

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik für Nuklearmedizin

Leiter der Klinik: Prof. Dr. Malte Clausen

Iktuale Perfusions-SPECT in der prächirurgischen Epilepsie-Diagnostik: Explorative Analyse der Befundmuster hinsichtlich prognostischer Relevanz

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Christian Tast
aus Greven

Hamburg 2012

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 7.11.2012**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. J. Mester

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. S. Klutmann

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: Prof. Dr. M. Clausen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Einleitung	05
1.1 Volkskrankheit Epilepsie	05
1.2 Ziel und Aufgabenstellung	06
2 Grundlagen	07
2.1 Epilepsie: Definition, Pathophysiologie, Ätiologie und Klassifikation	07
2.2 Anfallsursprungszone	09
2.3 Standard-Epilepsiediagnostik	10
2.3.1 Anfallssemiologie	10
2.3.2 EEG	11
2.3.3 MRT und andere bildgebende Verfahren	12
2.3.4 Neuropsychologie	13
2.4 Nuklearmedizinische Diagnostik	14
2.4.1 Grundlagen der Perfusions-SPECT	14
2.4.2 Perfusions-SPECT in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik	16
2.4.3 SISCOM	18
2.4.4 Iktuale Perfusionsmuster	18
2.4.4.1 Zerebelläre Perfusion	19
2.4.4.2 Perfusion in Bezug auf den Injektionszeitpunkt und die Anfallsdauer	20
2.4.5 FDG-PET	21
2.5 Therapie	22
2.5.1 Antiepileptika und Vagus-Nerv-Stimulation	22
2.5.2 Epilepsiechirurgie	23
2.5.3 Postoperative Anfallssituation	26
2.5.4 Prognosefaktoren bei der Epilepsiechirurgie	27
3 Material und Methoden	30
3.1 Patientenkollektiv	30
3.1.1 Rekrutierung und Screening	30
3.1.2 Datenerhebung	30
3.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien	31
3.2 Auswertung	31

4	Ergebnisse	33
4.1	Prognosefaktoren	33
4.2	Lateralisierung	35
4.2.1	Nicht-nuklearmedizinische Diagnostik	35
4.2.2	Iktuale und interiktuale SPECT	38
4.3	Perfusionsmuster in der iktualen SPECT	41
4.3.1	Perfusion im Cuneus	45
5	Diskussion	53
5.1	Ziel und Aufgabenstellung	53
5.2	Material und Methoden	53
5.3	Prognosefaktoren	54
5.4	Anteil des jeweiligen Verfahrens der Standard-Epilepsiediagnostik an der Fokusbestimmung	55
5.5	Stellenwert der iktualen SPECT in der Epilepsiediagnostik: Nutzen und Problematik	56
5.6	Zerebelläre Perfusionsmuster	58
5.7	Korrelation mit Anfallsdauer nach Injektion	58
5.8	Korrelation mit Injektionsdelay	58
5.9	Perfusion im Cuneus	59
5.10	Schlussfolgerung	62
6	Zusammenfassung	64
7	Abkürzungsverzeichnis	65
8	Literaturverzeichnis	66
9	Danksagung	73
10	Lebenslauf	74
11	Eidesstattliche Erklärung	76

1 Einleitung

1.1 Volkskrankheit Epilepsie

In Deutschland leiden rund 500.000 Menschen an Epilepsie. Es ist die häufigste chronische Erkrankung des zentralen Nervensystems und nach vaskulären Erkrankungen gelten Epilepsien als zweithäufigste neurologische Krankheitsgruppe (Hufnagel 2004). Dennoch fehlte bis vor kurzem eine einheitliche Definition der Erkrankung. Die Diagnose Epilepsie wurde in der Regel erst gestellt, wenn ein Patient mindestens zwei unprovokierte Anfälle erlitten hatte. In einigen Studien zur Epilepsie werden jedoch auch Patienten eingeschlossen, bei denen erst ein einziger Anfall aufgetreten ist. Dabei liegt das Risiko innerhalb von vier Jahren nach dem ersten einen weiteren Anfall zu erleiden bei 40% (Pohlmann-Eden 2001). Die international league against epilepsy (ILAE, ein Abkürzungsverzeichnis findet sich in Kapitel 7) hat inzwischen eine neue Epilepsiedefinition vorgeschlagen. Danach ist die Diagnose einer Epilepsie bereits nach einem einzigen Anfall gerechtfertigt, wenn zusätzlich durch einen entsprechenden EEG-Befund (z.B. 3/s-Spike-Wave-Komplexe) oder einen MRT-Befund (z.B. Hippocampussklerose) eine erhöhte Epileptogenität als wahrscheinlich angenommen werden kann, d.h. eine Prädisposition für weitere Anfälle vorliegt (Kommission "Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie" 2008). Auf Grund der langen Uneinigkeit über die Definition der Epilepsie als Erstdiagnose variieren die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz stark. Derzeit wird die globale Prävalenz auf 0,5 bis 1% geschätzt (Brandt 2008). Die Neuerkrankungsrate liegt bei etwa 50/100.000 Personen pro Jahr.

Ca. 5% aller Menschen erleiden mindestens einen epileptischen Anfall in ihrem Leben, ohne eine Epilepsie mit sich wiederholenden epileptischen Anfällen zu entwickeln. Erstmalig auftretende Anfälle sind bis zum 5. Lebensjahr (LJ) meist generalisiert, danach häufiger fokal, d.h. von einem bestimmten Hirnareal ausgehend. Die Hälfte aller Epilepsien beginnt vor dem 10. LJ, wobei die höchste Inzidenz wahrscheinlich im ersten LJ besteht. Im Erwachsenenalter ist die Inzidenz nach dem 65. LJ am höchsten. Im höheren Lebensalter gelten ca. 50% der Epilepsien als vaskulär verursacht.

In Studien konnte gezeigt werden, dass Epilepsie-Patienten vermehrt unter Angststörungen, Depressionen und vermindertem Selbstbewusstsein leiden (Jacoby et al. 2005, Baker et al. 2005). Dies trifft auch auf Patienten zu, deren Anfälle seltener und unregelmäßiger auftreten (Fisher et al. 2000). Andere Studien belegen, dass Personen, die in ihrer Kindheit an Epilepsie erkranken, einen niedrigeren Bildungsgrad haben, häufiger arbeitslos sind, seltener heiraten und seltener Kinder bekommen (Brodie und Kwan 2002, Sillanpää et al. 1998). In Bezug auf Mortalität ist die Prognose bei einfach zu behandelnden Anfällen gut. Bei therapieresistenten Anfällen besteht jedoch eine erhöhte Gefahr für Suizide und Unfälle (Ertrinken [Bell et al. 2008], Verkehrsunfälle und „sudden unexpected death in epilepsy“).

1.2 Ziel und Aufgabenstellung

Die meisten Patienten mit fokaler Epilepsie können medikamentös gut therapiert werden. Ca. 30% der Patienten leiden jedoch unter Anfällen, die mit den derzeit verfügbaren Antiepileptika nicht kontrollierbar sind (Brodie und Kwan 2002). Bei einem Teil dieser Patienten stellt ein chirurgischer Eingriff eine Therapieoption dar. Obwohl inzwischen die Überlegenheit der Wirksamkeit epilepsiechirurgischer Verfahren bei Temporallappenepilepsie gegenüber der rein medikamentösen Therapie belegt ist, erfolgt die Zuweisung zur Epilepsiechirurgie in der Regel außerordentlich spät (Wiebe et al. 2001). Die Leitlinienempfehlung ist, Epilepsiepatienten nach dem Versagen des zweiten oder dritten Medikamentes, spätestens aber nach 5 Jahren vergeblicher Therapie, einem Spezialzentrum zuzuweisen, das auch epilepsiechirurgisch tätig ist, um die Frage der Operabilität des Anfallsleidens zu prüfen (DGN Leitlinien 2008). Das Ziel einer solchen Operation liegt darin, das Hirnareal zu entfernen, in dem die Anfälle generiert werden, die Anfallsursprungszone (AUZ). Epilepsiechirurgische Eingriffe werden bereits seit dem 19. Jahrhundert durchgeführt. Während sie in früheren Jahren noch wesentlich radikaler waren, versucht man heute möglichst schonend zu operieren, um postoperative neuro(psycho)logische Defizite zu minimieren. Grundvoraussetzung für den chirurgischen Eingriff ist die genaue und zuverlässige Lokalisation der AUZ. Zur Standarddiagnostik hierfür zählen MRT, Video-EEG und die neuropsychologische Untersuchung.

Die iktuale Perfusions-SPECT kann eingesetzt werden, wenn die umfassende Standarddiagnostik keine hinreichend eindeutige Befundkonstellation bezüglich der Fokuslokalisierung liefert. Die Bestätigung der Unifokalität sowie die Lateralisierung bzw. Lokalisation der AUZ durch die iktuale Perfusions-SPECT sind von großer prognostischer Bedeutung für den Erfolg des chirurgischen Eingriffs (Goffin et al. 2008, Van Paesschen et al. 2007).

Dennoch führt die Operation nicht bei allen Patienten mit scheinbar eindeutiger Lokalisation der AUZ in der iktualen Perfusions-SPECT zu postoperativer Anfallsfreiheit. Die Chance auf Anfallsfreiheit hängt von einer Reihe von Faktoren ab (s. 2.5.4 Prognosefaktoren bei der Epilepsiechirurgie).

Ob das in vielen Fällen komplexe Perfusionsmuster in der iktualen SPECT, insbesondere in Hirnarealen außerhalb der AUZ, eine prognostische Relevanz für das Ansprechen auf den epilepsiechirurgischen Eingriff hat, ist bisher nicht ausreichend untersucht. Unser Hauptziel war daher die explorative Analyse von Befundmustern in der iktualen Perfusions-SPECT zur Identifikation möglicher prognostischer Marker. Dazu wurden präoperative iktuale Perfusions-SPECTs von postoperativ anfallsfreien Patienten (Responder) mit denen nicht-anfallsfreier Patienten (Non-Responder) mittels voxel-basierter statistischer Analyse verglichen. Parameter mit vermutetem Einfluß auf das Muster in der Perfusions-SPECT, wie Zeitpunkt der Tracerinjektion nach Anfallsbeginn (Injektionsdelay oder einfach Delay) und verbleibende Dauer des Anfalls nach Tracerinjektion, wurden bei der Analyse explizit als Kovariate berücksichtigt.

2 Grundlagen

2.1 Epilepsie: Definition, Pathophysiologie, Ätiologie und Klassifikation

Epilepsie bezeichnet eine chronische neurologische Funktionsstörung des Gehirns, bei der es zu rezidivierenden Anfällen kommt. Für das wiederholte Auftreten der Anfälle liegt bei den Betroffenen eine andauernde Prädisposition vor. Die Ursachen hierfür sind vielfältig. Auch die Ausprägung epileptischer Anfälle variiert erheblich (DGN Leitlinien 2008). Sie reicht von nur wenigen Sekunden dauernden Anfällen über Anfälle mit komplexen Handlungsautomatismen bis hin zum Grand-mal mit massiver Muskelaktivität und Bewusstseinsverlust.

Bei einem epileptischen Anfall liegt eine pathologische elektrische Überaktivität und Synchronizität von Nervenzellverbänden vor. Es kommt synchron zu schnellen, repetitiven Depolarisationen, die sich synaptisch über den Kortex ausbreiten. Die komplexen, neuronalen Mechanismen, die zu einem Anfall führen, sind bis heute nicht eindeutig geklärt. Man geht derzeit davon aus, dass bei vielen Epilepsien ein Ungleichgewicht zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Erregungen von Nervenzellverbänden eine entscheidende Rolle spielt (Baulac et al. 2001, Wallace et al. 2001). Die Ursache dafür können defekte Ionenkanäle sein oder eine pathologisch veränderte Biosyntheserate von hemmenden (GABA) und/oder erregenden (Glutamat, Aspartat) Neurotransmittern. Außerdem können Veränderungen in der Expression und/oder Funktion zugehöriger Rezeptoren vorliegen.

Epileptische Anfälle dauern in der Regel nicht länger als 2 Minuten (DGN Leitlinien 2008). Man spricht bei der Phase, in der sich ein Patient in einem Anfall befindet vom iktualen Zustand. Diesem folgt häufig eine postiktuale Nachphase, die vor allem im höheren Lebensalter 24 Stunden und länger anhalten kann. Dabei kann es zu unterschiedlichen Ausfällen mit Sprachstörungen, Lähmungen, Gedächtnisstörungen, aber auch psychischen Störungen wie Depressionen, psychotischen Episoden oder aggressiven Zuständen kommen. Nach Abklingen der postiktualen Phase bis zum Einsetzen des nächsten Anfalls spricht man von der interiktualen Phase, d.h. zwischen 2 Anfällen. Interiktual werden die Leistungsfähigkeit und das Verhalten des Patienten vorwiegend durch die Ursache der jeweiligen Epilepsie geprägt. Bei Patienten mit einer Temporallappenepilepsie (TLE) z.B. bei hippocampaler Sklerose (HS) bestehen häufig Gedächtnisstörungen. Zusätzlich zur Epilepsie bestehen bei vielen Patienten Komorbiditäten wie Depressionen oder Angsterkrankungen.

Ätiologisch lassen sich Epilepsien als strukturell-metabolisch (früher „symptomatisch“), genetisch (früher „idiopathisch“) und ungeklärt (früher „kryptogen“) unterteilen (Berg et al. 2010). Strukturell-metabolischen Epilepsien liegt eine nachgewiesene Läsion im Gehirn zugrunde, z.B. ein Tumor oder eine Narbe nach einer Infektion. Genetische Epilepsien haben ihre Ursache in einer vermuteten oder nachgewiesenen genetischen Disposition, z.B. Mutationen von Ionenkanälen oder Transmitterrezeptoren. Ist die Epilepsie weder als strukturell-metabolisch noch als genetisch klassifizierbar, nennt man sie ungeklärt. Durch die Weiterentwicklung diagnostischer Möglichkeiten,

insbesondere bei den bildgebenden Verfahren, werden ungeklärte Epilepsien zunehmend als strukturell-metabolisch identifiziert.

Grundsätzlich unterscheidet man „partielle“ bzw. „fokale“ Anfälle, die von einem bestimmten Gebiet im Gehirn (der AUZ) ausgehen, und „generalisierte“ Anfälle, die auf einer Aktivierung bilateraler epileptogener Netzwerke beruhen (Abb 1). Anfälle, die in einem Fokus entstehen und sich von dort über die gesamte Hirnrinde ausbreiten (sekundär generalisierend), zählen zu den fokalen Anfällen. Fokale Anfälle lassen sich hinsichtlich der Bewusstseinslage weiter einteilen. Während Patienten bei so genannten einfach-fokalen Anfällen wach sind und sich im Anschluss an die Situation erinnern, sind sie bei komplex-fokalen Anfällen nicht ansprechbar und es treten Gedächtnislücken auf. Zur Überprüfung möglicher Amnesien kann der Patient während eines Anfalls aufgefordert werden, eine bestimmte Bewegung durchzuführen oder sich ein bestimmtes Wort zu merken, was nach dem Anfall abgefragt wird.

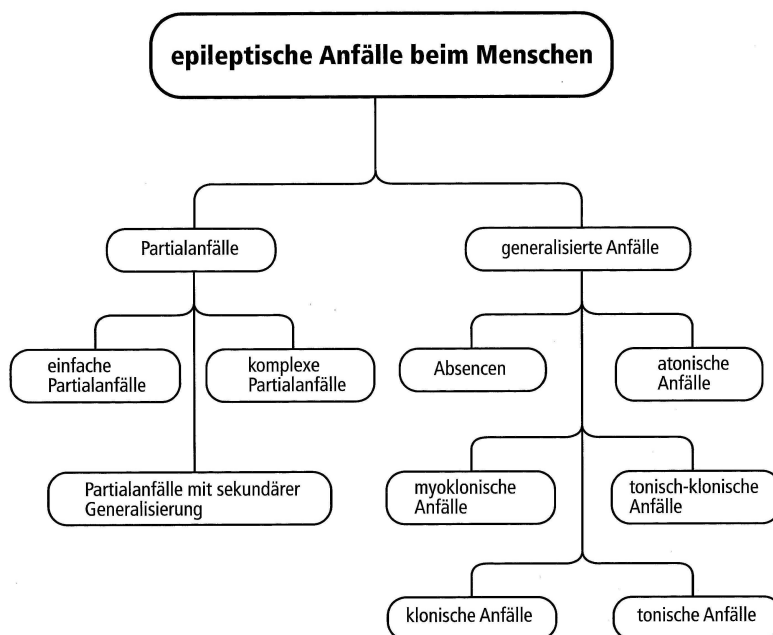


Abb 1. Klassifikation epileptischer Anfälle (Stephani 2004)

Auren sind subjektive Phänomene (psychische, kognitive oder sensorische Sensationen), die isoliert als einfach-fokaler Anfall oder als Einleitung eines komplex-fokalen Anfalls auftreten können, wobei sie im letzten Fall zeitlich gesehen bereits als Teil des Anfalls gelten. Sie entstehen durch die Aktivierung von Nervenzellen einer umschriebenen Hirnregion und sind daher von hoher Bedeutung bei der Lokalisationsdiagnostik fokaler Epilepsien.

