77. Kun Lee S, Young Lee S, Kim DW, Soo Lee D, Chung CK. Occipital lobe epilepsy: clinical characteristics, surgical outcome, and role of diagnostic modalities. *Epilepsia* 2005; 46(5): 688-695.
78. Kurian M, Spinelli L, Delavelle J, Willi JP, Velazquez M, Chaves V et al. Multimodality imaging for focus localization in pediatric pharmacoresistant epilepsy. *Epileptic Disord* 2007; 9(1): 20-31.
79. Lamusuo S, Jutila L, Ylinen A, Kälviäinen R, Mervaala E, Haaparanta M et al. [^{18}F]FDG-PET reveals temporal hypometabolism in patients with temporal lobe epilepsy even when quantitative MRI and histopathological analysis show only mild hippocampal damage. *Arch Neurol* 2001; 58(6): 933-939.
80. Lee HW, Hong SB, Tae WS. Opposite ictal perfusion patterns of subtracted SPECT: hyperperfusion and hypoperfusion. *Brain* 2000; 123(10): 2150-2159.

81. Lee JJ, Kang WJ, Lee DS, Lee JS, Hwang H, Kim KJ et al. Diagnostic performance of ^{18}F -FDG PET and ictal $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO SPET in pediatric temporal lobe epilepsy: quantitative analysis by statistical parametric mapping, statistical probabilistic anatomical map, and subtraction ictal SPET. *Seizure* 2005; 14(3): 213-220.
82. Lee JJ, Lee SK, Lee SY, Park KI, Kim DW, Lee DS et al. Frontal lobe epilepsy: clinical characteristics, surgical outcomes and diagnostic modalities. *Seizure* 2008; 17(6): 514-523.
83. Lee SK, Lee SY, Kim KK, Hong KS, Lee DS, Chung CK. Surgical outcome and prognostic factors of cryptogenic neocortical epilepsy. *Ann Neurol* 2005; 58(4): 525-532.
84. Leiderman DB, Balish M, Sato S, Kufta C, Reeves P, Gaillard WD et al. Comparison of PET measurements of cerebral blood flow and glucose metabolism for the localization of human epileptic foci. *Epilepsy Res* 1992; 13(2): 153-157.
85. Liang S, Zhao M, Yi L, Li A, Sun Y. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis complex. *Epileptic Disord* 2009; 11(2): 166.
86. Liew CJ, Lim YM, Bonwetsch R, Shamim S, Sato S, Reeves-Tyer P et al. ^{18}F -FCWAY and ^{18}F -FDG PET in MRI-negative temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50(2): 234-239.
87. Lin TW, Kung de Aburto MA, Dahlbom M, Huang LL, Marvi MM, Tang M et al. Predicting seizure-free status for temporal lobe epilepsy patients undergoing surgery: prognostic value of quantifying maximal metabolic asymmetry extending over a specified proportion of the temporal lobe. *J Nucl Med* 2007; 48(5): 776-782.
88. Luther N, Rubens E, Sethi N, Kandula P, Labar DR, Harden C et al. The value of intraoperative electrocorticography in surgical decision making for temporal lobe epilepsy with normal MRI. *Epilepsia* 2011; 52(5): 941-948.
89. Manno EM, Sperling MR, Ding X, Jaggi J, Alavi A, O'Connor MJ et al. Predictors of outcome after anterior temporal lobectomy: positron emission tomography. *Neurology* 1994; 44(12): 2331-2336.
90. Markand ON, Salanova V, Worth R, Park HM, Wellman HN. Comparative study of interictal PET and ictal SPECT in complex partial seizures. *Acta Neurol Scand* 1997; 95(3): 129-136.
91. Marnet D, Devaux B, Chassoux F, Landré E, Mann M, Turak B et al. Surgical resection of focal cortical dysplasias in the central region [Französisch]. *Neurochirurgie* 2008; 54(3): 399-408.
92. Metsahonkala L, Kotagal P, Tuxhorn I, Wyllie E, Bingaman W. Bitemporal depth electrode investigation in children and adolescents with intractable temporal lobe epilepsy. *Epileptic Disord* 2009; 11(2): 162-163.
93. Meyer PT, Cortés-Blanco A, Pourdehnad M, Levy-Reis I, Desiderio L, Jang S et al. Inter-modality comparisons of seizure focus lateralization in complex partial seizures. *Eur J Nucl Med* 2001; 28(10): 1529-1540.

94. Mukahira K, Oguni H, Awaya Y, Tanaka T, Saito K, Shimizu H et al. Study on surgical treatment of intractable childhood epilepsy. *Brain Dev* 1998; 20(3): 154-164.
95. Murphy MA, O'Brien TJ, Morris K, Cook MJ. Multimodality image-guided surgery for the treatment of medically refractory epilepsy. *J Neurosurg* 2004; 100(3): 452-462.
96. Newberg AB, Alavi A, Berlin J, Mozley PD, O'Connor M, Sperling M. Ipsilateral and contralateral thalamic hypometabolism as a predictor of outcome after temporal lobectomy for seizures. *J Nucl Med* 2000; 41(12): 1964-1968.
97. O'Brien TJ, Miles K, Ware R, Cook MJ, Binns DS, Hicks RJ. The cost-effective use of ^{18}F -FDG PET in the presurgical evaluation of medically refractory focal epilepsy. *J Nucl Med* 2008; 49(6): 931-937.
98. Ollenberger GP, Byrne AJ, Berlangieri SU, Rowe CC, Pathmaraj K, Reutens DC et al. Assessment of the role of FDG PET in the diagnosis and management of children with refractory epilepsy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32(11): 1311-1316.
99. Otsuki T. Neuroimaging and presurgical evaluation of symptomatic epilepsies. *Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 58(3): S13-S15.
100. Otsuki T, Yoshimoto T. Surgical treatment of intractable epilepsy in children: indication for resective surgery. *Epilepsia* 2000; 41(Suppl 9): 26-27.
101. Papathanassiou D, Domange-Testard A, Thiriaux A, Bruna-Muraille C, Cuif-Job A, Motte J et al. FDG PET role in the management of refractory epilepsy [Französisch]. *Médecine Nucléaire* 2009; 33(6): 352-362.
102. Park CK, Kim SK, Wang KC, Hwang YS, Kim KJ, Chae JH et al. Surgical outcome and prognostic factors of pediatric epilepsy caused by cortical dysplasia. *Childs Nerv Syst* 2006; 22(6): 586-592.
103. Park SW, Chang KH, Kim HD, Song IC, Lee DS, Lee SK et al. Lateralizing ability of single-voxel proton MR spectroscopy in hippocampal sclerosis: comparison with MR imaging and positron emission tomography. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22(4): 625-631.
104. Parker F, Levesque MF. Presurgical contribution of quantitative stereotactic positron emission tomography in temporo limbic epilepsy. *Surg Neurol* 1999; 51(2): 202-210.
105. Phi JH, Cho BK, Wang KC, Lee JY, Hwang YS, Kim KJ et al. Longitudinal analyses of the surgical outcomes of pediatric epilepsy patients with focal cortical dysplasia. *J Neurosurg Pediatr* 2010; 6(1): 49-56.
106. Phi JH, Paeng JC, Lee HS, Wang KC, Cho BK, Lee JY et al. Evaluation of focal cortical dysplasia and mixed neuronal and glial tumors in pediatric epilepsy patients using ^{18}F -FDG and ^{11}C -methionine pet. *J Nucl Med* 2010; 51(5): 728-734.
107. Plotkin M, Amthauer H, Merschhemke M, Lüdemann L, Hartkop E, Ruf J et al. Use of statistical parametric mapping of ^{18}F -FDG-PET in frontal lobe epilepsy. *Nucl Med (Stuttg)* 2003; 42(5): 190-196.

108. Radtke RA, Hanson MW, Hoffman JM, Crain BJ, Walczak TS, Lewis DV et al. Temporal lobe hypometabolism on PET: predictor of seizure control after temporal lobectomy. *Neurology* 1993; 43(6): 1088-1092.
109. Radtke RA, Hanson MW, Hoffman JM, Heinz ER, Walczak TS, Lewis DV et al. Positron emission tomography: comparison of clinical utility in temporal lobe and extratemporal epilepsy. *J Epilepsy* 1994; 7(1): 27-33.
110. Rosenberg DS, Demarquay G, Jouvet A, Le Bars D, Streichenberger N, Sindou M et al. [¹¹C]-Methionine PET: dysembryoplastic neuroepithelial tumours compared with other epileptogenic brain neoplasms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76(12): 1686-1692.
111. Ryvlin P, Philippon B, Cinotti L, Froment JC, Le Bars D, Mauguière F. Functional neuroimaging strategy in temporal lobe epilepsy: a comparative study of ¹⁸FDG-PET and ^{99m}Tc-HMPAO-SPECT. *Ann Neurol* 1992; 31(6): 650-656.
112. Sackellares JC, Siegel GJ, Abou-Khalil BW, Hood TW, Gilman S, McKeever PE et al. Differences between lateral and mesial temporal metabolism interictally in epilepsy of mesial temporal origin. *Neurology* 1990; 40(9): 1420-1426.
113. Sakamoto S, Takami T, Tsuyuguchi N, Morino M, Ohata K, Inoue Y et al. Prediction of seizure outcome following epilepsy surgery: asymmetry of thalamic glucose metabolism and cerebral neural activity in temporal lobe epilepsy. *Seizure* 2009; 18(1): 1-6.
114. Sakamoto S, Tsuyuguchi N, Takami T, Morino M, Goto T, Hattori H et al. Interictal patterns of cerebral glucose metabolism, perfusion, and magnetic field in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44(9): 1196-1206.
115. Salamon N, Kung J, Shaw SJ, Koo J, Koh S, Wu JY et al. FDG-PET/MRI coregistration improves detection of cortical dysplasia in patients with epilepsy. *Neurology* 2008; 71(20): 1594-1601.
116. Salanova V, Markand O, Worth R. Longitudinal follow-up in 145 patients with medically refractory temporal lobe epilepsy treated surgically between 1984 and 1995. *Epilepsia* 1999; 40(10): 1417-1423.
117. Salanova V, Markand O, Worth R. Focal functional deficits in temporal lobe epilepsy on PET scans and the intracarotid amobarbital procedure: comparison of patients with unitemporal epilepsy with those requiring intracranial recordings. *Epilepsia* 2001; 42(2): 198-203.
118. Salanova V, Markand O, Worth R. Temporal lobe epilepsy: analysis of patients with dual pathology. *Acta Neurol Scand* 2004; 109(2): 126-131.
119. Salanova V, Markand O, Worth R, Garg B, Patel H, Asconape J et al. Presurgical evaluation and surgical outcome of temporal lobe epilepsy. *Pediatr Neurol* 1999; 20(3): 179-184.