Epilepsien mit ausschließlich fokalen Anfällen überwiegen in ihrer Häufigkeit mit etwa 60-70% gegenüber den Epilepsien mit generalisierten Anfällen (Commission on Classification and Terminology of the ILAE 1981). Die weitaus häufigste Art der fokalen Epilepsie ist die TLE. Daher unterscheidet man bei fokalen Epilepsien häufig lediglich temporale und extratemporale Formen. Bei den extratemporalen Epilepsien überwiegen Frontallappenepilepsien (FLE), gefolgt von Parietal- und Okzipitallappenepilepsien. Die Frage ob Anfälle auch im Zerebellum entstehen können, wird nach wie vor kontrovers diskutiert (Mesiwala et al. 2002).

Bei der neuesten Klassifikation der ILAE wurden die Bezeichnungen „einfach-fokal“ und „komplex-fokal“ verlassen. Die Einteilung in fokale und generalisierte Anfälle bleibt zwar bestehen, allerdings wird bei der Bezeichnung der Erkrankung nicht mehr zwischen fokalen und generalisierten Epilepsien unterschieden (Berg et al. 2010). Aus Gründen des besseren Verständnisses wird in dieser Arbeit noch die alte Klassifikation verwendet.

TLE können weiter unterteilt werden in mesiale (mTLE) und laterale (lTLE). Bei den mTLE liegt der Epilepsiefokus im mesialen Teil des Temporallappens, also im Hippocampus, parahippocampalen Gyrus oder in der Amygdala, bei den lTLE im temporalen Neokortex, wobei lTLE wesentlich seltener sind. Bei mTLE wird besonders häufig eine HS beobachtet (Williamson et al. 1993).

2.2 Anfallsursprungszone

Die Anfallsursprungszone (AUZ) ist definiert als das kortikale Gebiet, in dem ein fokaler Anfall entsteht (Baumgartner 2009). Sie kann durch unterschiedliche diagnostische Methoden lokalisiert werden (s. 2.3 Standard-Epilepsiediagnostik). Als Mechanismus für die Entstehung einer AUZ wird das Kindling-Konzept diskutiert (Bertram 2007). Es besagt, dass Neurone sich für bestimmte schwache Reize sensibilisieren können, wenn sie diesen häufiger ausgesetzt werden. Repetitive Stimulation führt also zu einer erhöhten Anfallsbereitschaft bei den betroffenen Neuronen, die auch bestehen bleibt, wenn die Neurone über längere Zeit nicht mehr stimuliert werden.

Die AUZ ist in der Regel so klein, dass das Oberflächen-EEG nicht sensitiv genug ist, um sie zu erfassen. Daher handelt es sich in den meisten Fällen, in denen Anfallsaktivität im iktalen EEG gemessen wird, nicht ausschließlich um Signale aus der AUZ, sondern um Signale aus größeren Gebieten, in die sich die Neuronenaktivität ausgebreitet hat. Noch weniger zuverlässig lässt sich die AUZ anhand des interiktalen EEGs definieren. Das Hirnareal, aus dem interiktual epilepsietypische Muster erfasst werden, wird „irritative Zone“ genannt. Auch die Anfallssemiologie wird in den meisten Fällen durch die Ausbreitung in größere Kortexareale bestimmt, nicht durch die Aktivität in der AUZ selbst.

Die „epileptogene Zone“ ist die Hirnregion, deren Entfernung notwendig und hinreichend ist, um Anfallsfreiheit zu erreichen. Sie ist nicht zwangsläufig identisch mit der AUZ und kann sowohl größer

als auch kleiner sein (Lüders et al. 2006). Einige Patienten werden anfallsfrei, obwohl die AUZ nicht vollständig entfernt wurde. Patienten mit einem Tumor im Temporallappen und dokumentierten Anfallsursprüngen in beiden Gehirnhälften können nach Resektion des Tumors anfallsfrei werden. Die verbleibende (kontralaterale) AUZ wird also nach der Operation inaktiv. Andererseits klagen einige Patienten auch nach Entfernung der gesamten AUZ über Anfälle. Bei diesen Patienten ist die epileptogene Zone demnach größer als die AUZ.

Die epileptogene Zone muss von der „funktionellen Defizitzone“ unterschieden werden. Letztere bezeichnet das Hirnareal, in dem nicht-epileptische Funktionsstörungen bestehen. Sie kann durch interiktuelle Untersuchungen (klinisch, neuropsychologisch, EEG, SPECT, PET) erfasst werden, was am besten durch die FDG-PET gelingt (Goffin et al. 2008).

2.3 Standard-Epilepsiediagnostik

In über der Hälfte der Fälle kann allein durch eine gründliche Anamnese die Diagnose Epilepsie gestellt werden (Matthes und Schneble 1999). Da die Patienten bei ihren Anfällen häufig das Bewusstsein verlieren, ist es oft nötig, auf Berichte von Angehörigen zurückzugreifen, die schon einen Anfall des Patienten beobachtet haben. Für den Neurologen ist die Beschreibung oder im besten Fall die eigene Beobachtung der Anfallssemiologie von großer Bedeutung. Von epileptischen Anfällen zu unterscheiden sind vor allem psychogene Anfälle, die bei der Beobachtung einem Grand mal Anfall sehr ähneln können. Weitere Differentialdiagnosen sind vor allem Synkopen, Tetanie, Narkolepsie und Migräne. Das wichtigste Hilfsmittel zur Differentialdiagnose ist das Video-EEG möglichst mit Erfassung eines typischen Anfalls.

2.3.1 Anfallssemiologie

Die Anfallssemiologie umfasst alle während eines Anfalls auftretenden Phänomene: Auren, Bewusstseinsminderungen, Bewegungsarrest (starrer Blick), motorische Automatismen, Sprachphänomene, Dystonien, Kopf- und Blickbewegungen, Augenblinzeln, Spucken und Erbrechen (Hessel 2003). Die genaue Dokumentation ist unerlässlich. Sie hilft nicht nur zur Diagnosestellung, sondern gibt bei fokalen Epilepsien erste Hinweise auf die Lokalisation der AUZ.

Epigastrische, emotionale und psychische Auren finden sich besonders häufig bei Patienten mit TLE (Palmini und Gloor 1992, Manford et al. 1996). Ebenfalls typisch für TLE sind Verharren, Starren und sogenannte oroalimenter Automatismen. Nicht selten gehen TLE mit einer Bewusstseinsstörung oder Amnesie einher (Kotagal et al. 1995). Ist das Bewusstsein erhalten, spricht dies für eine TLE der nicht-dominanten Hemisphäre (Ebner et al. 1995). Phänomene, die Hinweise auf die Lateralisation liefern, sind u.a. Aphasie (sprachdominante Hemisphäre), Dysprosodie (Störung der Sprachmelodie;

nicht-dominante Hemisphäre), Erbrechen bzw. Spucken (nicht-dominante Hemisphäre) und postiktuales Nasewischen (ipsilaterale Hemisphäre).

Bei Dystonien handelt es sich um andauernde ungewollte Haltungen einer Extremität, hervorgerufen durch einen unnatürlichen Muskeltonus, die vor allem bei TLE Patienten beobachtet werden. Sie treten iktual in der Regel kontralateral zum Fokus auf und gelten daher als Zeichen einer Lateralisierung bei mTLE (Holl et al. 2005), insbesondere in Kombination mit ipsilateralen Reibeautomatismen der Hände, sogenanntes Nesteln. Möglicherweise treten Dystonien auch bei FLE auf (Janszky et al. 2001).

Die zur AUZ ipsilateralen Basalganglien scheinen bei Dystonien eine entscheidende Rolle zu spielen, da sie sich in der iktualen Perfusions-SPECT im Falle einer Dystonie fast immer hyperperfundiert darstellen (Joo et al. 2004, Newton et al. 1992, Shin et al. 2002). Joo et al. fanden in einer SPECT Studie bei allen untersuchten Patienten mit TLE und Dystonie eine Hyperperfusion in den ipsilateralen Basalganglien. Demgegenüber konnte nur bei 47% der TLE Patienten ohne Dystonie eine Hyperperfusion an gleicher Stelle nachgewiesen werden. Desweiteren fand sich eine signifikant häufigere Hyperperfusion im Thalamus bei Patienten mit Dystonien (Joo et al. 2004). Welcher Teil der Basalganglien, Nucleus caudatus oder Putamen, eine besonders wichtige Rolle bei Dystonien spielt, wird kontrovers diskutiert (Joo et al. 2004, Mizobuchi et al. 2004).

Einen Zusammenhang zwischen Dystonien und Veränderungen in den Basalganglien legen auch Studien mittels FDG-PET nahe, die einen schweren interiktualen Hypometabolismus in den Basalganglien von Patienten mit iktualen Dystonien nachwiesen (Dupont et al. 1998, Lehericy et al. 1996). Die Rolle der Basalganglien bei der Entstehung von Dystonien zeigt sich auch bei der sogenannten „secondary dystonia“, die durch neu aufgetretene Läsionen im Putamen, Nucleus Caudatus oder Thalamus nach Unfällen, Infektionen oder Gefäßerkrankungen verursacht wird (Lehericy et al. 1996).

Ähnlich wie bei postiktualen Perfusions-SPECTs (s.u.) fällt es bei der Semiologie schwer zu unterscheiden, ob die beobachteten Phänomene im direkten Zusammenhang mit neuronaler Aktivität in der AUZ stehen, oder durch Ausbreitung der Erregung verursacht werden.

2.3.2 EEG

Das EEG gehört seit Jahrzehnten zu den wertvollsten diagnostischen Instrumenten der Epileptologie. Es hilft bei der Abgrenzung zwischen epileptischen Anfällen und anderen anfallsartigen Zuständen, bei der Differenzierung von Epilepsien sowie bei der Lokalisation der AUZ im Falle fokaler Epilepsien. Darüber hinaus kann das EEG zur Abschätzung der epilepsiechirurgischen Behandelbarkeit dienen.

Zunächst erfolgt die Aufnahme eines konventionellen interiktualen Oberflächen-EEGs. Darunter versteht man eine mindestens 20 Minuten dauernde Ableitung der Gehirnströme in Ruhe, bei der auf epilepsietypische Potenziale geachtet wird.

Besonderen diagnostischen Wert erfährt das EEG durch die simultane Video-Aufzeichnung (Video-EEG) eines klinischen Anfalls. Da dies durch die konventionelle EEG selten gelingt, ist in der Regel ein Video-EEG-Monitoring in spezialisierten Epilepsiezentren notwendig. Dabei kann unter Überwachung durch eine Videokamera die Aufzeichnung eines digitalen Langzeit-EEGs über bis zu 24 Stunden erfolgen (Wolf et al. 2003). Dies erlaubt die Korrelation klinischer Anfälle und ihrer Einzelsymptome mit der EEG-Kurve. Bei TLE Patienten wird im iktualen EEG auf rhythmische Aktivität (ca. 5-9/s) geachtet. Erfolgt die Aufzeichnung über mehrere Tage, spricht man von einem EEG-Intensiv-Monitoring, das in speziell dafür eingerichteten Überwachungseinheiten durchgeführt wird. Durch Medikamentenreduktion, aber auch Provokationsmanöver wie Schlafentzug, sowie die langdauernde Ableitung wird versucht, einige für den Patienten typische Anfälle aufzuzeichnen.

Das Oberflächen-EEG ist leicht durchführbar, weit verbreitet und kostengünstig. Für den Nachweis neuronaler Aktivität in tiefen Hirnregionen bietet es jedoch nur eingeschränkte Nachweisempfindlichkeit. Mehrmalige, besonders iktuale EEG-Ableitungen erhöhen den Informationswert.

In unklaren Fällen, insbesondere bei negativem MRT Befund, kann intrakranielles EEG sinnvoll sein. Dabei handelt es sich um eine invasive Methode, bei der die Schädeldecke eröffnet wird und Elektroden auf die Oberfläche des Gehirns platziert werden. Die Genauigkeit der Lokalisation der AUZ ist bei diesem Verfahren sehr hoch, da auch tief liegende Hirnstrukturen abgeleitet werden können. Es kann jedoch lediglich die neuronale Aktivität in unmittelbarer Umgebung der Elektroden erfasst werden. Auf Grund der mit der Invasivität verbundenen möglichen Komplikationen ist die Indikation für ein intrakranielles EEG bezüglich Nutzen und Risiko individuell abzuwägen. Für die Planung der Elektrodenplatzierung kann die iktuale Perfusions-SPECT eingesetzt werden.

2.3.3 MRT und andere bildgebende Verfahren

MRT ist die radiologische Methode der ersten Wahl für Patienten mit Epilepsie (Commission on Neuroimaging of the ILAE 1997). Die craniale Computertomographie (CCT) wurde als erstes bildgebendes Verfahren in der Epilepsiediagnostik eingesetzt, ist auf Grund der geringeren Sensitivität mittlerweile aber praktisch vollständig durch die MRT ersetzt worden. Vorteile der CCT gegenüber der MRT liegen in der besseren Verfügbarkeit und geringeren Kosten. Zur Klärung der Ätiologie ist die MRT bei fast allen Patienten indiziert, außer es wurde bereits klinisch eine genetische Epilepsie diagnostiziert (Wolf et al. 2003). Findet sich eine morphologische Veränderung, so ist dies ein „Kandidat“ für die AUZ. Dass es sich tatsächlich um eine AUZ handelt, muss durch Nachweis des

funktionellen Zusammenhangs mit den epileptischen Anfällen erfolgen, z.B. mittels iktualer EEG oder iktualer Perfusions-SPECT. Die bei Epilepsien am häufigsten nachgewiesenen Läsionen sind (sortiert nach absteigender Häufigkeit): HS, kortikale Malformationen wie Dysplasien, Tumoren und vaskuläre Malformationen, Infarkte, Traumata sowie Infektionen (Maehara 2007, Wolf et al. 2003).

Mittels funktioneller MRT (fMRT) ist neben der anatomisch hoch auflösenden Diagnostik auch eine Lokalisation bestimmter Hirnfunktionen möglich, z.B. der Sprachfunktionen. Dies gelingt durch den Nachweis lokaler Änderungen der Perfusion und des Blut-Oxygenierungsgrads bei entsprechender kognitiver Stimulation (Powell und Duncan 2005). Die fMRT kann insbesondere für die Operationsplanung von großer Bedeutung sein, zur Schonung von Hirnarealen mit wichtigen Funktionen (Bonelli et al. 2009).

Ein relativ neues Verfahren in der Epilepsiediagnostik ist die Magnetenzephalographie (MEG). Dabei handelt es sich um eine nicht-invasive Messung der magnetischen Aktivität des Gehirns. Auf Grund der hohen Kosten kommt sie nur selten zum Einsatz. Mit der Magnetresonanzspektroskopie (MRS) können AUZ über lokale metabolische Veränderungen identifiziert werden. Sie kommt besonders zur Lateralisation bei TLE mit negativem MRT Befund zum Einsatz (Neuroimaging Subcommision of the ILAE 2000).

2.3.4 Neuropsychologie

Neuropsychologische Untersuchungen überprüfen verbale, optische, intellektuelle und Gedächtnisfähigkeiten mittels standardisierter Tests. Spezifische Defizite können lokalisierend sein, z.B. sind sogenannte Material-spezifische Defizite als Hinweis auf mTLE zu werten. Läsionen im sprachdominanten Temporallappen führen zu einer Beeinträchtigung des Gedächtnis für sprachliches Material wie Silben, Wörter oder Texte. Läsionen im nicht-sprachdominanten Temporallappen führen hingegen zu einem gestörten Gedächtnis für nicht verbalisierbares Material wie unbekannte Gesichter (Hartje und Poeck 2002, Bengner et al. 2006).

Besonderen Stellenwert hat die Neuropsychologie in der prognostischen Einschätzung des Therapieerfolges nach einem epilepsiechirurgischen Eingriff (Matthes und Schneble 1999, Baker 2001, Jones-Gotman 1991). Ferner werden Persönlichkeitsfaktoren und die soziale Einbettung (Frührente, Familienstatus etc.) beurteilt, die für die postoperative soziale Prognose von Bedeutung sind („burden of normality“).

2.4 Nuklearmedizinische Diagnostik

2.4.1 Grundlagen der Perfusions-SPECT

Bei nuklearmedizinischen Untersuchungen wird dem Patienten eine radioaktive Substanz (Tracer) verabreicht, in den meisten Fällen per intravenöser Injektion. Der Tracer besteht aus 2 Komponenten, dem Träger und der radioaktiven Markierung. Das Trägermolekül bestimmt die Kinetik des Tracers im Patienten, wird also entsprechend der zu untersuchenden Fragestellung gewählt. Die Markierung ist ein radioaktives Isotop, das in das Trägermolekül eingebaut wird, möglichst ohne seine biochemischen Eigenschaften zu ändern. Bei der SPECT verwendet man Gammastrahler für die radioaktive Markierung. Das beim Gammazerfall emittierte Photon kann den Körper des Patienten verlassen und dann mit einer Gamma-Kamera detektiert werden. Auf diese Weise kann die Verteilung des Tracers im Körper des Patienten von außen gemessen werden. Das bei weitem am häufigsten verwendete Radionuklid in der Nuklearmedizin ist das metastabile Technetium-Isotop Tc-99m. Es handelt sich um einen reinen Gamma-Strahler mit einer Halbwertszeit von etwa 6 Stunden und einer Energie der emittierten Photonen von 140 keV. Tc-99m wird in den nuklearmedizinischen Abteilungen mit Hilfe eines einfach zu bedienenden Generator-Systems produziert (Mo-99 Zerfall) und ist daher jederzeit verfügbar und relativ kostengünstig. Die Markierung des Tracers mit Tc-99m ist ebenfalls einfach und schnell (Kits).

Die SPECT des Gehirns mit Tracern zur Messung der cerebralen Perfusion ist das am häufigsten eingesetzte nuklearmedizinische Verfahren für Nachweis und Lokalisation der AUZ bei Patienten mit Epilepsie. Die lokale Tracerkonzentration im Hirngewebe bei der SPECT verhält sich näherungsweise proportional zur lokalen Perfusion. Bei der Befundung wird i.d.R. von Perfusionsunterschieden und nicht, wie es eigentlich korrekter wäre, von unterschiedlich starker Traceranreicherung gesprochen. Die Tracer bleiben für mehrere Stunden im Gehirn getrappt, sodass die Information über die Perfusion zum Zeitpunkt der Tracerinjektion für mehrere Stunden „eingefroren“ ist. Innerhalb dieses Zeitintervalls kann die Verteilung des Tracers im Gehirn über den radioaktiven Zerfall der Tc-99m Markierung mit einer Gammakamera gemessen und bildlich dargestellt werden. Während die quantitative Bestimmung der lokalen cerebralen Perfusion (in ml Blut / 100g Gewebe / min) mittels Perfusions-SPECT schwierig ist, können regionale Hypo- oder Hyperperfusion relativ einfach erfasst werden (s.u.). Um die Lieferung von Glukose und Sauerstoff dem Bedarf anzupassen, ist die lokale cerebrale Perfusion eng mit der lokalen neuronalen Aktivität korreliert.

In Europa sind folgende Tracer für die Perfusions-SPECT zugelassen und kommerziell verfügbar: Tc-99m-Hexamethylpropylamine-oxime (HMPAO, Ceretec©) und Tc-99m-Ethyl-Cysteinate-Dimer (ECD, Neurolite©). Es handelt sich bei beiden um lipophile Amine, die in der Lage sind die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden. Die Messung der cerebralen Perfusion beruht darauf, dass diese Tracer nach intravenöser Injektion bei einem Durchgang durch das Gehirn zu einem hohen Prozentsatz ins Gewebe extrahiert werden und durch Metabolisierung vor Ort gefangen (getrappt) werden

(„chemische Mikrosphären“). ECD wird getrappt, indem es enzymatisch in eine ionisierte Säureverbindung umgewandelt wird. HMPAO verweilt in den Zellen nach Konversion in eine nicht-diffusible, hydrophile Verbindung (Amorim 2005). Dabei vermutet man bei HMPAO einen Zusammenhang mit Glutathion, bei ECD die Beteiligung einer Peroxidase (Duncan 2000).

Abb 2 zeigt Perfusions-SPECT-Untersuchungen mit HMPAO bei einem Patienten mit fokaler TLE.

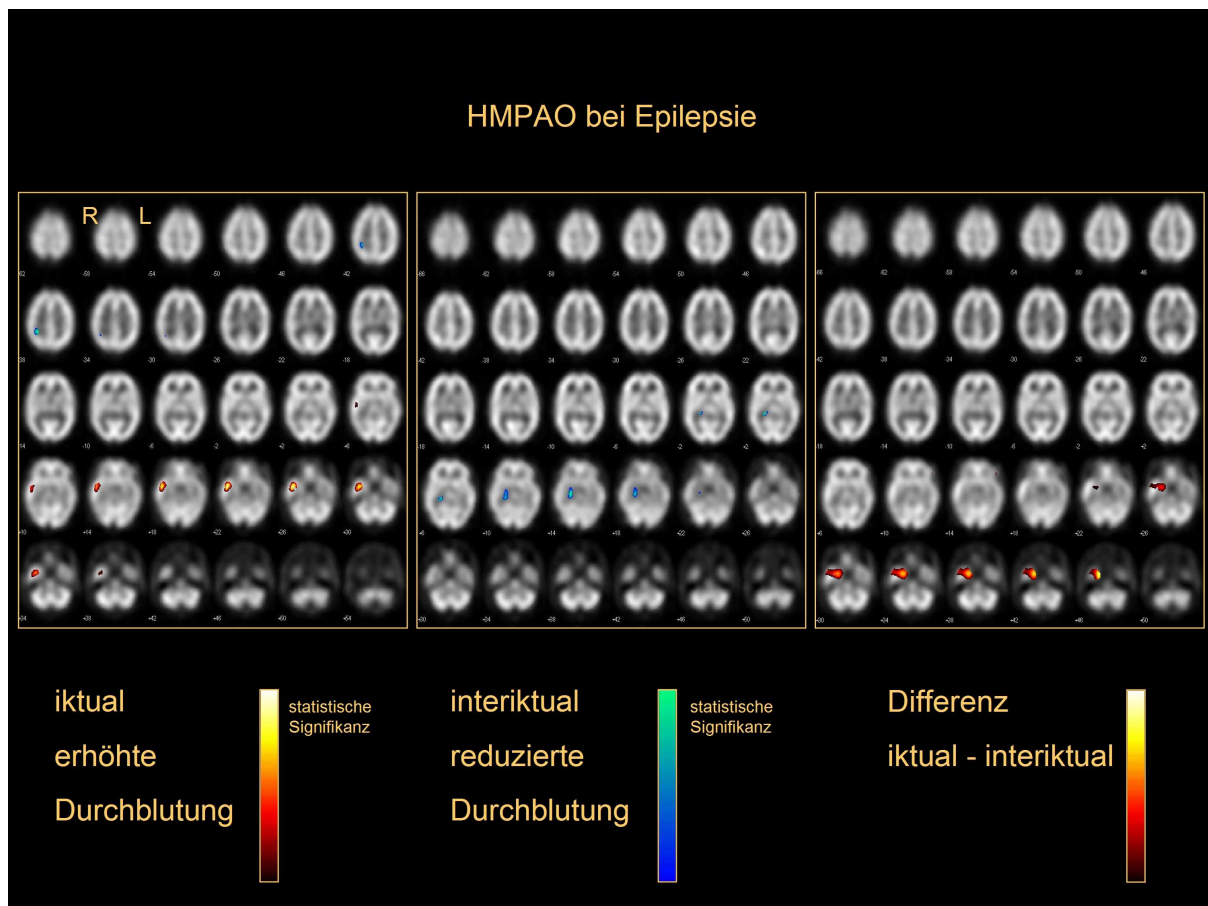


Abb 2. Perfusions-SPECT mit HMPAO

(URL: http://www.uke.de/kliniken/nuklearmedizin/index_42396.php?id=-1_-1_-1&as_link=http%3A//www.uke.de/kliniken/nuklearmedizin/index_42396.php [Stand: 07.01.2012, 20:33])

Der HMPAO-Uptake als Maß für die lokale Perfusion ist mit einer Graufarbtabelle dargestellt. Überlagert sind die Ergebnisse voxel-basierter statistischer Tests. Im Falle der iktualen und interiktualen SPECT zeigt die überlagerte statistische Karte jeweils die „signifikanten“ t-Werte des t-Test-Vergleichs des Patienten gegen ein Kontrollkollektiv von Normalbefunden. Für die Differenz werden signifikante Z-scores der Differenz überlagert, wobei die Standardabweichung der voxelbasierten Differenz aus dem Differenzbild selbst bestimmt wird (vgl. Apostolova et al. 2008). Beim vorliegenden Patienten zeigt die iktuale Perfusions-SPECT eine signifikant erhöhte Perfusion (rot/gelb) im Bereich des Temporallappens der rechten Gehirnhälfte. Dieser Befund deutet auf den

rechten Temporallappen als Ursprung für die epileptischen Anfälle hin. Die zweite, interiktuale Perfusions-SPECT zeigt eine reduzierte Durchblutung (blau/grün) im Bereich des rechten Temporallappens und unterstützt somit die Annahme, dass der Ursprung der Epilepsie im rechten Temporallappen liegt. Besonders deutlich wird der Befund im Differenzbild. Die Aussagekraft der Perfusions-SPECT kann durch die Kombination von iktualer und interiktualer Untersuchung deutlich erhöht werden (s. 2.4.3 SISCOM).

2.4.2 Perfusions-SPECT in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik

Trotz hochauflösender Bildgebung findet sich bei etwa 30% der fokalen Epilepsien zunächst kein pathologischer Befund in der MRT (Koepp 2009). Diese ungeklärten Epilepsien sind die Hauptindikation für den Einsatz der Perfusions-SPECT zur Identifizierung der AUZ. Außerdem wird sie herangezogen, wenn die Ergebnisse der iktualen EEG nicht mit denen aus der MRT übereinstimmen, oder Hinweise auf mehr als einen Fokus im Sinne einer „dualen Pathologie“ vorliegen. In einigen Fällen führt die Reevaluation der MRT nach Auffälligkeiten im SPECT zum Auffinden subtiler, zuvor nicht identifizierter Läsionen (Dupont et al. 2006).

Man unterscheidet generell SPECT Untersuchungen bei denen der Tracer iktual (≤ 60 s nach Anfallsbeginn laut EEG) oder interiktual (≥ 24 h nach letztem Anfall) injiziert wird. Erfolgt die Injektion >60 s nach Anfallsbeginn aber <24 h nach dem Anfall, spricht man von einer postiktualen Perfusions-SPECT.

In der iktualen Perfusions-SPECT erwartet man im Bereich der AUZ eine lokal verstärkte Traceranreicherung als Folge lokaler Hyperperfusion. Das Ausmaß der Hyperperfusion wird u.a. durch die Stärke des Anfalls bestimmt. In Abhängigkeit von der Zeit zwischen Anfallsbeginn und Tracerinjektion kann eine Weiterleitung der Erregung auch zu Hyperperfusionsen außerhalb der AUZ führen. Weiterleitungen treten zunächst ipsilateral auf, mit einer gewissen Verzögerung oft auch kontralateral. Da Weiterleitungen die Interpretation der iktualen Perfusions-SPECT erheblich erschweren und im Extremfall gar zu einer falschen Lateralisierung führen können, ist eine möglichst frühe Injektion nach Anfallsbeginn anzustreben. Da bei der postiktualen Perfusions-SPECT mit massiven Weiterleitungsphänomenen zu rechnen ist und darüber hinaus eine Umkehr der Perfusionsverhältnisse nicht ausgeschlossen werden kann (Hypoperfusion in der AUZ bereits einige Minuten nach Anfallsbeginn möglich, „postictal switch“ [Van Paesschen 2004], s. 2.4.4 Iktuale Perfusionsmuster), sind postiktuale Untersuchungen in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik in der Regel nicht sinnvoll (McNally et al. 2005). Falls bei einer als iktual geplanten Untersuchung die Injektion nicht innerhalb von maximal 60s nach Anfallsbeginn möglich ist, sollte auf die Injektion verzichtet werden.

Bei der interiktualen Perfusions-SPECT erwartet man in der AUZ normale oder leicht verminderte Perfusion (Abb 3). Leichte regionale Hypoperfusion kann durch visuellen Seitenvergleich der beiden Hemisphären detektiert werden.

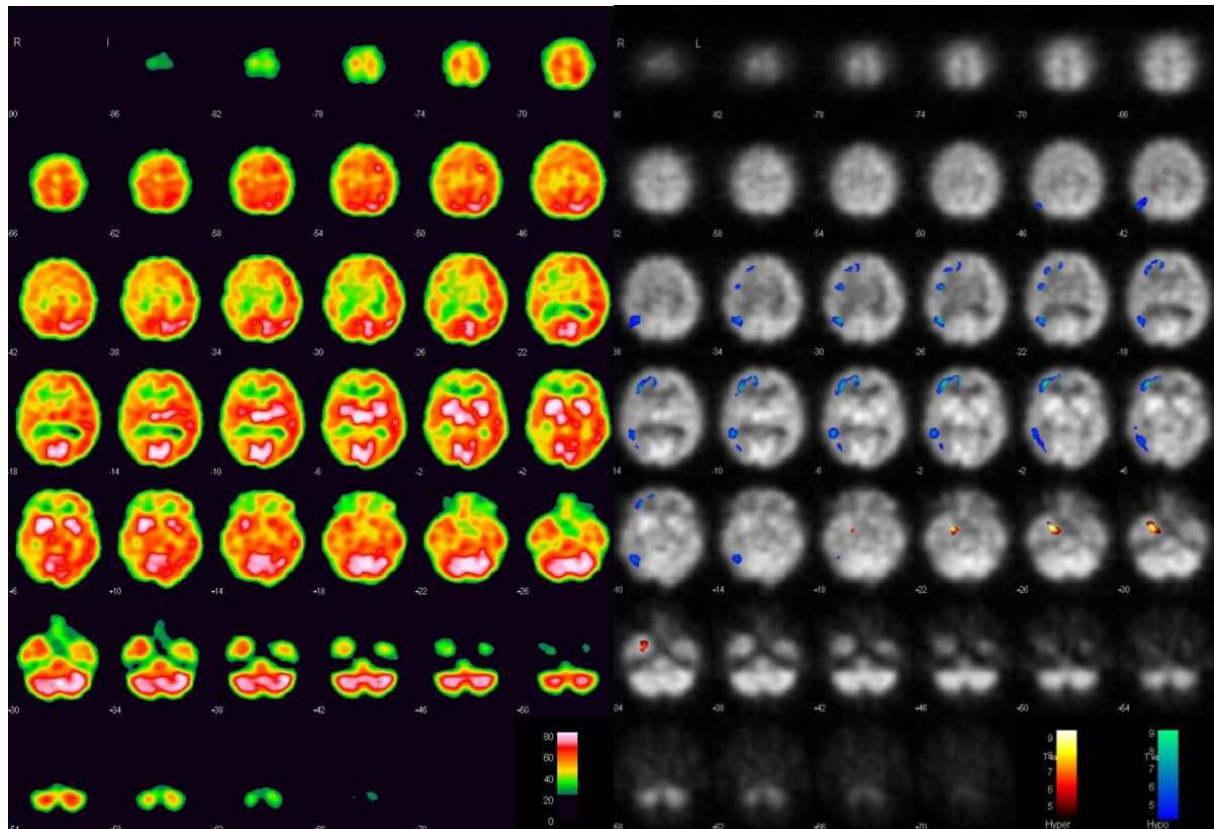


Abb 3. Interiktualer Perfusions-SPECT mit eindeutiger regionaler Hypoperfusion visuell im Seitenvergleich (links im Bild). Dies wird durch die pixel-basierte statistische Testung bestätigt (rechts im Bild, signifikante Hypoperfusion in blau-grün, signifikante Hyperperfusion in rot-gelb)

Während die Sensitivität der iktualen Perfusions-SPECT bei TLE etwa 95% beträgt, liegt sie in der interiktualen SPECT lediglich bei 40-60% (Bartenstein et al. 2000, Devous et al. 1998, Spencer et al. 1995, Tatsch et al. 2002). Darüber hinaus ist die Hypoperfusion oft deutlich ausgedehnter als die Läsion in der MRT und es ist zu beachten, dass leichte regionale Hypoperfusionen als physiologische intra- und inter-subject Variabilität auftreten. Demzufolge ist auch die Spezifität der interiktualen Perfusions-SPECT deutlich eingeschränkt. Im Falle einer bekannten HS ist eine interiktualer Hypoperfusion in diesem Bereich keine unabhängige Information und darf daher nicht als Bestätigung des Hippocampus als AUZ gewertet werden.

Bei einfach-fokalen Anfällen kann die Identifikation der AUZ in der iktualen Perfusions-SPECT schwieriger sein als bei komplex-fokalen Anfällen. Ferner kann die Interpretation der iktualen SPECT durch physiologische intra- und inter-subject Variabilität der Perfusion, durch einen Tumor oder eine

Entzündung erschwert werden. Im Falle einer nicht-eindeutigen iktualen Perfusions-SPECT kann durch Kombination mit einer interiktualen SPECT sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität erhöht werden (s. 2.4.3 SISCOM).

Bei der Interpretation der iktualen Perfusions-SPECT ist zu beachten, dass nicht die Hirnperfusion zum genauen Zeitpunkt der Tracerinjektion dargestellt wird. Nach intravenöser Injektion dauert es etwa 10-15 Sekunden bis der Tracer das Gehirn erreicht und weitere ca. 40 Sekunden bis er im Gehirn verstoffwechselt ist (Duncan 2000). Nur rund 70% (60% für ECD und 85% für HMPAO) des Tracers wird bei der ersten Passage durchs Gehirn extrahiert (Van Paesschen 2004). Daher zeigen SPECT-Bilder eher die mittlere Perfusion des Gehirns in den ersten zwei Minuten nach Tracerinjektion, wobei das Zeitintervall 15-30s nach Injektion besonders stark gewichtet ist.

2.4.3 SISCOM

Die Kombination von iktualer und interiktualer Untersuchung kann durch visuelle side-by-side Beurteilung beider Aufnahmen erfolgen. In einigen Fällen ist zusätzlich eine computerunterstützte Subtraktionsanalyse hilfreich (Apostolova et al. 2008). Findet sich im iktualen Bild eine geringe Hyperperfusion, im interiktualen Bild an der gleichen Stelle eine geringe Hypoperfusion, so addieren sich die beiden Effekte im Differenzbild zu einem größeren Effekt, der sich entsprechend einfacher detektieren lässt. Auf diese Weise führt die Kombination von iktualer und interiktualer Untersuchung zu einer verbesserten Sensitivität für den Fokusnachweis. Andererseits tritt eine physiologische Hyperperfusion in einem bestimmten Hirnareal in der Regel nicht nur iktual, sondern auch interiktual auf, und wird daher durch die Subtraktion eliminiert. Dies führt zu einer verbesserten Spezifität der Perfusions-SPECT. Die Subtraktionsanalyse wird oft auch als subtraction ictal SPECT coregistered to magnetic resonance imaging (SISCOM) bezeichnet.