120. Salanova V, Markand O, Worth R, Smith R, Wellman H, Hutchins G et al. FDG-PET and MRI in temporal lobe epilepsy: relationship to febrile seizures, hippocampal sclerosis and outcome. *Acta Neurol Scand* 1998; 97(3): 146-153.
121. Salzberg M, Taher T, Davie M, Carne R, Hicks RJ, Cook M et al. Depression in temporal lobe epilepsy surgery patients: an FDG-PET study. *Epilepsia* 2006; 47(12): 2125-2130.
122. Schwartz TH. MRI-negative temporal lobe epilepsy: is there a role for PET? *Epilepsy Curr* 2005; 5(3): 118-119.
123. Seo JH, Holland K, Rose D, Rozhkov L, Fujiwara H, Byars A et al. Multimodality imaging in the surgical treatment of children with nonlesional epilepsy. *Neurology* 2011; 76(1): 41-48.
124. Seo JH, Noh BH, Lee JS, Kim DS, Lee SK, Kim TS et al. Outcome of surgical treatment in non-lesional intractable childhood epilepsy. *Seizure* 2009; 18(9): 625-629.
125. Shah J, Zhai H, Fuerst D, Watson C. Hypersalivation in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47(3): 644-651.
126. Shih YH, Lirng JF, Yen DJ, Ho DM, Yiu CH. Surgery of intractable temporal lobe epilepsy presented with structural lesions. *J Chin Med Assoc* 2003; 66(10): 565-571.
127. Shih YH, Yiu CH, Huang CI. Role of foramen ovale electrodes in presurgical evaluation of intractable complex partial seizures. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1997; 60(3): 155-160.
128. Snead OC 3rd, Chen LS, Mitchell WG, Kongelbeck SR, Raffel C, Gilles FH et al. Usefulness of [¹⁸F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in pediatric epilepsy surgery. *Pediatr Neurol* 1996; 14(2): 98-107.
129. Snead OC 3rd, Nelson MD Jr. PET does not eliminate need for extraoperative, intracranial monitoring in pediatric epilepsy surgery. *Pediatr Neurol* 1993; 9(5): 409-411.
130. Son YJ, Chung CK, Lee SK, Chang KH, Lee DS, Yi YN et al. Comparison of localizing values of various diagnostic tests in non-lesional medial temporal lobe epilepsy. *Seizure* 1999; 8(8): 465-470.
131. Spanaki MV, Kopylev L, DeCarli C, Gaillard WD, Liow K, Fazilat S et al. Postoperative changes in cerebral metabolism in temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 2000; 57(10): 1447-1452.
132. Spanaki MV, Spencer SS, Corsi M, MacMullan J, Seibyl J, Zubal IG. Sensitivity and specificity of quantitative difference SPECT analysis in seizure localization. *J Nucl Med* 1999; 40(5): 730-736.
133. Sperli F, Spinelli L, Seeck M, Kurian M, Michel CM, Lantz G. EEG source imaging in pediatric epilepsy surgery: a new perspective in presurgical workup. *Epilepsia* 2006; 47(6): 981-990.

134. Sperling MR, Gur RC, Alavi A, Gur RE, Resnick S, O'Connor MJ et al. Subcortical metabolic alterations in partial epilepsy. *Epilepsia* 1990; 31(2): 145-155.
135. Srikijvilaikul T, Najm IM, Hovinga CA, Prayson RA, Gonzalez-Martinez J, Bingaman WE. Seizure outcome after temporal lobectomy in temporal lobe cortical dysplasia. *Epilepsia* 2003; 44(11): 1420-1424.
136. Struck AF, Hall LT, Floberg JM, Perlman SB, Dulli DA. Surgical decision making in temporal lobe epilepsy: a comparison of [^{18}F]FDG-PET, MRI, and EEG. *Epilepsy Behav* 2011; 22(2): 293-297.
137. Swartz BE, Delgado-Escueta AV, Walsh GO, Rich JR, Dwan PS, DeSalles AA et al. Surgical outcomes in pure frontal lobe epilepsy and foci that mimic them. *Epilepsy Res* 1998; 29(2): 97-108.
138. Swartz BE, Tomiyasu U, Delgado-Escueta AV, Mandelkern M, Khonsari A. Neuroimaging in temporal lobe epilepsy: test sensitivity and relationships to pathology and postoperative outcome. *Epilepsia* 1992; 33(4): 624-634.
139. Swartz BW, Khonsari A, Vrown C, Mandelkern M, Simpkins F, Krisdakumtorn T. Improved sensitivity of ^{18}F FDG-positron emission tomography scans in frontal and "frontal plus" epilepsy. *Epilepsia* 1995; 36(4): 388-395.
140. Takaya S, Hanakawa T, Hashikawa K, Ikeda A, Sawamoto N, Nagamine T et al. Prefrontal hypofunction in patients with intractable mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2006; 67(9): 1674-1676.
141. Takaya S, Mikuni N, Mitsueda T, Satow T, Taki J, Kinoshita M et al. Improved cerebral function in mesial temporal lobe epilepsy after subtemporal amygdalohippocampectomy. *Brain* 2009; 132(1): 185-194.
142. Talanow R, Ruggieri P, Alexopoulos A, Lachhwani D, Wu G. PET manifestation in different types of pathology in epilepsy. *Clin Nucl Med* 2009; 34(10): 670-674.
143. Tandon N, Alexopoulos AV, Warbel A, Najm IM, Bingaman WE. Occipital epilepsy: spatial categorization and surgical management. *J Neurosurg* 2009; 110(2): 306-318.
144. Tang L, Mantle M, Ferrari P, Schiffbauer H, Rowley HA, Barbaro NM et al. Consistency of interictal and ictal onset localization using magnetoencephalography in patients with partial epilepsy. *J Neurosurg* 2003; 98(4): 837-845.
145. Tatlidil R, Luther S, West A, Jadvar H, Kingman T. Comparison of fluorine-18 deoxyglucose and O-15 water PET in temporal lobe epilepsy. *Acta Neurol Belg* 2000; 100(4): 214-220.
146. Tatlidil R, Xiong J, Luther S. Presurgical lateralization of seizure focus and language dominant hemisphere with O-15 water PET imaging. *Acta Neurol Scand* 2000; 102(2): 73-80.

147. Tatum WO 4th, Benbadis SR, Hussain A, Al-Saadi S, Kaminski B, Heriaud LS et al. Ictal EEG remains the prominent predictor of seizure-free outcome after temporal lobectomy in epileptic patients with normal brain MRI. *Seizure* 2008; 17(7): 631-636.
148. Theodore WH, Gaillard WD. Positron emission tomography in neocortical epilepsies. *Adv Neurol* 2000; 84: 435-446.
149. Theodore WH, Sato S, Kufta C, Balish MB, Bromfield EB, Leiderman DB. Temporal lobectomy for uncontrolled seizures: the role of positron emission tomography. *Ann Neurol* 1992; 32(6): 789-794.
150. Tripathi M, Garg A, Gaikwad S, Bal CS, Chitra S, Prasad K et al. Intra-operative electrocorticography in lesional epilepsy. *Epilepsy Res* 2010; 89(1): 133-141.
151. Tripathi M, Singh MS, Padma MV, Gaikwad S, Bal CS, Tripathi M et al. Surgical outcome of cortical dysplasias presenting with chronic intractable epilepsy: a 10-year experience. *Neurol India* 2008; 56(2): 138-143.
152. Uijl SG, Leijten FSS, Arends JBAM, Parra J, Van Huffelen AC, Moons KGM. The added value of [^{18}F]-fluoro-D-deoxyglucose positron emission tomography in screening for temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia* 2007; 48(11): 2121-2129.
153. Uijl SG, Leijten FSS, Arends JBAM, Parra J, Van Huffelen AC, Moons KGM. Prognosis after temporal lobe epilepsy surgery: the value of combining predictors. *Epilepsia* 2008; 49(8): 1317-1323.
154. Van Bogaert P, Massager N, Tugendhaft P, Wikler D, Damhaut P, Levivier M et al. Statistical parametric mapping of regional glucose metabolism in mesial temporal lobe epilepsy. *Neuroimage* 2000; 12(2): 129-138.
155. Van Veelen CW, Debets RM. Functional neurosurgery in the treatment of epilepsy in the Netherlands: aspects of presurgical evaluation and the contribution of subdural and stereotactically implanted depth electrodes in the Dutch Workgroup for Functional Surgery. *Acta Neurochir (Wien)* 1993; 124(1): 7-10.
156. Viñas FC, Zamorano L, Mueller RA, Jiang Z, Chugani H, Fuerst D et al. [^{15}O]-water PET and intraoperative brain mapping: a comparison in the localization of eloquent cortex. *Neurol Res* 1997; 19(6): 601-608.
157. Vinton AB, Carne R, Hicks RJ, Desmond PM, Kilpatrick C, Kaye AH et al. The extent of resection of FDG-PET hypometabolism relates to outcome of temporal lobectomy. *Brain* 2007; 130(2): 548-560.
158. Wetjen NM, Marsh WR, Meyer FB, Cascino GD, So E, Britton JW et al. Intracranial electroencephalography seizure onset patterns and surgical outcomes in nonlesional extratemporal epilepsy. *J Neurosurg* 2009; 110(6): 1147-1152.

159. Winkler PA, Herzog C, Henkel A, Arnold S, Werhahn KJ, Yousry TA et al. Nichtinvasives Protokoll für die epilepsiechirurgische Behandlung fokaler Epilepsien. *Nervenarzt* 1999; 70(12): 1088-1093.
160. Won HJ, Chang KH, Cheon JE, Kim HD, Lee DS, Han MH et al. Comparison of MR imaging with PET and ictal SPECT in 118 patients with intractable epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20(4): 593-599.
161. Wong CH, Bleasel A, Wen L, Eberl S, Byth K, Fulham M et al. The topography and significance of extratemporal hypometabolism in refractory mesial temporal lobe epilepsy examined by FDG-PET. *Epilepsia* 2010; 51(8): 1365-1373.
162. Wong CY, Geller EB, Chen EQ, MacIntyre WJ, Morris HH 3rd, Raja S et al. Outcome of temporal lobe epilepsy surgery predicted by statistical parametric PET imaging. *J Nucl Med* 1996; 37(7): 1094-1100.
163. Wong CYO, Gannon J, Bong J, Wong CO, Saha GB. Computer-assisted lateralization of unilateral temporal lobe epilepsy using Z-score parametric F-18 FDG PET images. *BMC Nucl Med* 2007; 7: 5.
164. Wu JY, Sankar R, Lerner JT, Matsumoto JH, Vinters HV, Mathern GW. Removing interictal fast ripples on electrocorticography linked with seizure freedom in children. *Neurology* 2010; 75(19): 1686-1694.
165. Wu XT, Li L, Yan B, Stefan H, Lei D, Zhou D. How to effectively constraint the cost of presurgical evaluation for resective surgery in low-income population: clinically oriented opinions. *Seizure* 2011; 20(5): 425-427.
166. Wyllie E, Baumgartner C, Prayson R, Estes M, Comair Y, Kosalko J et al. The clinical spectrum of focal cortical dysplasia and epilepsy. *J Epilepsy* 1994; 7(4): 303-312.
167. Wyllie E, Comair YG, Kotagal P, Bulacio J, Bingaman W, Ruggieri P. Seizure outcome after epilepsy surgery in children and adolescents. *Ann Neurol* 1998; 44(5): 740-748.
168. Yang KJ, Wang KW, Wu HP, Qi ST. Radiosurgical treatment of intractable epilepsy with low radiation dose. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao* 2002; 22(7): 645-647.
169. Yasargil MG, Krakenbühl N, Roth P, Hsu SPC, Yasargil DCH. The selective amygdalohippocampectomy for intractable temporal limbic seizures. *J Neurosurg* 2010; 112(1): 168-185.
170. Yun CH, Lee SK, Lee SY, Kim KK, Jeong SW, Chung CK. Prognostic factors in neocortical epilepsy surgery: multivariate analysis. *Epilepsia* 2006; 47(3): 574-579.
171. Zubal IG, Avery RA, Stokking R, Studholme C, Corsi M, Dey H et al. Ratio-images calculated from interictal positron emission tomography and single-photon emission computed tomography for quantification of the uncoupling of brain metabolism and perfusion in epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41(12): 1560-1566.