2.4.4 Iktuale Perfusionsmuster

Ho et al. untersuchten die Perfusionsmuster bei Anfällen mit nachgewiesener lateral und mesial temporaler Läsion (Ho et al. 1996). Bei Patienten mit mesialer Läsion fanden sie eine streng ipsilaterale Hyperperfusion im mesialen und lateralen Temporallappen. Bei lateraler Läsion wurde bei der überwiegenden Zahl der Patienten eine bilaterale Hyperperfusion beobachtet. Die Autoren erklären diese Ergebnisse durch die Konnektivität der Hirnareale.

Wieser et al. schlugen bereits 1980 vier Hauptausbreitungswege für Anfälle ausgehend von mesialen temporalen Strukturen vor (Wieser et al. 1980). Erstens kann sich der Anfall vom Hippocampus und der Amygdala zum lateralen Temporallappen ausbreiten. Zweitens kann der Anfall von der Amygdala zum vorderen Anteil des Temporallappens (Temporalpol) und zum Frontallappen ziehen. Ausbreitungen in den Frontallappen sind ein häufig beobachtetes Phänomen (Dupont et al. 2009).

Drittens kann sich der Anfall von der Amygdala zum Nucleus Caudatus und zum Putamen ausbreiten, beides Areale die mit Dystonie in Verbindung gebracht werden, viertens zum cingulären Gyrus (Wieser et al. 1980). Die Rolle subkortikaler Strukturen für die Ausbreitung iktualer Hirnaktivität wurde auch von Kim und Kollegen ausführlich diskutiert (Kim et al. 2008).

Hypoperfusionen in großen Hirnarealen, insbesondere im ipsilateralen Frontallappen, werden nicht selten auch in frühen Phasen eines Anfalls beobachtet (Van Paesschen et al. 2003). Man nimmt an, dass Interneurone im hyperperfundierten Temporallappen reflektorisch inhibiert werden, um eine weitere Anfallsausbreitung zu verhindern. Diese Hypothese der „surround inhibition“ kann auch das Auftreten funktionaler Defizite bei den betroffenen Patienten erklären (Schwartz und Bonhoeffer 2001, Nelissen et al. 2006). Andere Autoren diskutieren eine Deaktivierung des sogenannten default mode networks (DMN) durch den Anfall als Ursache iktualer Hypoperfusion (Laufs et al. 2007, Düzel et al. 2006). Das DMN ist bei „inneren“ kognitiven Prozessen ohne unmittelbaren Bezug zur Außenwelt aktiv (Selbstreflektion, Rückschau, Planung...) und wird durch viele andere Prozesse deaktiviert.

Die Variabilität (post)iktualer Ausbreitungsmuster zeigt die Komplexität der cerebralen Perfusionsänderungen während bzw. unmittelbar nach einem epileptischen Anfall. Ein Teil der beobachteten Variabilität lässt sich allerdings wahrscheinlich auch dadurch erklären, dass insbesondere in älteren Studien wichtige Einflußfaktoren nicht ausreichend kontrolliert bzw. berücksichtigt wurden, z.B. der Zeitpunkt der Tracerinjektion nach Anfallsbeginn und die Dauer des Anfalls nach Injektion. Bei adäquater Berücksichtigung dieser Einflußfaktoren ergibt sich für die (post)iktuale Perfusion im Temporallappen bei Patienten mit TLE folgendes Bild: Während eines Anfalls ist in der Regel der gesamte Temporallappen der Patienten hyperperfundiert. Bis zu 2 min nach dem Anfallsende bleiben die mesialen temporalen Strukturen hyperperfundiert, während die lateralen Anteile häufig bereits hypoperfundiert sind. 2 bis 15 min nach Anfallsende kommt es zu einer Hypoperfusion des gesamten Temporallappens, die sich innerhalb von 30 min wieder normalisiert. Der zeitliche Ablauf von Perfusionsänderungen außerhalb des Temporallappens ist vermutlich sehr komplex und bisher nicht umfassend untersucht (Dupont et al. 2009).

2.4.4.1 Zerebelläre Perfusion

Iktuale Perfusionsmuster im Zerebellum wurden von mehreren Gruppen untersucht (Tab 1). Dabei zeigten sich Perfusionsänderungen vor allem kontralateral zur AUZ. Die erhebliche Diskrepanz der Ergebnisse, Hypo- versus Hyperperfusion, ist vermutlich durch Unterschiede im Zeitpunkt der Tracerinjektion nach Beginn des Anfalls bei sehr schnellen Änderungen des Perfusionsmusters im Verlauf des Anfalls zu erklären. Dupont et al. zeigten anhand von SPECT Untersuchungen mit unterschiedlichen Injektionszeiten, dass es im kontralateralen Zerebellum in der Regel während der

frühen Anfallsphase (d.h. bei frühem Injektionszeitpunkt) zu einer Hypoperfusion kommt, aus der noch innerhalb der ersten Minute nach Anfallsbeginn eine Hyperperfusion werden kann (Dupont et al. 2009).

Tab 1. Zerebelläre Perfusion in der iktualen SPECT. Lateralisierungen bezogen auf die Seite der AUZ

	Art der Epilepsie	Injektions-delay	Hyperperfusion		Hypoperfusion	
			kontralateral	ipsilateral	kontralateral	Ipsilateral
Won et al. 1996	TLE und extratemporal	wahrscheinlich >60s	8/12 (66,7%)			
Bohnen et al. 1998	TLE und extratemporal	Median 49,5s	18/54 (33,3%)	2/54 (3,7%)		
Shin et al. 2001	TLE	Median 24,5s	15/33 (45,5%)	7/33 (21,2%)		
Van Paesschen et al. 2003	TLE bei HS	≤30s		21/24 (87,5%)	24/24 (100%)	
Nelissen et al. 2006	mTLE	Median 53s	9/11 (81,8%)	5/11 (45,5%)	10/11 (90,9%)	

Nelissen et al. fanden bei einigen Patienten ihres Kollektivs sowohl hyper- als auch hypoperfundierte Areale im kontralateralen Zerebellum (Tab 1). In allen vorliegenden Studien waren iktuale Perfusionsänderungen im ipsilateralen Zerebellum seltener als im kontralateralen Zerebellum.

2.4.4.2 Perfusion in Bezug auf den Injektionszeitpunkt und die Anfallsdauer

Dupont et al. untersuchten die iktualen Perfusionsmuster von 37 Patienten mit TLE auf mögliche Korrelationen mit dem Injektionszeitpunkt nach Anfallsbeginn (Delay) und der Anfallsdauer nach Injektion (Dupont et al. 2009). Die Injektion erfolgte 13-60 Sekunden nach Anfallsbeginn (Median 30s), wodurch frühe dynamische Perfusionsänderungen in extratemporalen Regionen gezeigt werden konnten. Iktuale Hyperperfusionen traten im ipsilateralen Putamen und Thalamus, sowie im kontralateralen Putamen mit Ausbreitung zum Thalamus, in der Vermis und im Vertex auf. Iktuale Hyperperfusion im ipsilateralen Putamen bei temporal generierten Anfällen geht häufig mit Dystonie einher (Mizobuchi et al. 2004). Hyperperfusion im ipsilateralen Thalamus wird vor allem mit frühem Bewusstseinsverlust in Verbindung gebracht, von einigen Autoren ebenso mit Dystonie (Guye et al. 2006, Joo et al. 2004). Dupont et al. beobachteten ferner Hypoperfusion im bilateralen Frontallappen, mit einer größeren Signifikanz im medialen und ipsilateralen Anteil. Weniger signifikante Hypoperfusion zeigte sich im Parietallappen, Präcuneus, Cingulum, im ipsilateralen inferioren Okzipitallappen, im posterioren Teil des kontralateralen inferioren temporalen Gyrus und bilateral im Zerebellum.

In der Analyse mit dem Delay als Kovariate fiel neben einer positiven Korrelation zwischen der Perfusion im kontralateralen Zerebellum und dem Injektionszeitpunkt eine größere Region im ipsilateralen (supra)orbitofrontalen Lappen auf, in der die Perfusion negativ mit dem Delay korrelierte. Während der frühen Anfallsphase kam es dort zu einer relativen Hyperperfusion. Bei späterer Injektion wurde im gleichen Bereich eine Hypoperfusion beobachtet. Dies erklärten Dupont et al. mit einer initialen Anfallsausbreitung, der eine „surround inhibition“ folgt.

Bei Patienten mit länger andauernden Anfällen fand sich eine Hyperperfusion in einem Bereich des ipsilateralen Frontalhirns (vom Putamen bis zum orbitofrontalen Kortex). Daraus schlossen die Autoren, dass höhere neuronale Aktivität im Frontalkortex mit einer Störung der inhibitorischen Mechanismen, die das Anfallsende einleiten, zusammenhängen könnte. Im Präcuneus und im superioren Frontallappen fanden sie iktuale Hypoperfusionen bei Patienten mit lang anhaltenden Anfällen. Ursächlich dafür kann nach Dupont et al. eine stärkere „surround inhibition“ bei längerer Anfallsdauer sein.

2.4.5 FDG-PET

Fluor-2-Desoxy-D-Glukose (FDG) ist ein Glukoseanalogon, das in die Zellen aufgenommen und phosphoryliert, im Gegensatz zu Glukose aber nicht weiter metabolisiert wird. In seiner phosphorylierten Form verbleibt es in den Zellen. Mit Hilfe der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) kann die Verteilung der FDG und so der interiktuale, regionale Glukosemetabolismus im Gehirn als Maß für die neuronale Aktivität ermittelt werden. FDG-PET Bilder werden in der Regel visuell beurteilt, können aber auch durch voxel-basierten Vergleich mit einer altersentsprechenden Normalgruppe statistisch getestet werden, ganz analog zur Perfusions-SPECT (vgl. Abb 3).

In vielen Fällen findet sich in der funktionellen Defizitzone ein Hypometabolismus. Die funktionelle Defizitzone umfasst zwar oft die AUZ, ist jedoch räumlich meist viel ausgedehnter als die Läsion in der MRT (Casse et al. 2002, Richardson 2003). Nicht selten tritt ein bilateraler Hypometabolismus auf. Bei Patienten mit TLE kommt es häufiger zur postoperativen Anfallspersistenz, wenn prächirurgisch ein extratemporaler oder kontralateraler Hypometabolismus beobachtet wurde (Choi et al. 2003).

Die Sensitivität der interiktualen FDG-PET liegt für Patienten mit HS bei nahezu 100%, während sie bei unauffälliger MRT 40-60% beträgt (Baumgartner 2009, Lee et al. 2005). Insbesondere bei Vorliegen einer HS ist die Spezifität eines Hypometabolismus im Bereich des betroffenen Hippocampus eingeschränkt (Volumeneffekt durch Sklerose). In diesem Fall liegt die Wertigkeit der FDG-PET beim Ausschluss weiterer Fokuskandidaten.

Ein Nachteil der FDG-PET besteht darin, dass die Tracerapplikation unbedingt interiktual (d.h. mindestens 24 Stunden nach dem letzten Anfall) erfolgen muss. Da einige Anfälle unbemerkt

ablaufen, kann man nicht mit Sicherheit sagen, wann sich der letzte Anfall ereignet hat. Nicht selten kommt es daher zu postiktualen Aufnahmen.

Iktuale FDG-PET ist auf Grund der langsamen Kinetik des Tracers FDG (Uptakedauer ≥ 30 min) nicht sinnvoll. Der über einige Vorteile verfügende Tracer Flumazenil für die in vivo Bildgebung von Benzodiazepin-Rezeptoren ist in Deutschland nicht kommerziell verfügbar.

2.5 Therapie

2.5.1 Antiepileptika und Vagus-Nerv-Stimulation

Die Rote Liste Online führt 98 Präparate für die antiepileptische Therapie auf. Bei fokaler Epilepsie werden Lamotrigin und Levetiracetam, bei generalisierten oder unklassifizierbaren Epilepsien wird Valproinsäure als Mittel der Wahl empfohlen (Kommission "Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie" 2008). Für eine neu diagnostizierte Epilepsie kommt zunächst die Therapie mit *einem* antiepileptischen Medikament (Monotherapie) in Betracht. Darunter kommt es bei mehr als der Hälfte der Patienten zur Anfallsfreiheit. Ist dies nicht der Fall oder treten unter der Therapie nicht tolerierbare Nebenwirkungen auf, sollte eine zweite Monotherapie mit einem anderen Wirkstoff angesetzt werden. Sprechen die Patienten auf die erste Monotherapie nicht an, ist die Wahrscheinlichkeit groß, dass medikamentös keine uneingeschränkte Anfallsfreiheit erzielt werden kann (Kwan und Brodie 2003). Weniger als 20 Prozent der Patienten, bei denen der erste medikamentöse Therapieversuch erfolglos war, erreichen durch folgende medikamentöse Versuche Anfallsfreiheit. Aus diesem Grund wird empfohlen, Patienten schon nach der ersten erfolglosen Monotherapie in ein spezialisiertes Epilepsiezentrum zu überweisen. Nach zwei erfolglosen Monotherapien, folgt der Versuch einer Kombinationstherapie mit zwei Antiepileptika. Führt auch dies nicht zum Erfolg, immer unter der Berücksichtigung der gesicherten Diagnosestellung, spricht man in der Regel von einer pharmakoresistenten Epilepsie (Berg et al. 2003, Brodie und Kwan 2002). Eine einheitliche Definition, ab wann eine Epilepsie als pharmakoresistent zu werten ist, existiert jedoch nicht. Mit jedem erfolglosen medikamentösen Therapieversuch steigt die Wahrscheinlichkeit für eine Pharmakoresistenz (Kwan et al. 2010). Eine Pharmakoresistenz kann von vornherein bestehen oder sich entwickeln, also sich erst Monate oder Jahre nach einer erfolgreichen Therapie einstellen (Berg et al. 2003). Insbesondere bei Patienten mit mTLE beobachtet man sehr variable Verläufe mit zeitweiligen Remissionen, oder durchgehend auftretenden Anfällen. Etwa jeder dritte Patient mit diagnostisch gesicherter Epilepsie erreicht trotz maximaler antiepileptischer Therapie keine anhaltende Anfallsfreiheit. Bei mTLE besteht besonders häufig (ca. 60% der Patienten) eine Pharmakoresistenz (Semah et al. 1998). Auch bei erfolgreicher pharmakologischer Therapie sollte bedacht werden, dass die zur Anfallsfreiheit führende Medikamenteneinnahme mit schweren Nebenwirkungen einhergehen kann.

Bei Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie stellt die Implantation eines Vagus-Nerv-Stimulators eine therapeutische Option dar. Dieser soll durch eine Desynchronisation der hirnelektrischen Aktivität die Entstehung eines Anfalls verhindern. Die Vagus-Nerv-Stimulation zählt zu den palliativen Therapieformen und sollte nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn die Patienten für einen epilepsiechirurgischen Eingriff nicht in Frage kommen (Benbadis et al. 2000). Sie führt bei 30-40% der Patienten zu einer Reduktion der Anfallshäufigkeit von über 50% (DeGiorgio et al. 2000). Eine gänzliche Anfallsfreiheit wird jedoch nur sehr selten erreicht (DGN Leitlinien 2008). Die Vagus-Nerv-Stimulation hat einen signifikanten antidepressiven Effekt, bei vielen Epilepsie-Patienten eine erwünschte Nebenwirkung.

2.5.2 Epilepsiechirurgie

In den letzten beiden Jahrzehnten hat das Interesse an der chirurgischen Behandlung bei fokalen Epilepsien deutlich zugenommen. Die Gründe dafür liegen vor allem an den Fortschritten in der Diagnostik, insbesondere beim Aufspüren von strukturell-morphologischen Abnormitäten durch die MRT. In Bezug sowohl auf die Anfallsfrequenz als auch auf die Lebensqualität wurde für Patienten mit TLE eine signifikante Überlegenheit der chirurgischen gegenüber der medikamentösen Therapie nachgewiesen (Löscher et al. 2009, Wiebe et al. 2001). Laut einer Metaanalyse, in der 83 Studien eingeschlossen wurden, beträgt der Anteil langfristig anfallsfreier Patienten nach Resektionen im Temporallappen 66%, nach okzipitalen und parietalen Resektionen je 46% und nach frontalen Resektionen 27% (Téllez-Zenteno et al. 2005). Bei streng einseitiger TLE, mit eindeutig lateralisierenden Befunden im EEG und MRT liegt laut einer aktuellen Studie von Cukiert et al. der Anteil anfallsfreier Patienten nach Amygdalohippocampektomie bei über 90% (Cukiert et al. 2009). Eine große Studie von Devinsky et al., die 360 operierte Epilepsiepatienten einschloss, konnte einen signifikanten Rückgang von Depressionen und Angststörungen nachweisen, selbst bei Patienten, die postoperativ nicht völlig anfallsfrei waren (Devinsky et al. 2005). Die Mortalität bei epilepsiechirurgischen Eingriffen ist gering (etwa 0,1%). Das Risiko postoperativer kognitiver Defizite liegt bei 2-5% (Eisharkaway et al. 2009).

Trotz der geringen Mortalität gilt für die chirurgische Therapie eine besonders strenge Indikationsstellung. Die erste Grundvoraussetzung ist eine erhebliche Beeinträchtigung des Patienten durch seine Anfälle. Patienten mit Auren als alleiniges Symptom (einfach-fokale Anfälle) kommen daher nur in absoluten Sonderfällen in Betracht. Außerdem sollte eine Therapieresistenz für mehr als ein Antiepileptikum nachgewiesen sein. Zudem sind der Nachweis der Fokalität, der Ausschluss einer dualen Pathologie und die möglichst exakte Lokalisierung der AUZ erforderlich (Abb 4, Baumgartner et al. 1997, 2002 und 2008). Präoperativ sollte außerdem sichergestellt werden, dass der Eingriff keine bzw. möglichst geringe neuropsychologische Defizite zur Folge hat (Baker 2001). Die

Epilepsiechirurgie ist kontraindiziert bei multifokaler Epilepsie, unklarer AUZ und bei Überlappung der AUZ mit essenziellen Hirnregionen.