Ausschlussgrund E5 (Mehrfachpublikation)

1. Kahane P, Mauguière F. Ictal cerebral blood flow (CBF) changes studied by positron emission tomography (PET) and simultaneous stereoelectroencephalographic recordings (SEEG) [Französisch]. *Rev Neurol (Paris)* 1999; 155(6-7): 472-476.

Ausschlussgrund E6 (Vollpublikation)

1. Andersen Becser N, Alving J, Beniczky S. Effect of medication withdrawal on interictal EEG in presurgical evaluation: a retrospective study. *Epilepsia* 2009; 50(Suppl 4): 222-223.
2. Batista CE, Chugani DC, Luat A, Govindan RM, Lu X, Juhasz C et al. Differences between epileptogenic tubers in tuberous sclerosis complex (TSC) 1 and 2. *Epilepsia* 2009; 50(Suppl s11): 480-481.
3. Juhász C, Muzik O, Chugani HT, Chakraborty PK, Sood S, Chugani DC. Increased tryptophan metabolism in dysembryoplastic neuroepithelial tumors: a PET study. *Neuro Oncol* 2010; 12(6): ii34.
4. Kaprelyan A, Deleva N, Klissarova A, Bochev P. The use of interictal ¹⁸F-fluorodeoxyglucose PET for detection of epileptic foci. *Eur J Neurol* 2010; 17(Suppl 3): 280.
5. Knowlton R, Limdi N, Elgavish R, Paige AL, Kim H, Riley K et al. Utility of functional imaging localization tests on epilepsy surgery decision-making. *Epilepsia* 2009; 50(Suppl s11): 458-459.
6. Lee SK, Kim DW, Chu K, Chung CK. Epilepsy with dual pathology: surgical treatment of cortical dysplasia with hippocampal sclerosis. *Eur J Neurol* 2009; 16(Suppl 3): 485.
7. Phi JH, Paeng JC, Lee HS, Wang KC, Cho BK, Lee JY et al. Differential diagnosis of focal cortical dysplasia and mixed neuronal and glial tumors in pediatric epilepsy patients using ¹⁸F-FDG and ¹¹C-methionine PET. *Childs Nerv Syst* 2010; 26(10): 1449.
8. Pozo M, Pascau J, Rojo P, Maldonado A, Gonzalez F, Desco M et al. 19: correlation between FDG PET data and EEG dipole modeling. *Clin Positron Imaging* 2000; 3(4): 173.
9. Singh A. An early age at surgery and completeness of resection predicts favourable seizure outcome in focal cortical dysplasia (FCD). *J Neurol Sci* 2009; 285(Suppl 1): S108.
10. Tripathi M, Aggarwal V, Singh P, Goel M, Garg A, Bal C et al. Correlation of interictal spikes, ictal onset pattern, propagation time and postoperative discharges with outcome in persons undergoing epilepsy surgery. *Epilepsia* 2011; 52(Suppl s6): 190-191.

Anhang D – Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen, die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens an den G-BA übersandt wurden, für das Krankheitsbild der Epilepsie

Ausschlussgrund E1 (Population)

1. Savic I, Thorell JO, Roland P. [¹¹C]flumazenil positron emission tomography visualizes frontal epileptogenic regions. *Epilepsia* 1995; 36(12): 1225-1232.

Ausschlussgrund E2 (Prüftechnologie / Referenzstandard)

1. Abou-Khalil BW, Siegel GJ, Sackellares JC, Gilman S, Hichwa R, Marshall R. Positron emission tomography studies of cerebral glucose metabolism in chronic partial epilepsy. *Ann Neurol* 1987; 22(4): 480-486.

2. Bauer J, Stefan H, Feistel H, Schuler P, Platsch G, Neubauer U et al. Iktuale und interiktuale ^{99m}Tc-HMPAO-SPECT Untersuchungen bei Temporallappenepilepsien mit unilateralem EEG-Fokus. *Nervenarzt* 1991; 62(12): 745-749.