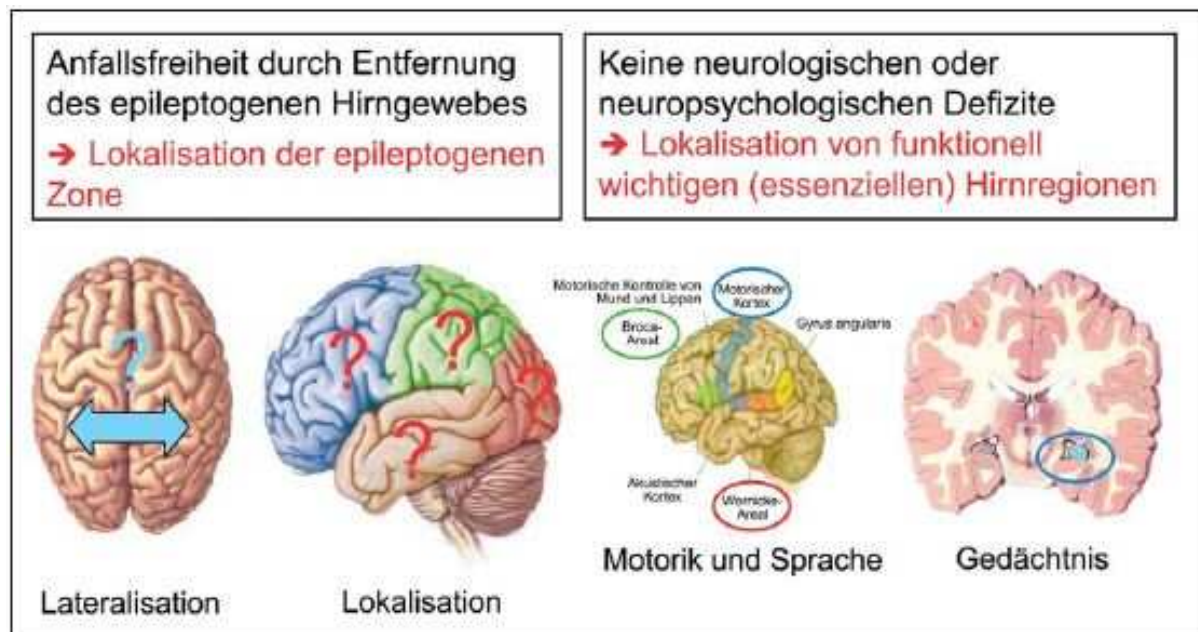
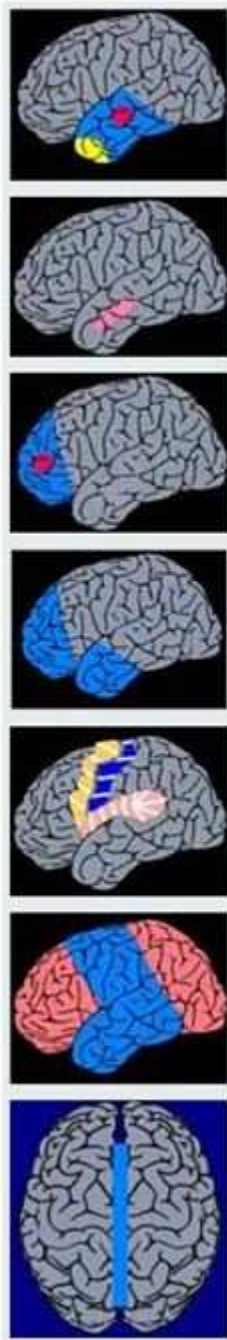


Abb 4. Zielsetzung der präoperativen Epilepsiediagnostik (Baumgartner 2009)

Bei dem klassischen epilepsiechirurgischen Eingriff handelt es sich um eine vordere Temporallappenresektion bzw. extratemporale Lobektomie (Abb 5). Extratemporale Operationen werden überwiegend am Frontallappen durchgeführt. Zu den moderneren Formen der Resektion zählt die selektive Amygdala-Hippocampektomie bei der versucht wird, ausschließlich die epileptogenen Areale des mesialen Temporallappens zu entfernen. Bei der multiplen subpialen Transsektion werden horizontal verlaufende Faserverbindungen in der grauen Substanz durchtrennt, die für die Ausbreitung der Anfälle (mit) verantwortlich sind. Die vorwiegend in vertikalen Zellverbänden organisierte Funktion bleibt erhalten. Die multiple subpiale Transsektion zählt ebenfalls zu den moderneren Verfahren und kommt zum Einsatz wenn die AUZ operativ nicht zugänglich ist. Die radikalste Form der Epilepsiechirurgie stellt die Hemisphärektomie dar, bei der die Hälfte der Hirnrinde entfernt wird. Sie kommt nur noch bei Kindern mit schwerer Schädigung einer Hemisphäre (z.B. bei Rasmussen-Enzephalitis) zum Einsatz und auch dort nur als Mittel der letzten Wahl (Wieser et al. 2004B). Trotz der Radikalität dieses Eingriffs erholen sich die Kinder oft sehr gut und können fast normale Fähigkeiten erlangen. Eine häufiger gewählte Alternative stellt die funktionelle Hemisphärektomie bzw. Hemisphärotomie dar, bei der die Verbindungen der betroffenen Hemisphäre zum Rest des Gehirns durchtrennt werden. Als palliativen Eingriff gibt es die Callosotomie, die Durchtrennung der vorderen zwei Drittel des Balkens. Damit wird bewirkt, dass sich die Anfälle nicht auf die kontralaterale Hemisphäre ausbreiten können. Einige Verfahren, wie die tiefe Hirnstimulation („deep brain stimulation“) befinden sich noch im experimentellen Stadium.



1. Temporale Lobektomie: Entfernung großer Teile oder des gesamten Temporallappens. Der Eingriff kann mit einer selektiven Amygdalohippokampektomie kombiniert werden.
2. Selektive Amygdalohippokampektomie: Ausschließliche Entfernung der epileptogenen temporomesialen Areale
3. Extratemporale Lobektomie: Entfernung eines kompletten Hirnlappens oder umschriebene Resektion des epileptogenen Areals eines Hirnlappens.
4. Multilobektomie: Resektion umschriebener Areale in mehreren Hirnlappen.
5. Multiple subpiale Transsektionen: Durchtrennung horizontal verlaufender Faserverbindungen, die zur Ausbreitung der Epilepsie beitragen
6. Hemisphärektomie: Funktionelle Diskonnektion der epileptogenen Hemisphäre.
7. Callosotomie: Durchtrennung des Balkens, zur Unterdrückung der Ausbreitung des epileptischen Geschehens zur kontralateralen Hemisphäre. Palliatives Verfahren.

Abb 5. Epilepsiechirurgische Eingriffe (URL: <http://www.uniklinik-freiburg.de/epilepsie/live/therapie/operativebehandlung.html> [07.01.2012, 20:34])

2.5.3 Postoperative Anfallsituation

Die Beurteilung der postoperativen Anfallskontrolle nach epilepsiechirurgischen Eingriffen erfolgt mit Hilfe von Klassifikationssystemen. Das gebräuchlichste ist dabei die Engel-Klassifikation von 1993 (Tab 2).

Tab 2. Klassifikation der postoperativen Anfallskontrolle nach Engel (Engel et al. 1993A)

Klasse I: frei von behindernden Anfällen

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

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

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

Klasse III: lohnenswerte Verbesserung

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

Klasse IV: keine lohnenswerte Verbesserung

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

Ein Teil der nicht-anfallsfreien Patienten erleidet ihr Anfallsrezidiv erst mit einer gewissen Latenz. Bei etwas weniger Patienten kann postoperativ ein sogenanntes „Running-Down-Phänomen“ beobachtet werden, wobei zunächst noch Anfälle auftreten, die im Verlauf jedoch verschwinden. Daher sollte die Beurteilung des Therapieerfolgs anhand der Engel-Klassifikation frühestens ein Jahr nach der OP erfolgen. In einer retrospektiven Analyse des chirurgischen Therapieerfolgs von 399 Patienten waren 92 Prozent der Patienten, die ein Jahr postoperativ als Engel I klassifiziert wurden, auch nach 10 Jahren noch komplett anfallsfrei (Cohen-Gadol et al. 2006).

1998 wurde von der ILAE unter der Leitung von Wieser ein Vorschlag für eine neue Klassifikation vorgestellt, die sich als Ziel eine genauere und leichter objektivierbare Einteilung setzte, indem auf Ausdrücke wie „sich lohnende Verbesserung“ verzichtet wurde. Zudem wurde zwischen kompletter Anfallsfreiheit und Freiheit von behindernden Anfällen bei persistierenden Auren unterschieden. Außerdem kam man von der Anzahl der einzelnen Anfälle ab und bezog sich stattdessen auf „Anfallstage“. Zur Verlaufskontrolle sollten die Patienten jährlich nach ihrer Anfallsituation befragt werden, sodass sich Klassenverschiebungen von Jahr zu Jahr ergeben können. Obwohl die Vorteile

dieser neueren Klassifikation unumstritten sind, gilt sie auf Grund der großen Verbreitung der Engel-Klassifikation nicht als Standard.

Tab 3. Klassifikation der postoperativen Anfallskontrolle nach ILAE ("Wieser-Klassifikation") (Wieser et al. 2001)

Outcome Klassifikation	Definition
1a	seit Operation anhaltend völlig anfallsfrei, keine Auren
1	völlig anfallsfrei, keine Auren
2	lediglich isolierte Auren, jedoch keine Anfälle
3	1-3 Anfallstage pro Jahr, +/- Auren
4	mindestens 4 Anfallstage pro Jahr bis zu mehr als 50%-ige Anfallsreduktion im Vergleich zu präoperativ, +/- Auren
5	weniger als 50%ige Anfallsreduktion bis zu 100%-ige Anfallszunahme im Vergleich zu präoperativ, +/- Auren
6	mehr als 100%ige Anfallszunahme im Vergleich zu präoperativ, +/- Auren

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

2.5.4 Prognosefaktoren bei der Epilepsiechirurgie

Für eine adäquate Beratung vor epilepsiechirurgischen Eingriffen ist es erforderlich, die Chance auf postoperative Anfallsfreiheit möglichst zuverlässig einzuschätzen. Es erscheint sinnvoll, Prognosefaktoren in Abhängigkeit von der Ätiologie zu untersuchen. Bei der derzeitigen Datenlage wird allerdings nur grob zwischen temporalen und extratemporalen Epilepsien unterschieden. Extratemporale Resektionen gehen mit einer schlechteren Prognose einher, wohingegen Patienten mit (pharmakoresistenter) TLE besonders von der Epilepsiechirurgie profitieren (Wiebe et al. 2001). Zu Faktoren, die möglicherweise Einfluss auf die Prognose haben, gibt es zahlreiche Studien. Neben klinisch-apparativen Befunden (z.B. eine Läsion in der MRT) und Merkmalen der Operation selbst (z.B. Vollständigkeit der Läsionsentfernung), gelten auch einige klinisch-demographische Merkmale (z.B. Alter bei Ersterkrankung) als Prognosefaktoren. Gerade zu diesen Merkmalen finden sich in der Literatur jedoch häufig kontroverse Angaben. Im Folgenden werden in der Literatur beschriebene Prognosefaktoren aufgeführt.

Eine größere Arbeit, die sich mit Prädiktoren der postoperativen Anfallskontrolle auseinandergesetzt hat, stammt von Janszky et al.. Diese Arbeitsgruppe fand bei einem retrospektiven Vergleich von 171 Patienten mit operativ therapierter TLE, dass die Dauer der Erkrankung am stärksten mit einem

schlechten postoperativen Outcome korrelierte (Janszky et al. 2005). Während die Mehrzahl der Forschungsgruppen diese Beobachtung bestätigt (Hennessy et al. 2001, Jeong et al. 2005, Spencer et al. 2005, Wieser et al. 2003), sahen andere keinen Zusammenhang zwischen der Dauer der Erkrankung und dem Outcome (Kilpatrick et al. 1999, Radhakrishnan et al. 1998, Janszky et al. 2000).

Konkordante Ergebnisse in der MRT, im EEG und in der Neuropsychologie, insbesondere der Nachweis einer fokalen Läsion in der MRT sind eine ideale Voraussetzung für postoperative Anfallsfreiheit (McIntosh et al. 2004). Kilpatrick et al. untersuchten retrospektiv den prognostischen Stellenwert der Anfallssemiologie in der prächirurgischen Diagnostik und fanden keine Parameter der präoperativen Anfallssemiologie, die zur Einschätzung des chirurgischen Outcomes beitrugen (Kilpatrick et al. 2003). Janszky et al. fanden jedoch, dass das Auftreten von Dystonien mit einem schlechteren chirurgischen Ergebnis korrelierte. Ebenso beschrieben sie das vermehrte Auftreten von Grand-mal Anfällen als negativen Prädiktor für postoperative Anfallsfreiheit (Janszky et al. 2005). Dies wurde durch Jeha et al. bestätigt (Jeha et al. 2006).

Man geht davon aus, dass ein längerer postoperativer Verlauf mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für das Wiederauftreten von Anfällen einhergeht (Wieser et al. 2003).

Einige Kliniken halten eine obere Altersgrenze für epilepsiechirurgische Eingriffe ein (King 1993). Diese beruht in den meisten Fällen auf Überlegungen zu allgemein erhöhten Risiken durch neurochirurgische Eingriffe bei älteren Patienten. In der neueren Studie von Janszky et al. korrelierte ein erhöhtes Patientenalter jedoch mit einem langfristig schlechteren chirurgischen Outcome (Janszky et al. 2005).

Die präoperative Anfallshäufigkeit wurde lange Zeit nicht als Risikofaktor für ein schlechtes Outcome angesehen, was durch neuere Arbeiten jedoch revidiert wurde (Télliez-Zenteno et al. 2005, Tonini et al. 2004). Inzwischen ist eine hohe Anfallsfrequenz als Prädiktor für ein ungünstigeres Ergebnis anerkannt.

Multifokale Pathologien führen in Bezug auf die postchirurgische Anfallsfreiheit wie zu erwarten zu einer deutlich schlechteren Prognose als unifokale Pathologien (King 1993, Kilpatrick et al. 1999).

Bei Epilepsie-Patienten finden sich vergleichsweise häufig geistige Behinderungen und Lernstörungen. Die allgemeine Intelligenz liegt hingegen im Normalbereich (Wolf et al. 2003). Es ist nicht eindeutig geklärt, ob ausgeprägte Lernbehinderungen mit einem schlechteren operativen Outcome korrelieren (Baker 2001, Chelune et al. 1998, Engel et al. 1993B, King 1993, Porter und Sato 1991, Van Ness 1992, Wyler 1989). Man nimmt an, dass ein IQ unter 70 für eine größere oder diffuser ausgebreitete Läsion im Gehirn sprechen könnte und daher eine relative Kontraindikation für eine Operation darstellt (Malmgren et al. 2008). Es ist jedoch nicht ausgeschlossen, dass diese Patienten genauso von einem chirurgischen Eingriff profitieren können wie Patienten mit einem höheren IQ. Kontroverse Studienergebnisse sprechen dafür, dass der IQ im Vergleich zu anderen Prognosefaktoren eine eher untergeordnete Rolle spielt.

Zusammenfassend haben bei TLE folgende Faktoren einen negativen Einfluss auf die postoperative Anfallssituation:

- nicht komplett resezierbare Läsion
- Multifokalität
- keine Läsion in der MRT bzw. keine Lateralisation im EEG
- hohe Anfallsfrequenz
- späte Erstmanifestation der Epilepsie
- lange bestehende Epilepsie
- Grand-mal Anfälle

Für folgende Prädiktoren wird von einem noch nicht sicher bestätigten negativen Einfluss ausgegangen:

- erhöhtes Patientenalter
- Dystonie
- IQ unter 70

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Rekrutierung und Screening

Es handelt sich um eine retrospektive Untersuchung. Im Zeitraum April 2004 bis Mai 2009 unterzogen sich 59 Patienten des Epilepsiezentrum Hamburg-Alsterdorf einem epilepsiechirurgischen Eingriff. Die meisten Operationen fanden im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf statt. Für unsere Studie wurden davon nur die Patienten in Betracht gezogen, die präoperativ mindestens eine nuklearmedizinische Untersuchung erhalten hatten. Dies waren 45 Patienten.

3.1.2 Datenerhebung

Zunächst wurden alle verfügbaren und potentiell prognostisch relevanten Informationen zu den Patienten in einer Tabelle zusammengetragen. Als Quellen dienten die elektronische Datenbank des Klinikums Alsterdorf sowie die Patientenakten. Besonderer Wert wurde auf die Erhebung von Daten zur klassischen prächirurgischen Lokalisationsdiagnostik gelegt (Anfallssemiologie, Neuropsychologie, interiktale und iktale EEG, MRT), Daten zur Charakterisierung der epileptischen Erkrankung (Alter bei Beginn, Anfallsjahre bei OP, Anfallshäufigkeit, Grand-mal Anfälle) sowie Daten zur Charakterisierung des für den jeweiligen Patienten typischen epileptischen Anfalls. Darüber hinaus wurden anamnestische Informationen berücksichtigt (Vorerkrankungen, Bildungsstatus, Lebensstil). Bei der Lokalisationsdiagnostik wurden lediglich die Ergebnisse der jeweiligen Verfahren dokumentiert. Die einzelnen lateraliserenden Zeichen, welche zu den Lokalisationsbefunden führten (z.B. Spucken oder Störung der Sprachmelodie in der Anfallssemiologie als Zeichen für die nicht-sprachdominante Hemisphäre), wurden nicht erfasst. Unsere Patienten erhielten eine konventionelle MRT mit 1,5-Tesla-Dünnschicht-Untersuchungen bei für die Fragestellung optimierter Schnittführung (coronare, orthogonal zur Schläfenlappenachse ausgerichtete Schichten). Die Video-EEGs wurden für unsere Untersuchung neu ausgewertet, insbesondere die Video-EEGs des Anfalls bei der iktalen Perfusions-SPECT, um zuverlässige Angaben zu Injektions-Delay und Dauer des Anfalls nach Injektion zu erhalten.

Die Tabelle umfasste schließlich rund 180 Parameter. Für jeden Parameter wurde ein Wertebereich aus ganzen Zahlen festgelegt (Score), um die Daten für statistische Auswertungen zugänglich zu machen.

Zur Dokumentation des postoperativen Krankheitsverlaufs wurden die Patienten telefonisch kontaktiert bzw. bei erneutem ambulantem/stationärem Aufenthalt im Epilepsiezentrum befragt. Anhand ihrer Angaben zur aktuellen Anfallssituation wurden sie nach Engel und Wieser klassifiziert (s. 2.5.3 Postoperative Anfallssituation).

3.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Auswahl der Patienten für die Analyse der prognostischen Wertigkeit der iktualen Perfusions-SPECT erfolgte nach folgenden Kriterien.

Einschlusskriterien

- Patientenalter ≥ 18 Jahre
- Tracer-Injektion ≤ 60 Sekunden nach Anfallsbeginn
- Selektive Amygdala-Hippocampektomie
- Postoperative Verlaufskontrolle von mindestens 6 Monaten
- iktuale Perfusions-SPECT in digitaler Form für retrospektive Analyse verfügbar

Ausschlusskriterien

- Hirn-OP in der Vorgeschichte
- massiv vergrößerte Ventrikel (in der MRT)

Diese Kriterien führten zum Einschluss von 23 Patienten. Ausgeschlossen wurden: eine Patientin unter 18 Jahren, 5 Patienten mit Hirn-OP in der Vorgeschichte, 2 Patienten wegen selektiver Tumoresektion anstelle einer Amygdala-Hippocampektomie, 7 Patienten weil die iktuale SPECT nicht mehr in digitaler Form verfügbar war, 6 Patienten wegen Tracer-Injektion mehr als 60 Sekunden nach Anfallsbeginn, ein Patient auf Grund massiv vergrößerter Ventrikel. Ein Patient wurde trotz einer Verlaufskontrolle von nur 3 Monaten und 9 Tagen in die Auswertung aufgenommen, da er zu dem Zeitpunkt bereits über eine Anfallspersistenz klagte und als Engel 4a / Wieser 4 eingestuft wurde. Alle eingeschlossenen Patienten litten an einer pharmakoresistenten TLE. Bei 10 Patienten war zusätzlich zur iktualen Perfusions-SPECT eine interiktuale Perfusions-SPECT durchgeführt worden. Wir klassifizierten unsere Patienten nach der postoperativen Anfallssituation in Responder (Engel IA bzw. Wieser 1) und Non-Responder (Engel \geq IB bzw. Wieser \geq 2).

3.2 Auswertung

Für den Gruppenvergleich Responder versus Non-Responder hinsichtlich prognostischer Faktoren erfolgte ein t-Test für numerische Variablen, ein Chi-2-Test für kategoriale. Die iktualen Perfusions-SPECTs wurden mittels voxel-basierter ANCOVA ausgewertet. Dazu wurde das Software-Paket statistical parametric mapping (SPM) verwendet (Friston et al. 1995, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>). Da keine Unterschiede in den Perfusionsmustern von Patienten mit rechter oder linker HS bestehen (Van Paesschen et al. 2003), erscheint eine gemeinsame Auswertung von links- und rechtsseitig operierten Patienten sinnvoll. Dazu wurde die Perfusions-SPECT von Patienten, bei denen die Amygdala-Hippocampektomie in der rechten Hemisphäre durchgeführt

worden war, sagittal gespiegelt, sodass in allen SPECT-Bildern die linke Hemisphäre die nachfolgend operierte Hemisphäre war (linke Hemisphäre = ipsilateral, rechte Hemisphäre = kontralateral). Danach wurden die SPECTs stereotaktisch normalisiert. Als Target diente das SPECT Template von SPM. Zur Skalierung der Tracer-Aufnahme (Intensitätsskalierung) wurde jeder Voxelwert durch den Mittelwert über alle Voxelwerte in der („gesunden“) kontralateralen Hemisphäre dividiert. Diese Skalierung reduziert die Variabilität von Voxelintensitäten durch Elimination globaler Unterschiede und führt damit zu einer erhöhten Power für den Nachweis von Effekten. Als Kovariaten wurden Injektions-Delay und Dauer des Anfalls nach der Injektion berücksichtigt.

4 Ergebnisse

4.1 Prognosefaktoren

Die Tabellen 4 und 5 fassen die Angaben zu bekannten und möglichen Prognosefaktoren für unsere Patienten zusammen.

Tab 4. Angaben zu bekannten Prognosefaktoren bei unserem Patientenkollektiv (Non-Responder farbig markiert).

Patient/in	Alter bei Epilepsiebeginn	Anfallsjahre bei OP	Anfallsfrequenz pro Monat zum Zeitpunkt der OP	Grand-mal Anfälle	Dauer postop. Verlauf (Monate)	Outcome (Engel/Wieser)
1	12	8	30	ja	16	1a/1
2	13	38	10	nein	19	1a/1
3	39	7	8	ja	15	1a/1
4	14	36	10	nein	49	3/4
5	47	2	20	nein	11	1a/1
6	12	30	5	ja	10	1a/1
7	7	19	5	ja	34	1a/1
8	1	21	11	ja	44	1a/1
9	12	34	1	ja	8	2d/3
10	21	11	20	k.A.	3	4a/4
11	2	49	4	ja	13	1a/1
12	27	21	5	nein	23	3/4
13	4	23	15	nein	7	1b/2
14	23	25	3	ja	20	1a/1
15	14	20	k.A.	ja	9	1a/1
16	12	11	k.A.	nein	42	3/4
17	28	15	5	ja	55	1a/1
18	7	22	5	ja	30	1a/1
19	6	33	8	ja	31	1a/1
20	15	38	9	ja	24	1a/1
21	1	31	7	ja	11	1a/1
22	61	5	6	nein	6	1a/1
23	1	35	6	ja	43	2b/3
Mittelwert	16,5 ± 15,4	23,3 ± 12,4	9,2 ± 6,9	Ja=15 / Nein=7	22,7 ± 15,4	
Responder	18,0 ± 17,5	22,8 ± 13,3	9,1 ± 7,1	13 / 3	21,6 ± 13,8	
Non-Responder	13,0 ± 9,0	24,4 ± 10,9	9,5 ± 7,0	2 / 4	25,1 ± 19,5	
P	0,486	0,777	0,901	0,054	0,632	

k.A.: keine Angabe

Tab 5. Angaben zu möglichen Prognosefaktoren bei unserem Patientenkollektivs (Angaben zur Dystonie beziehen sich auf die Seite der Operation, Non-Responder farbig markiert)

Patient/in	Alter bei OP	Geschlecht	Dystonie	Outcome (Engel/Wieser)
1	20	M	bilateral	1a/1
2	51	F	keine	1a/1
3	46	M	kontralateral	1a/1
4	50	F	kontralateral	3/4
5	49	M	kontralateral	1a/1
6	42	F	kontralateral	1a/1
7	26	F	k. A.	1a/1
8	22	M	kontralateral	1a/1
9	46	F	kontralateral	2d/3
10	32	M	k. A.	4a/4
11	51	M	k. A.	1a/1
12	48	M	kontralateral	3/4
13	27	F	kontralateral	1b/2
14	48	F	bilateral	1a/1
15	34	M	kontralateral	1a/1
16	23	F	keine	3/4
17	43	M	kontralateral	1a/1
18	29	F	kontralateral	1a/1
19	39	M	keine	1a/1
20	53	M	kontralateral	1a/1
21	32	M	kontralateral	1a/1
22	66	M	keine	1a/1
23	36	M	bilateral	2b/3
Mittelwert	39,7 ± 12,0	M=14 / F=9	keine=4 / kontralateral=13 / bilateral=3	
Responder	40,8 ± 12,7	11/5	3 / 9 / 2	
Non-Responder	37,4 ± 10,6	3/4	1 / 4 / 1	
P	0,549	0,363	0,967	

k.A.: keine Angabe

Der postoperative Verlauf betrug im arithmetischen Mittel 22,7 Monate (3 bis 55 Monate), 21,6 bei den Respondern und 25,1 bei den Non-Respondern. Sechzehn Patienten waren nach unserer Klassifikation Responder (Engel IA, Wieser 1), 7 Patienten Non-Responder (Engel ≥ IB bzw. Wieser ≥ 2). Die Epilepsie manifestierte sich durchschnittlich (in der Gesamtgruppe) im Alter von 16 Jahren (1 bis 61 Jahre) und bestand seit 23,3 Jahren (2 bis 49 Jahre). Die Epilepsie der Responder (Non-

Responder) manifestierte sich durchschnittlich mit 18 (13) Jahren und bestand seit 22,8 (24,4) Jahren. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der OP lag bei 39,7 Jahren (20 bis 66 Jahre). Die Responder (Non-Responder) waren bei der OP 40,8 (37,4) Jahre alt. Die mittlere Anfallsfrequenz betrug 9,2 pro Monat (1 bis 30 pro Monat). Bei 2 Patienten fanden sich keine Angaben zur Anfallsfrequenz. Bei den Respondern (Non-Respondern) traten durchschnittlich 9,1 (9,5) Anfälle pro Monat auf. Eine Dystonie wurde bei 16 Patienten beobachtet. Bei 4 Patienten fand sich videometrisch eindeutig keine Dystonie und bei 3 Patienten konnte das Auftreten einer Dystonie weder bestätigt noch sicher ausgeschlossen werden. In 13 Fällen trat die Dystonie einseitig auf und in 3 Fällen beidseitig. Der Anteil der Non-Responder unter den Patienten mit Dystonie betrug 31% (5 von 16), was fast genau dem Anteil der Non-Responder unter allen Patienten mit Angabe über Dystonie entspricht (30%, 6 von 20) entspricht. Grand-mal Anfälle waren bei 15 von 22 Patienten dokumentiert, bei einem Patient wurden Grand-mal Anfälle weder beschrieben noch ausgeschlossen. Bei 81,3% der Responder (13 von 16) und bei 33,3% der Non-Responder (2 von 6) traten Grand-mal Anfälle auf, d.h. Grand-mal Anfälle waren entgegen der Erwartung häufiger in der Gruppe der Responder als in der Gruppe der Non-Responder. Der Unterschied verpasste das Signifikanzniveau nur knapp ($p = 0,054$).

Zusammenfassend, in unserem Patientenkollektiv zeigte keiner der getesteten Prognosefaktoren einen signifikanten Effekt.

4.2 Lateralisierung

4.2.1 Nicht-nuklearmedizinische Diagnostik

Die Ergebnisse der Lateralisierung durch die nicht-nuklearmedizinische Diagnostik sind in Tab 6 zusammengefasst. Da die Angaben zur Dystonie aus den retrospektiven Auswertungen der Video-Überwachung stammten und die Angaben zur Anfallssemiologie aus den Arztbriefen entnommen wurden, sind beide Befunde getrennt in der Tabelle aufgeführt.

Tab 6. Lateralisierungen der nicht-nuklearmedizinischen Diagnostik (0: nicht lateralisierend, 1: links, 2: rechts. Patienten mit diskordanten Ergebnissen farbig markiert.)

Patient/in	Semiologie eines typischen Anfalls	Dystonie	Iktuales EEG	Interiktuales EEG	MRT	Neuro- psychologie	OP- Seite	Outcome (Engel/Wieser)
1	1	0	1	1	1	0	1	1a/1
2	0	0	1	1	1	0	1	1a/1
3	1	1	1	1	1	1	1	1a/1
4	2	2	0	0	2	2	2	3/4
5	2	2	0	2	2	0	2	1a/1
6	1	1	1	0	1	0	1	1a/1
7	2	k. A.	2	0	0	1	2	1a/1
8	1	1	1	k. A.	1	0	1	1a/1
9	1	1	1	1	1	k. A.	1	2d/3
10	2	k. A.	2	k. A.	2	2	2	4a/4
11	2	k. A.	2	2	2	0	2	1a/1
12	2	2	2	2	2	2	2	3/4
13	2	1	1	0	1	1	1	1b/2
14	2	0	2	2	2	k. A.	2	1a/1
15	2	2	2	2	2	0	2	1a/1
16	2	0	2	0	2	1	2	3/4
17	1	1	1	1	1	k. A.	1	1a/1
18	2	2	2	2	2	0	2	1a/1
19	1	0	1	1	1	1	1	1a/1
20	2	2	2	2	2	0	2	1a/1
21	2	2	2	2	2	2	2	1a/1
22	k. A.	0	2	k. A.	2	0	2	1a/1
23	2	0	2	2	2	k. A.	2	2b/3

k.A.: keine Angabe

Alle 23 Patienten erhielten präoperativ eine MRT. Bei 20 Patienten konnte eine eindeutige HS nachgewiesen werden, bei einem Patienten eine nicht eindeutige HS und bei einem Patienten eine parahippocampale Läsion. Bei nur einem Patienten war keine Läsion in der MRT nachweisbar, der trotz dieses negativen Prädiktors postoperativ anfallsfrei war.

Ebenfalls erhielten alle Patienten präoperativ ein iktorales EEG. Dieses zeigte bei 21 Patienten eine eindeutige Lateralisation.

Bei 20 Patienten fanden sich dokumentierte Befunde von interiktualen EEGs. Dabei wurden lateralisierende Zeichen bei 15 Patienten beobachtet, in allen Fällen konkordant zu den

Lateralisierungen der iktualen EEGs. Bei 5 Patienten zeigte das interiktuale EEG keine lateralisierenden Zeichen.

Bei 22 Patienten fanden sich valide Angaben zur Anfallssemiologie. In einem Fall waren nur fremdanamnestiche Informationen dokumentiert, die nicht in die Auswertung aufgenommen wurden. 21 Patienten wiesen lateralisierende Zeichen in der Semiologie auf. Bei einem Patient zeigte die Semiologie keine eindeutige Lateralisierung. Bei einem anderen Patienten (Nr. 13) fanden sich in der Akte dokumentiert semiologische Zeichen für einen Anfallsursprung in der kontralateralen Hemisphäre. In der Video-Überwachung trat bei diesem Patienten allerdings kontralaterale Dystonie auf, was wiederum als lateralisierendes Zeichen für die ipsilaterale Hemisphäre gewertet wird. Insgesamt wurde bei 16 Patienten eine Dystonie beobachtet. In 13 Fällen trat sie einseitig auf, jeweils kontralateral zur epileptogenen Hemisphäre, und in 3 Fällen beidseits (vgl. Tab 5). Beidseitige Dystonie wurde als „nicht lateralisierend“ (0) gewertet.

Eine neuropsychologische Testung erfolgte bei 19 Patienten und wies in 9 Fällen eindeutig lateralisierende Zeichen auf. 4 Patienten wurden nicht getestet, weil ihr Intelligenzquotient anhand einer Verhaltensbeobachtung auf <70 geschätzt wurde und sie z.T. wegen begleitender Faktoren wie Aggressivität oder nicht mit einer Testung zu vereinbarenden Anfallshäufigkeit nicht in der Lage waren, die Testinstruktionen zu verstehen.

Bei der präoperativen Diagnostik traten somit am häufigsten lateralisierende Zeichen in der MRT (22/23) auf, gefolgt von der Anfallssemiologie (21/22), dem iktualen EEG (21/23), dem interiktualen EEG (15/20) und der neuropsychologischen Untersuchung (9/19). Der Chi-2-Test zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen Respondern und Non-Respondern hinsichtlich Lateralisierung durch die Neuropsychologie ($p = 0,023$, Tab 7). Überraschenderweise war die Neuropsychologie bei den Respondern deutlich häufiger nicht lateralisierend (10 von 14, 71%) als bei den Non-Respondern (0 von 5, 0%). Eine Tendenz für einen Gruppeneffekt zeigte sich für das interiktuale EEG ($p = 0,131$), welches bei den Respondern häufiger auf eine ipsilaterale AUZ hinwies (12 von 14, 86%) als bei den Non-Respondern (3 von 6, 50%).