3. Jobst BC, Siegel AM, Thadani VM, Roberts DW, Rhodes HC, Williamson PD. Intractable seizures of frontal lobe origin: clinical characteristics, localizing signs, and results of surgery. *Epilepsia* 2000; 41(9): 1139-1152.

4. Lorenzo NY, Parisi JE, Cascino GD, Jack CR Jr, Marsh WR, Hirschorn KA. Intractable frontal lobe epilepsy: pathological and MRI features. *Epilepsy Res* 1995; 20(2): 171-178.

5. Mosewich RK, So EL, O'Brien TJ, Cascino GD, Sharbrough FW, Marsh WR et al. Factors predictive of the outcome of frontal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia* 2000; 41(7): 843-849.

6. Stefan H, Quesnay LF, Fiestel H, Schüler P, Weis M, Rummel C et al. Presurgical evaluation in frontal lobe epilepsy: a multimethodological approach. In: Jasper HH (Ed). *Epilepsy and the functional anatomy of the frontal lobe*. New York: Raven Press; 1995. S. 213-220. (Advances in neurology; Band 66).

7. Venz S, Cordes M, Straub HB, Hierholzer J, Schröder R, Richter W et al. Präoperative Bewertung pharmakoresistenter fokaler Epilepsien mit der ¹²³J-Iomazenil-SPECT: Vergleich mit dem Video/EEG-Monitoring und postoperativen Ergebnissen. *Nuklearmedizin* 1994; 33(5): 189-193.

Ausschlussgrund E4 (Studientypen)

1. Kuwert T, Bartenstein P, Grunwald F, Herholz K, Larisch R, Sabri O et al. Klinische Wertigkeit der Positronen-Emissions-Tomographie in der Neuromedizin: Positionspapier zu den Ergebnissen einer interdisziplinären Konsensuskonferenz. *Nervenarzt* 1998; 69(12): 1045-1060.

2. Konsensus: Neuro-PET. *Nuklearmedizin* 1997; 36(7): 46-47.

3. Chauvel P. Semiologie der Frontallappenanfälle. In: Wolf P (Ed). *Epilepsie*. Reinbek: Einhorn Presse Verlag; 1989. S. 26-34.

4. Dodel RC, Pepperl S, Kohne-Volland R, Szucs T, Werhahn KJ, Noachtar S et al. Kosten der medikamentösen Behandlung neurologischer Erkrankungen: Morbus Parkinson, Dystonie, Epilepsie. Med Klin 1996; 91(7): 479-485.
5. Engel J, Van Ness PC, Rasmussen TB, Ojemann LM. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel J Jr (Ed). Surgical treatment of the epilepsies. New York: Raven Press; 1993. S. 609-621.
6. Mihara T, Matsuda K, Tottori T, Otsubo T, Kubota Y, Inoue Y et al. Focal cortical dysplasia and epilepsy surgery [Japanisch]. No To Hattatsu 1997; 29(2): 134-144.
7. Schwarz A, Kuwert T. Klinische Wertigkeit der PET in der Neuromedizin. Der Nuklearmediziner 2000; 23(3): 153-160.
8. Willoch F, Arnold S, Noachtar S, Bartenstein P. Die Positronen-Emissionstomographie in der präoperativen Epilepsiediagnostik. Der Nuklearmediziner 1997; 20: 107-113.

Anhang E – Beurteilung der Qualität von systematischen Übersichten und Primärstudien

E.1 – Qualitätsbeurteilung von systematischen Übersichten nach den Kriterien von Oxman und Guyatt [51,52]

Item	Frage	ja	teilweise	nein	unklar
1	Wurde die Suchmethodik berichtet?	☐	☐	☐	--
2	Wurde eine umfassende Literatursuche durchgeführt?	☐	--	☐	☐
3	Wurden die Einschlusskriterien für die Primärstudien benannt?	☐	☐	☐	--
4	Wurde Selektionsbias vermieden?	☐	--	☐	☐
5	Wurden die Kriterien, die zur Erfassung der Validität eingeschlossener Studien herangezogen wurden, berichtet?	☐	☐	☐	--
6	Wurde die Validität der eingeschlossenen Studien angemessen bewertet?	☐	--	☐	☐
7	Wurden die Methoden, die zum Pooling verwendet wurden, berichtet?	☐	☐	☐	--
8	Wurden die Ergebnisse der Studien, auf denen die Schlussfolgerung beruht, angemessen gepoolt (in Bezug auf die primäre Fragestellung des Reviews)?	☐	--	☐	☐
9	Wurden die Schlussfolgerungen der Autoren für die Primärfrage durch die Daten und / oder die Analyse unterstützt?	☐	☐	☐	--
Gesamtbewertung (1–7)		1–4 (keine adäquate systematische Übersicht) 5–7 (adäquate systematische Übersicht)			

E.2 – Ergebnisse der Qualitätsbeurteilung von systematischen Übersichten nach Oxman und Guyatt [51,52]

Ergebnisse der Qualitätsbewertung der systematischen Übersichten, die nach Oxman und Guyatt bewertet wurden, aber nicht in den Bericht eingeschlossen wurden

Meta-Analysen	OG1	OG2	OG3	OG4	OG5	OG6	OG7	OG8	OG9	Gesamtpunkte
MSAC 2004	+	+	+	-	+	?	-	?	+	4
Willmann 2007	+	+	+	?	-	-	+	+	+	3
OG1 bis OG9: Qualitätskriterien nach Oxman und Guyatt; +: Kriterium trifft zu; -: Kriterium trifft nicht zu; ?: unklar										

Die Autoren in Willmann 2007 [30] gaben an, dass keine Interessenkonflikte bestanden. In der systematischen Übersicht des Medical Services Advisory Committee (MSAC) 2004 [105] fanden sich keine Angaben zu Interessenkonflikten der Autoren.