Tab 7. Anzahl Lateralisationen, relativ zur OP-Seite

	MRT	Iktuales EEG	Semiologie	Interiktuales EEG	Neuropsychologie
Responder					
ipsilateral	15	15	14	12	3
kontralateral	0	0	0	0	1
keine Lateralisation	1	1	1	2	10
keine Angabe	0	0	1	2	2
Non-Responder					
ipsilateral	7	6	6	3	4
kontralateral	0	0	1	0	1
keine Lateralisation	0	1	0	3	0
keine Angabe	0	0	0	1	2
P	1,000	0,526	0,267	0,131	0,023
gesamt					
ipsilateral	22	21	20	15	7
kontralateral	0	0	1	0	2
keine Lateralisation	1	2	1	5	10
keine Angabe	0	0	1	3	4

Bei nur 4 Patienten zeigten alle 5 aufgeführten, nicht-nuklearmedizinischen Untersuchungen bzw. Beobachtungen eine Lateralisation. Allerdings deuteten bei 20 Patienten alle Testungen, die einen lateralisierenden Befund zeigten, konkordant auf die gleiche Seite. Bei 3 Patienten kam es in je einem Untersuchungsverfahren zu einem widersprüchlichen Ergebnis. Davon handelte es sich bei 2 Patienten um die Ergebnisse aus der neuropsychologischen Testung, die von den aufgeführten Verfahren am wenigsten sensitiv und spezifisch für die Fokuslokalisation ist. Bei einem Patienten lateralisierte die Anfallssemiologie auf die in Bezug auf die Ergebnisse der anderen Untersuchungen kontralaterale Seite. Zwei der 3 Patienten mit diskordanten Befunden waren postoperativ nicht komplett anfallsfrei (Non-Responder).

4.2.2 Iktuale und interiktuale SPECT

Tab 8 listet Informationen zu den Anfällen, bei denen der Tracer für die iktuale SPECT injiziert wurde (Indexanfall). Die Angaben zur Lateralisation der Semiologie und des EEG beziehen sich nur auf diesen Anfall. Daher weichen die Angaben teilweise zu Lateralisationen aus Tab 6 ab. Die Unterschiede zwischen Tab 6 und 8 bestehen mit einer Ausnahme darin, dass bei manchen Indexanfällen keine Lateralisation in der Semiologie bzw. EEG beobachtet wurde, wo vorher eine Lateralisation beschrieben wurde (vgl. Tab 6). Eine Diskrepanz besteht bei Patient Nr. 13: Beim

Indexanfall wies der Patient einen semiologisch links generierten Anfall auf. Die zuvor beschriebene Semiologie lateralisierte nach rechts.

Tab 8. Angaben zum Indexanfall (farbig markiert Patient mit diskordanter Lateralisierung der iktualen Perfusions-SPECT im Vergleich zu den anderen Verfahren [vgl. Tab 6]. Zur Anfallsart: 1: einfach-fokaler Anfall, 2: komplex-fokaler Anfall [A: Aura-eingeleitet], 3: sekundär generalisierter Anfall)

Patient/in	Anfallsart	Anfallsdauer (s)	Lateralisierung Semiologie	Lateralisierung EEG	Injektions-Delay (s)	Lateralisierung SPECT	OP-Seite	Outcome (Engel/Wieser)
1	2 A	83	1	1	28	1	1	1a/1
2	2 A	31	0	1	17	1	1	1a/1
3	2	172	1	1	31	1	1	1a/1
4	2 A	150	2	0	49	2	2	3/4
5	1	60	0	0	42	1	2	1a/1
6	2 A	117	0	0	30	1	1	1a/1
7	2 A	85	2	2	45	2	2	1a/1
8	3 A	291	1	1	28	1	1	1a/1
9	3	111	1	1	28	1	1	2d/3
10	2 A	171	2	2	44	2	2	4a/4
11	2 A	420	0	2	35	2	2	1a/1
12	2	88	0	2	49	2	2	3/4
13	2 A	85	1	1	23	1	1	1b/2
14	2 A	99	0	2	16	2	2	1a/1
15	2	210	2	2	19	2	2	1a/1
16	2	85	2	2	34	2	2	3/4
17	3	120	1	1	32	0	1	1a/1
18	3	225	2	2	34	2	2	1a/1
19	2	79	0	1	34	0	1	1a/1
20	2	132	2	2	28	2	2	1a/1
21	3 A	241	2	2	27	2	2	1a/1
22	1	94	0	0	28	0	2	1a/1
23	3 A	88	0	2	4	2	2	2b/3
Mittelwert		140,7± 88,2			30,7 ± 10,9			
Responder		153,7 ± 101,5			29,6 ± 7,9			
Non-Responder		111,1 ± 35,4			33,0 ± 16,3			
P		0,153			0,618			

Tab 9 fasst die Anzahl der Lateralisationen beim Indexanfall zusammen. Keine der Modalitäten zeigte einen signifikanten Unterschied hinsichtlich Lateralisierung des Indexanfalls zwischen Respondern und Non-Respondern.

Tab 9. Anzahl Lateralisationen beim Indexanfall, relativ zur OP-Seite

	Iktuales EEG	Semiologie	SPECT
Responder			
ipsilateral	13	9	12
kontralateral	0	0	1
keine Lateralisation	3	7	3
Non-Resonder			
ipsilateral	6	5	7
kontralateral	0	0	0
keine Lateralisation	1	2	0
P	1,000	0,657	0,347
gesamt			
ipsilateral	19	14	19
kontralateral	0	0	1
keine Lateralisation	4	9	3

Die Dauer des Anfalls, bei dem der Tracer injiziert wurde, lag bei durchschnittlich 141 Sekunden. Die kürzeste Anfallsdauer betrug 31, die längste 420 Sekunden. Die Injektion erfolgte durchschnittlich 31 Sekunden, maximal 49 Sekunden nach Anfallsbeginn. Falls eine Aura auftrat, wurde diese als Anfallsbeginn gewertet. Die Semiologie zeigte bei 14 Patienten lateralisierende Zeichen, das (iktuale) EEG bei 19.

Die iktuale SPECT zeigte bei 20 von 23 Patienten lateralisierende, statistisch signifikante Hyperperfusion. Die Lateralisierung war in Übereinstimmung mit dem iktualen EEG und der Semiologie des Indexanfalls, sofern diese lateralisierende Information geliefert hatten. Bei 2 Patienten wurde keine Lateralisation im EEG des Indexanfalls gesehen, obwohl in vorangegangenen iktualen EEGs lateralisierende Befunde erhoben wurden (Patienten 6, 22). Das SPECT des einen Patienten (Patient 6) zeigte dennoch eine Lateralisation, konkordant zu den Befunden der älteren EEGs.

Bei einem Patienten (Patient 5) kam es zu einem diskordanten Ergebnis in der SPECT verglichen mit den Ergebnissen der übrigen prächirurgischen Diagnostik (Tab 6). Das EEG des Indexanfalls lieferte keine lateralisierenden Zeichen. Auf Grund der Befunde der nicht-nuklearmedizinischen Diagnostik

wurde dieser Patient rechtshirrig operiert, trotz der Lateralisierung im SPECT auf die linke Seite. Da der Patient postoperativ anfallsfrei war, muss davon ausgegangen werden, dass in diesem Fall die Lateralisierung im SPECT falsch war. Bei dem Indexanfall dieses Patienten handelte es sich um eine nur etwa 60 Sekunden anhaltende Aura und der Delay betrug 42 Sekunden. Postiktale Effekte sind daher eine mögliche Erklärung für die falsche Lateralisierung in der iktualen Perfusions-SPECT.

10 Patienten erhielten zusätzlich zur iktualen auch eine interiktale SPECT. Diese zeigte bei 5 Patienten lateralisierende Zeichen (Hypoperfusionen), die in 4 Fällen mit den Ergebnissen aus der iktualen SPECT übereinstimmten.

4.3 Perfusionsmuster in der iktualen SPECT

Abb 6 stellt Transversalschnitte der skalierten ECD-Aufnahme bei der iktualen Perfusions-SPECT dar, gemittelt über alle Non-Responder bzw. alle Responder.

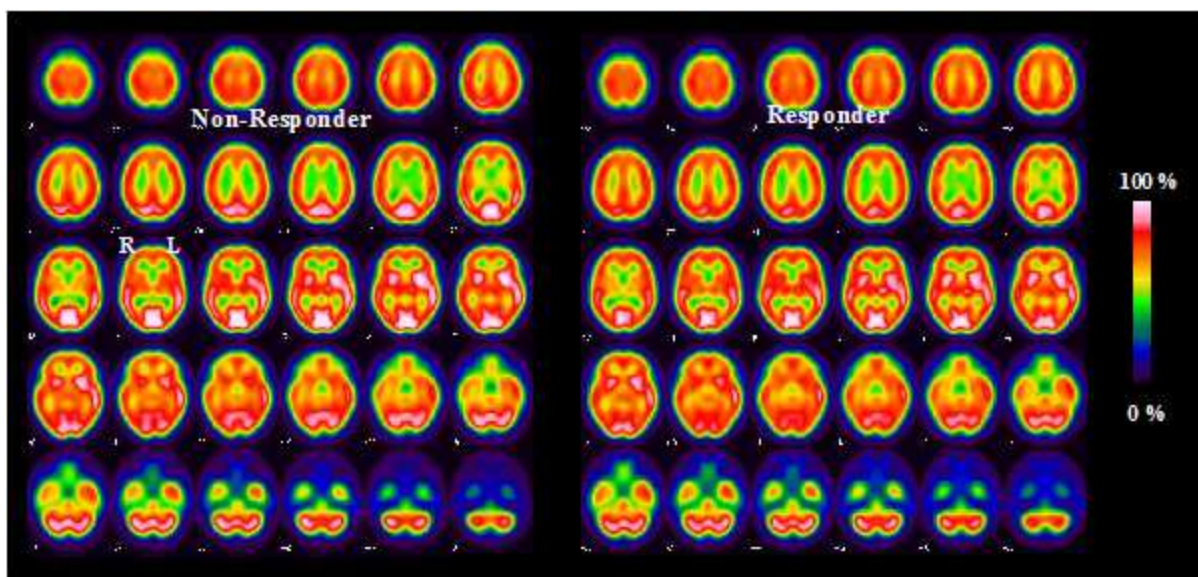


Abb 6. Durchschnittliche ECD-Aufnahme während iktualer Perfusion-SPECT bei Non-Respondern (links, n=7) und Respondern (rechts, n=16).

Abbildungen 7 bis 9 zeigen die statistisch signifikante Korrelation zwischen iktualer ECD-Aufnahme und Injektions-Delay bzw. Anfallsdauer nach Injektion sowie den statistisch signifikanten Unterschied in der iktualen ECD-Aufnahme zwischen Non-Respondern und Respondern unter Berücksichtigung von Injektions-Delay und Anfallsdauer als Kovariaten.

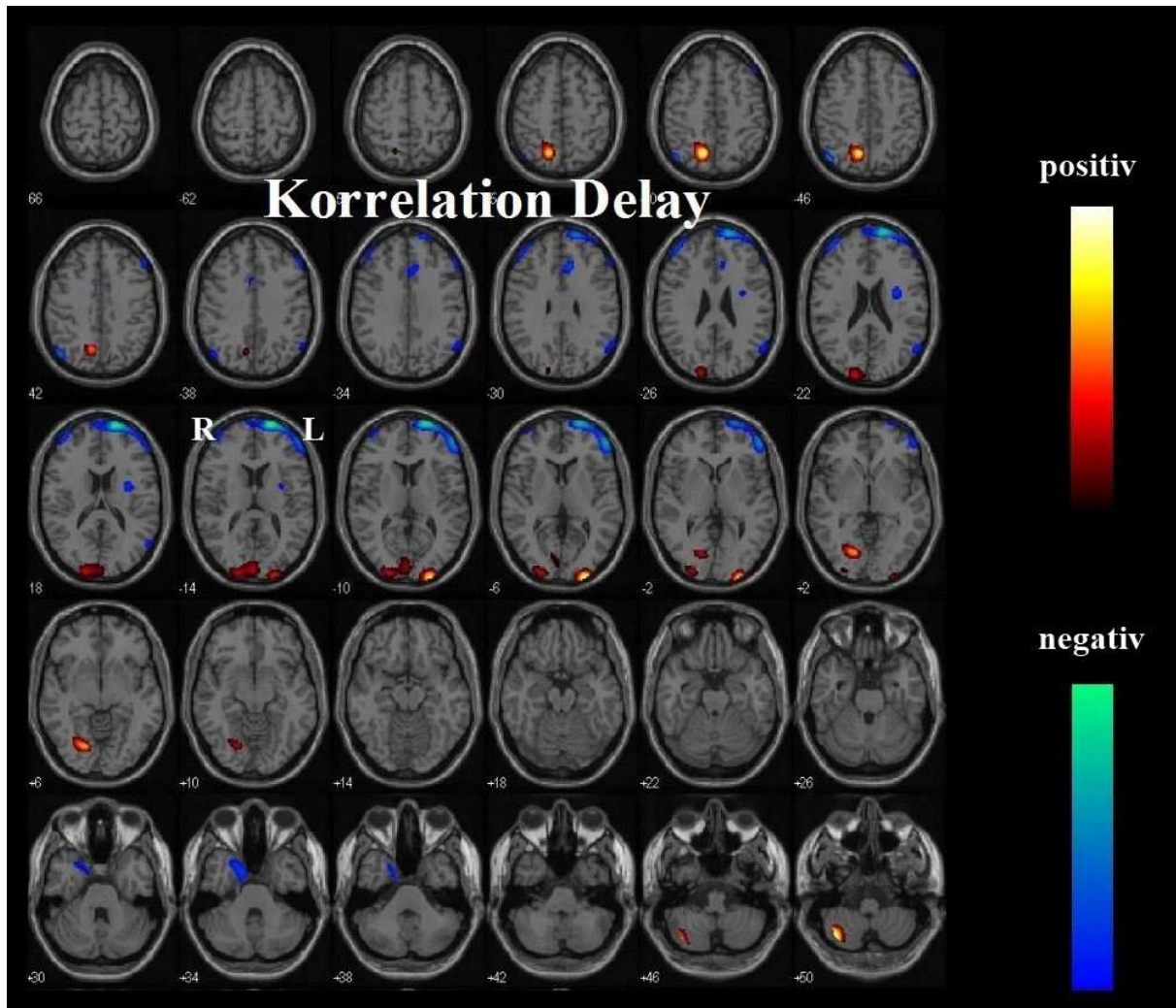


Abb 7. Cluster mit statistisch signifikanter positiver oder negativer Korrelation zwischen aktueller ECD-Aufnahme und dem Injektions-Delay. Das Signifikanzniveau des voxel-basierten Tests war in beiden Fällen $\alpha = 0,005$ (unkorrigiert für vielfaches Testen).

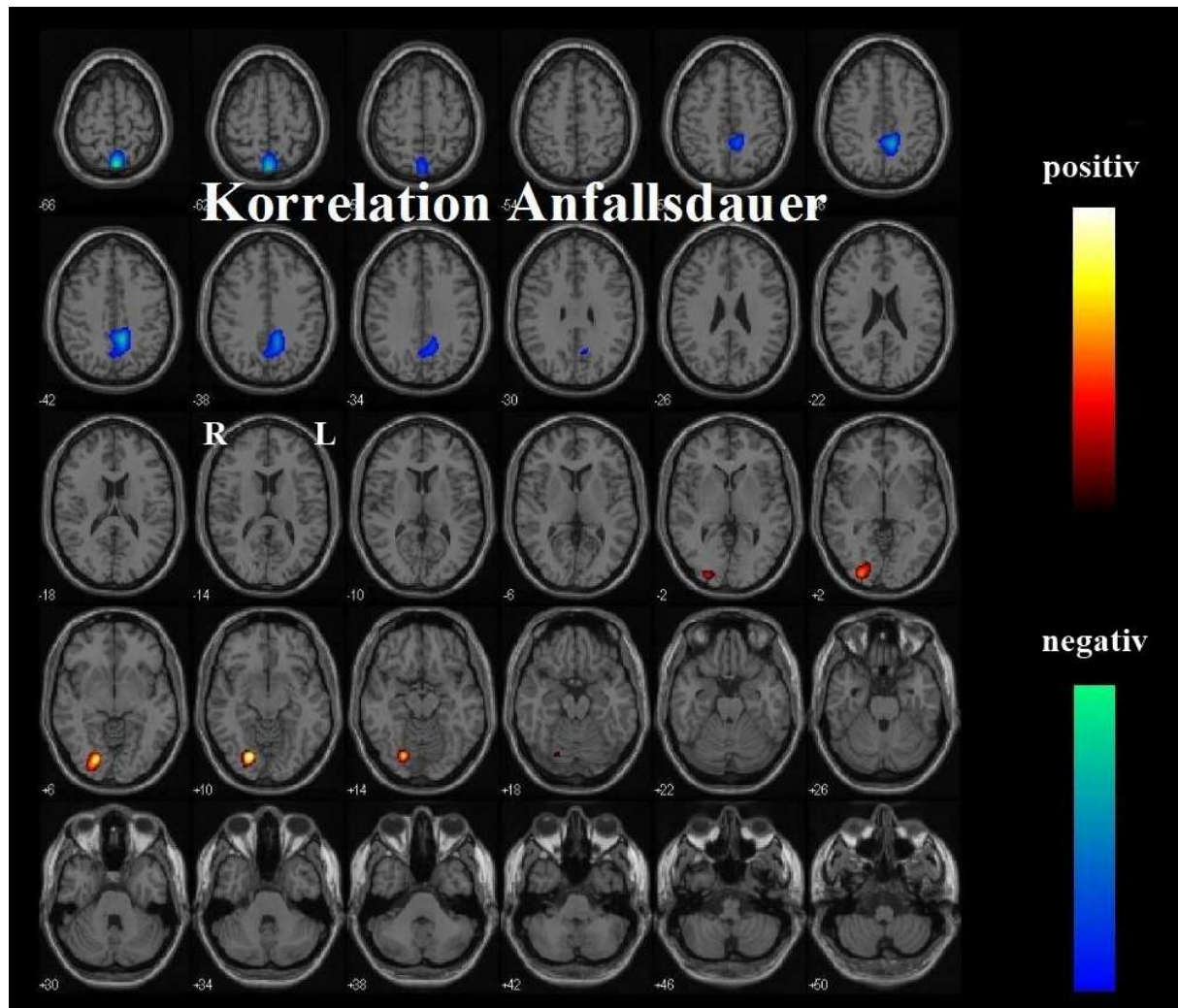


Abb 8. Cluster mit statistisch signifikanter positiver oder negativer Korrelation zwischen iktualer ECD-Aufnahme und der Anfallsdauer nach Injektion. Das Signifikanzniveau des voxel-basierten Tests war in beiden Fällen $\alpha = 0,005$ (unkorrigiert für mehrfaches Testen).