QUADAS-2

Patienten (klinischer Kontext, intendierter Einsatz für den Indextest, klinisches Erscheinungsbild, vorangegangene Tests):
Indextest(s):
Referenzstandard und Zielerkrankung*:



Schritt 3: Bewertung des Verzerrungspotenzials und der Übertragbarkeit

QUADAS-2 gliedert sich in 4 Domänen. Jede Primärstudie wird in diesen 4 Domänen bezüglich ihres Verzerrungspotenzials und ihrer Übertragbarkeit auf die jeweilige Fragestellung (wie unter Schritt 1 definiert) bewertet. In jeder Domäne wird über eine Reihe von Indikatorfragen eine Bewertung des Verzerrungspotenzials und der Übertragbarkeit ermöglicht.

Domäne 1: Patientenselektion

A. Verzerrungspotenzial

Bitte beschreiben Sie die Methoden der Patientenselektion:	Quelle

- | | |
|--|----------------|
| (1) Wurde eine konsekutive oder zufällige Stichprobe von Patienten eingeschlossen? | ja/nein/unklar |
| (2) Wurde ein Fall-Kontroll-Design vermieden? | ja/nein/unklar |
| (3) Wurden inadäquate Studienausschlüsse vermieden? | ja/nein/unklar |
- Bitte JEWEILS begründen, falls eine der 3 Fragen mit unklar oder nein bewertet wurde:**

Könnte die Auswahl der Patienten zu systematischen Verzerrungen geführt haben?

Verzerrungspotenzial: NIEDRIG/HOCH/UNKLAR

B. Bedenken bzgl. der Übertragbarkeit

Bitte beschreiben Sie das eingeschlossene Patientenkollektiv (vorangegangene Tests, klinisches Erscheinungsbild, intendierter Einsatz für den Indextest und klinischer Kontext)	Quelle

Gibt es Bedenken, dass die Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, nicht der Fragestellung des IQWiG-Berichts entsprechen könnten?

Bedenken: GERING/STARK/UNKLAR

Bitte begründen, falls „stark“ oder „unklar“:

Domäne 2: Indextest(s)

Wenn mehr als ein Indextest untersucht wurde, bitte für jeden Indextest separat ausfüllen

Indextest I:

A. Verzerrungspotenzial

Bitte beschreiben Sie den Indextest und wie er durchgeführt und ausgewertet wurde:	Bewertung / Quelle
❖ Wurde der Indextest ohne Wissen über die Ergebnisse des Referenztests ausgewertet?	ja/nein/unklar Quelle
❖ Wenn ein Grenzwert benutzt wurde, war er prospektiv festgelegt worden?	ja/nein/unklar Quelle

Könnten der Indextest, seine Durchführung oder seine Auswertung
zu systematischen Verzerrungen geführt haben?

Verzerrungspotenzial: NIEDRIG/HOCH/UNKLAR

B. Bedenken bzgl. der Übertragbarkeit

Gibt es Bedenken, dass der Indextest, seine Durchführung
oder seine Auswertung der Fragestellung der systematischen
Übersicht nicht entsprechen könnten?

Bedenken: GERING/STARK/UNKLAR

Bitte begründen, falls „stark“ oder „unklar“:

Domäne 3: Referenzstandard

A. Verzerrungspotenzial

Bitte beschreiben Sie den Referenzstandard und wie er durchgeführt und ausgewertet wurde:	Bewertung / Quelle
❖ Ist es wahrscheinlich, dass der Referenzstandard die Zielerkrankung korrekt klassifiziert?	ja/nein/unklar Quelle
❖ Wurden die Ergebnisse des Referenzstandards ohne Wissen der Ergebnisse des Indextests ausgewertet?	ja/nein/unklar Quelle

Könnte der Referenzstandard, seine Durchführung oder seine Auswertung zu systematischen Verzerrungen geführt haben?

Verzerrungspotenzial: NIEDRIG/HOCH/UNKLAR

B. Bedenken bzgl. der Übertragbarkeit

Gibt es Bedenken, dass die Zielerkrankung, wie sie durch den Referenzstandard definiert wird, der Fragestellung der systematischen Übersicht nicht entsprechen könnte?

Bedenken: GERING/STARK/UNKLAR

Bitte begründen, falls „stark“ oder „unklar“:

Domäne 4: Patientenfluss und zeitlicher Ablauf

A. Verzerrungspotenzial

Bitte beschreiben Sie jegliche Patienten, die den/die Indextest(s) und/oder den Referenzstandard nicht erhalten haben oder aus der 4-Felder-Tafel ausgeschlossen wurden (beziehen Sie sich dabei auf das Flussdiagramm):

Beschreiben Sie das Zeitintervall und jegliche Interventionen zwischen Indextest(s) und Referenzstandard

- | | |
|--|----------------|
| (1) War die Zeitspanne zwischen Indextest(s) und Referenzstandard adäquat? | ja/nein/unklar |
| (2) Haben alle Patienten einen Referenzstandard erhalten? | ja/nein/unklar |
| (3) Haben alle Patienten denselben Referenzstandard erhalten? | ja/nein/unklar |
| (4) Wurden alle Patienten in die Analyse einbezogen? | ja/nein/unklar |

Bitte JEWEILS begründen, falls eine der 4 Fragen mit unklar oder nein bewertet wurde:

**Könnte der Patientenfluss zu systematischen
Verzerrungen geführt haben?**

Verzerrungspotenzial: NIEDRIG/HOCH/UNKLAR

E.4 – Bewertung des Verzerrungspotenzials von prognostischen Primärstudien [60]

Item	Frage	ja	nein	unklar
	Studienpopulation			
1	Waren die Selektionskriterien für die Patienten klar beschrieben?	☐	☐	--
2	Befanden sich die Patienten in einer vergleichbaren Phase der Erkrankung?	☐	☐	☐
3	Ist die Studienpopulation repräsentativ für die Zielpopulation?	☐	☐	☐
	Nachbeobachtung / Patientenfluss			
4	War die Nachbeobachtungszeit adäquat?	☐	☐	☐
5	Wurde der Patientenfluss lückenlos und nachvollziehbar beschrieben?	☐	☐	☐
6	War die Rate der Teilnehmer an den Nachbeobachtungen adäquat? ^a	☐	☐	☐
	Messung prognostischer Faktoren			
7	Waren die prognostischen Faktoren klar definiert?	☐	☐	☐
8	Wurden die prognostischen Faktoren adäquat gemessen?	☐	☐	☐
9	Standen die prognostischen Faktoren für einen ausreichend großen Teil der Patienten zur Verfügung?	☐	☐	☐
10	Waren die Teilnehmer bezüglich der prognostischen Information verblindet?	☐	☐	☐
	Messung der Endpunkte	☐	☐	☐
11	Waren die Endpunkte klar definiert?	☐	☐	☐
12	Wurden die Endpunkte adäquat gemessen?	☐	☐	--
13	Wurden die Endpunkte verblindet bezüglich prognostischer Faktoren festgelegt?	☐	☐	☐

(Fortsetzung)

Anhang E.4 (Fortsetzung): Bewertung des Verzerrungspotenzials von prognostischen Primärstudien [60]

Item	Frage	ja	nein	unklar
	Statistische Analyse / Umgang mit Störgrößen (Confounder)			
14	Wurden alle wichtigen Störgrößen adäquat berücksichtigt?	☐	☐	--
15	Wurden alle Behandlungen, die während der Nachbeobachtungszeit durchgeführt wurden, standardisiert oder randomisiert?	☐	☐	☐
	Sonstige Aspekte			
16	Ergebnisunabhängige Berichterstattung?	☐	☐	--
17	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	☐	☐	☐
Gesamtbewertung des Verzerrungspotenzials		hoch ☐	niedrig ☐	
a: Eine Follow-up-Rate ≥ 80 % wird als adäquat betrachtet.				

E.5 – Einschätzung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse von prognostischen Primärstudien [60]

Item	Frage	ja	nein	unklar
1	Repräsentativität des Patientenspektrums?	☐	☐	--
2	Übertragbarkeit Index- und Referenztest?	☐	☐	☐
3	Übertragbarer Entscheidungsprozess bei Testinterpretation?	☐	☐	--
4	Übertragbare Hintergrundinformationen?	☐	☐	--
5	Stand der Technik übertragbar?	☐	☐	--
6	Qualifikation der Untersucher übertragbar?	☐	☐	--
7	Qualität der Geräte übertragbar?	☐	☐	--
Gesamtbewertung der Übertragbarkeit		Die Übertragbarkeit wird als gegeben angesehen		☐
		Es gibt Indizien für eine eingeschränkte Übertragbarkeit		☐

Anhang F – Autorenanfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Achten 1998	Einfluss des / der Indextest(s) auf OP bzw. i-EEG Studiendesign	ja	Alle Indextests wurden herangezogen, um die OP zu steuern. Es handelt sich um eine prospektive Studie.
Didelot 2008	Einfluss des / der Indextest(s) auf OP bzw. i-EEG	nein	-
Henry 1999	Einfluss des / der Indextest(s) auf OP bzw. i-EEG Studiendesign	nein	-
Juhász 2003	Einfluss des / der Indextest(s) auf OP bzw. i-EEG Studiendesign	ja	Die AMT-PET wurde zur Platzierung des OP-steuernden i-EEG genutzt. Es handelt sich um eine retrospektive Studie.
Kalina 2007	Einfluss des / der Indextest(s) auf OP bzw. i-EEG Studiendesign	nein	-
Lamusuo 1997	Einfluss des / der Indextest(s) auf OP bzw. i-EEG Studiendesign	nein	-
Ryvlin 1998	Einfluss des / der Indextest(s) auf OP bzw. i-EEG	ja	Video-EEG, MRT und FDG-PET wurden zur Platzierung der i-EEG genutzt. FMZ-PET wurde hierzu nicht herangezogen.
Theodore 1997 (Leidemann 1992)	Einfluss des / der Indextest(s) auf OP bzw. i-EEG Studiendesign	ja	PET-Daten wurden in keiner seiner Studien herangezogen, um i-EEG oder die OP zu steuern. Bei Theodore 1997 handelt es sich um eine prospektive Studie, bei der Zusatzpublikation Leiderman 1992 um eine retrospektive.
AMT: $^{\alpha}$ -[11C]Methyl-L-Tryptophan, EEG: Elektroenzephalografie, FDG: 2-[18 F]Fluor-Deoxy-D-Glukose, FMZ: [11 C]Flumazenil, i-EEG: intrakranielle Elektroenzephalografie, MRT: Magnetresonanztomographie, OP: Operation, PET: Positronenemissionstomographie.			