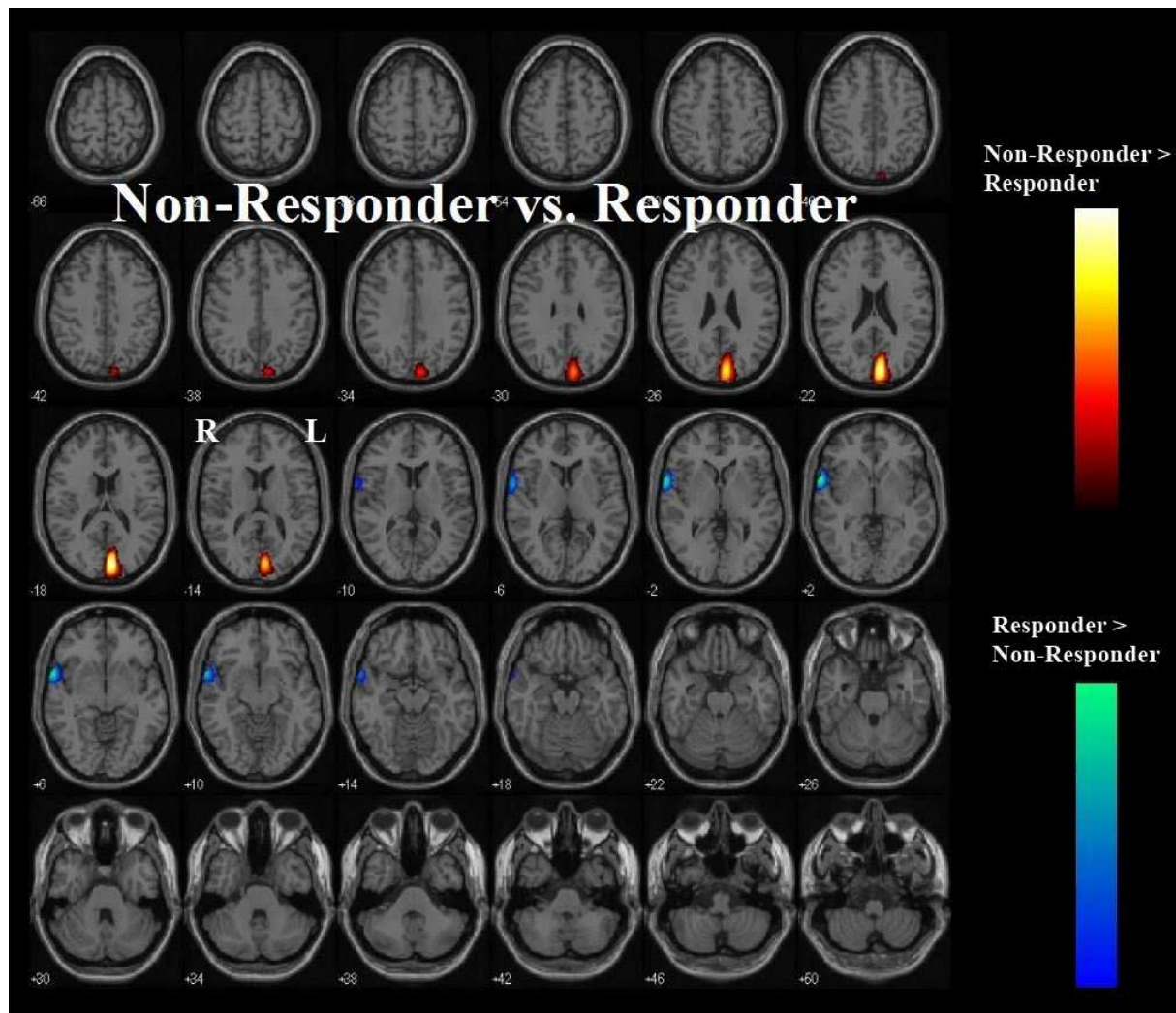


Abb 9. Cluster mit einem signifikanten Unterschied in der aktuellen ECD-Aufnahme zwischen Non-Respondern und Respondern unter Berücksichtigung von Injektions-Delay and Anfallsdauer als Kovariaten (hot / cold = Non-Responders > / < Responder). Das Signifikanzniveau des voxel-basierten Tests war in beiden Fällen $\alpha = 0,005$ (unkorrigiert für vielfaches Testen).

Die ECD-Aufnahme zeigte eine positive Korrelation mit dem Injektions-Delay in mehreren posterioren Hirnarealen und im kontralateralen Zerebellum, sowie eine negative Korrelation im Frontallappen, vorwiegend ipsilateral (Abb 7). Ferner ergab sich eine positive Korrelation von gemessener ECD-Aufnahme und Anfallsdauer nach Injektion im kontralateralen, postero-kaudalen Gehirn, und eine negative Korrelation im postero-kranialen Hirn (Abb 8). Die Non-Responder zeigten im ipsilateralen Cuneus bzw. Sulcus calcarinus eine signifikant höhere aktuelle Perfusion als die Responder (Abb 9). Ferner zeigte sich bei den Respondern eine höhere Perfusion in einem Bereich lateral der Insula. Letzterer Effekt war deutlich weniger signifikant als der im Cuneus und wurde daher nicht weiter untersucht.

4.3.1 Perfusion im Cuneus

Die Ergebnisse einer zusätzlichen region of interest (ROI) Auswertung für ipsilateralen und kontralateralen Cuneus sind in Abb 10 und 11, sowie in Tab 10 zusammengestellt. Für die ROI-Analyse wurden Standard-ROIs aus dem AAL-Atlas (automatic anatomic labeling) verwendet (Tzourio-Mazoyer et al. 2002).

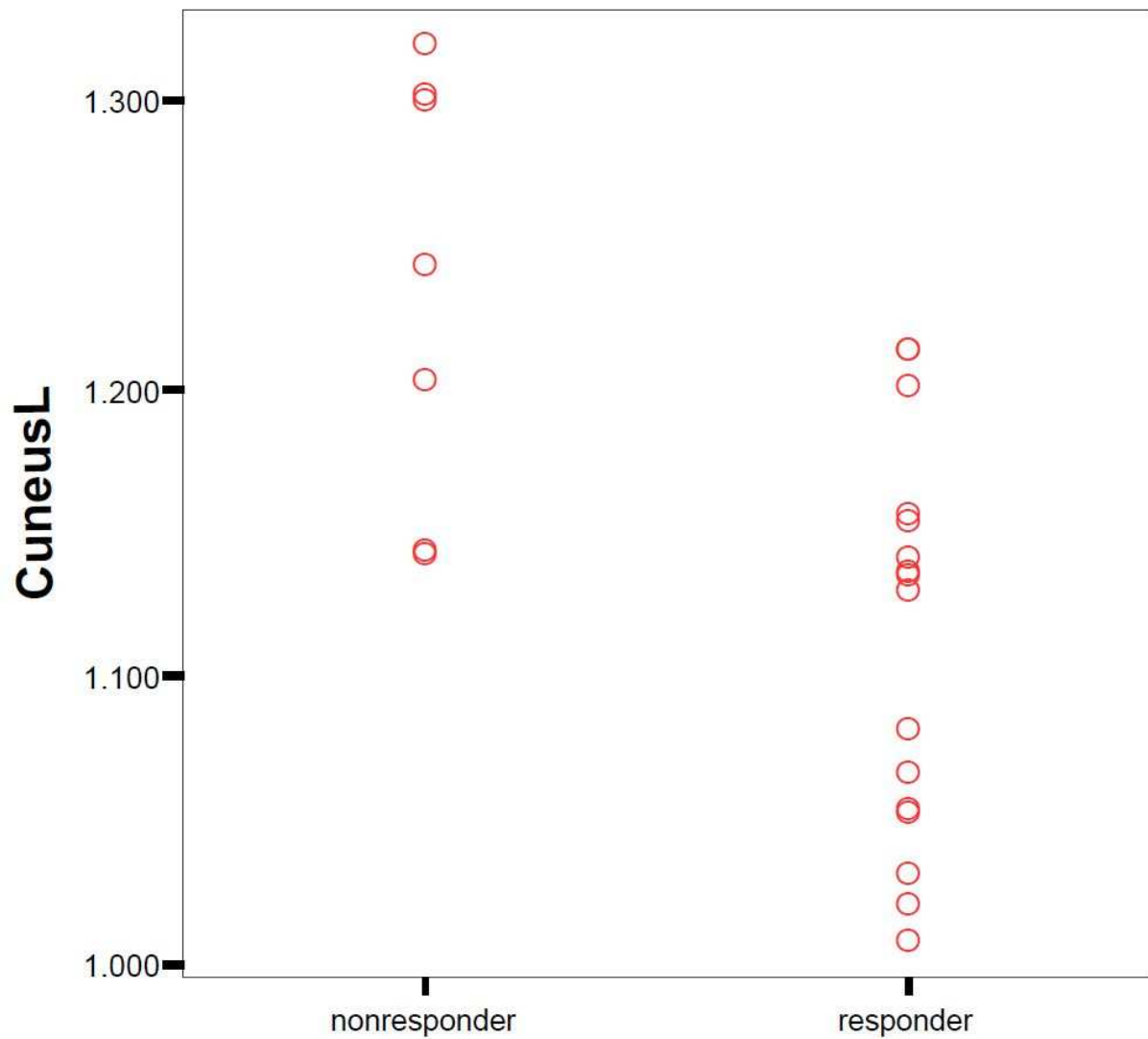


Abb 10. Scatter Plot der relativen ipsilateralen Perfusion im ipsilateralen Cuneus bei Non-Respondern (n=7) und Respondern (n=16)

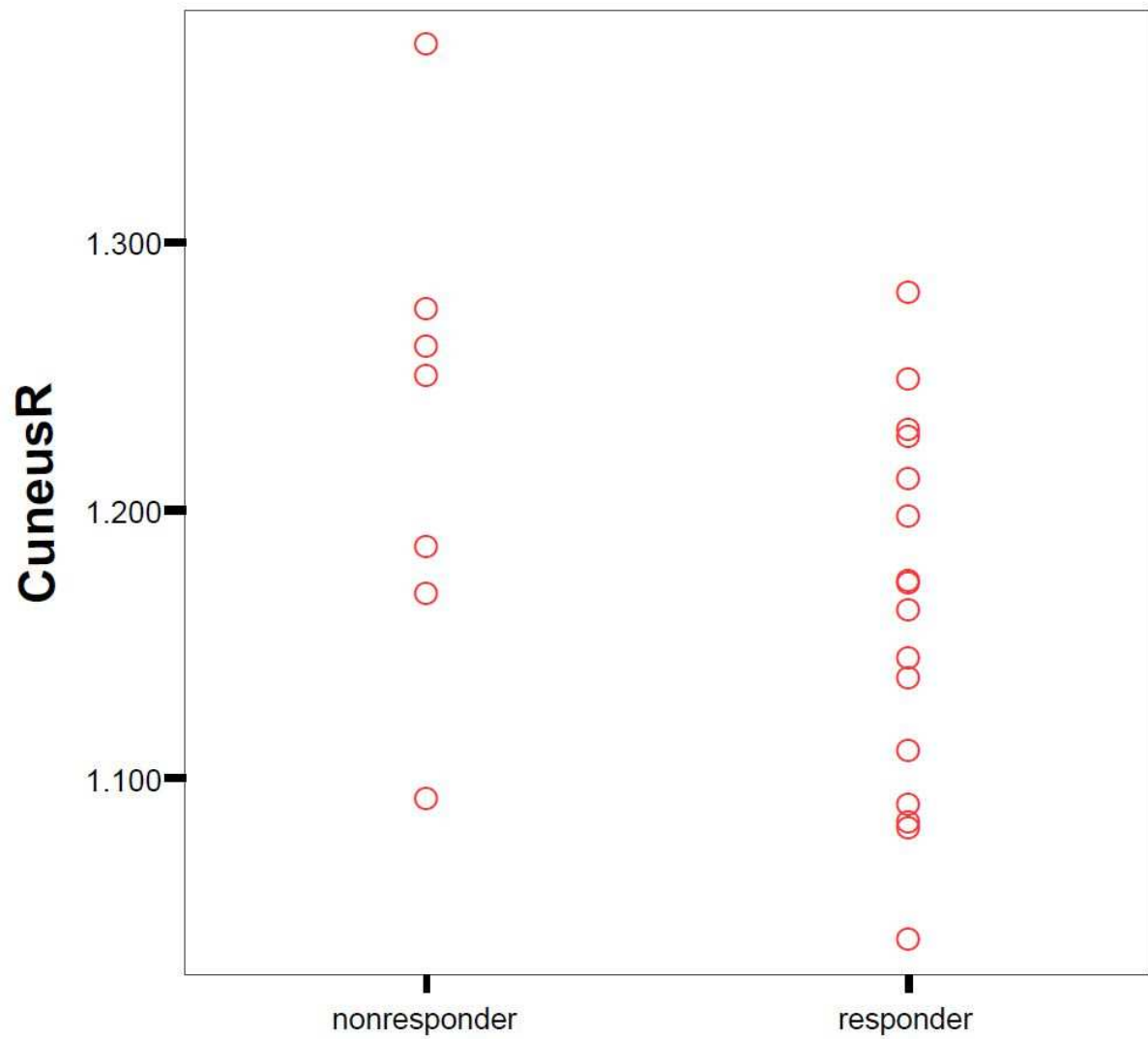


Abb 11. Scatter Plot der relativen iktualen Perfusion im kontralateralen Cuneus bei Non-Respondern (n=7) und Respondern (n=16)

Tab 10. Relative Perfusion im ipsilateralen und kontralateralen Cuneus. Die Ergebnisse der statistischen Testung finden sich in Tab 11. (Non-Responder farbig markiert.) (Differenz = 100 x (ipsilateral – kontralateral) / kontralateral.)

Patient/in	Ipsilateraler Cuneus	Kontralateraler Cuneus	Differenz (%)	Injektions-Delay (s)	Anfallsdauer nach Injektion (s)	Wieser
1	1,135	1,173	-3,24	28	55	1
2	1,054	1,041	1,25	17	14	1
3	1,214	1,228	-1,12	31	141	1
4	1,320	1,372	-3,80	49	101	4
5	1,137	1,146	-0,71	42	18	1
6	1,130	1,197	-5,59	30	87	1
7	1,157	1,229	-5,84	45	40	1
8	1,082	1,111	-2,59	28	263	1
9	1,144	1,169	-2,125	28	83	3
10	1,204	1,260	-4,48	44	127	4
11	1,032	1,084	-4,78	35	385	1
12	1,301	1,275	2,07	49	39	4
13	1,303	1,249	4,26	23	62	2
14	1,008	1,090	-7,57	16	83	1
15	1,141	1,249	-8,64	19	191	1
16	1,243	1,186	4,86	34	51	4
17	1,053	1,174	-10,33	32	88	1
18	1,154	1,163	-0,80	34	191	1
19	1,067	1,138	-6,17	34	45	1
20	1,201	1,211	-0,82	28	104	1
21	1,021	1,082	-5,58	27	214	1
22	1,214	1,280	-5,18	28	66	1
23	1,142	1,093	4,43	4	84	3
Mittelwert (±SD)	1,150 (±0,088)	1,183 (±0,078)	-2,72 (±4,06)	31 (±11)	110 (±86)	
Responder (±SD)	1,113 (±0,066)	1,162 (±0,066)	-4,23 (±3,14)	30 (±8)	124 (±98)	
Non- Responder (±SD)	1,237 (±0,070)	1,229 (±0,083)	0,74 (±3,80)	33 (±15)	78 (±28)	

Im Gesamtkollektiv aller Patienten, d.h. unabhängig vom Ausgang der Therapie, zeigte sich eine sehr hohe Korrelation zwischen relativer Perfusion im ipsilateralen und relativer Perfusion im kontralateralen Cuneus (Pearson Korrelationskoeffizient = 0,840, $p < 0,0005$). Nur in einem Fall gab

es eine Differenz von mehr als 10%. Im Mittel war die relative Perfusion im ipsilateralen Cuneus kleiner als im kontralateralen Cuneus (gepaarter t-Test: $p = 0,005$).

Bei 15 der 16 Responder war die Perfusion im ipsilateralen Cuneus kleiner als im kontralateralen Cuneus, dahingegen nur bei 3 der 7 Non-Responder. Alle Patienten, die im ipsilateralen Cuneus eine relative Perfusion unter 1,1 aufwiesen ($n=7$), waren postoperativ anfallsfrei. Von den Patienten mit einer Perfusion zwischen 1,1 und 1,2 ($n=8$) waren 75% anfallsfrei. Bei einer Perfusion von 1,2 bis 1,3 ($n=5$) waren 60% anfallsfrei und bei einer Perfusion über 1,3 ($n=3$) bestand bei allen Patienten postoperativ eine Anfallspersistenz. Die Receiver Operating Characteristic (ROC) der relativen Perfusion im ipsilateralen Cuneus für die Vorhersage des Therapieansprechens ist in Abb 12 gezeigt.

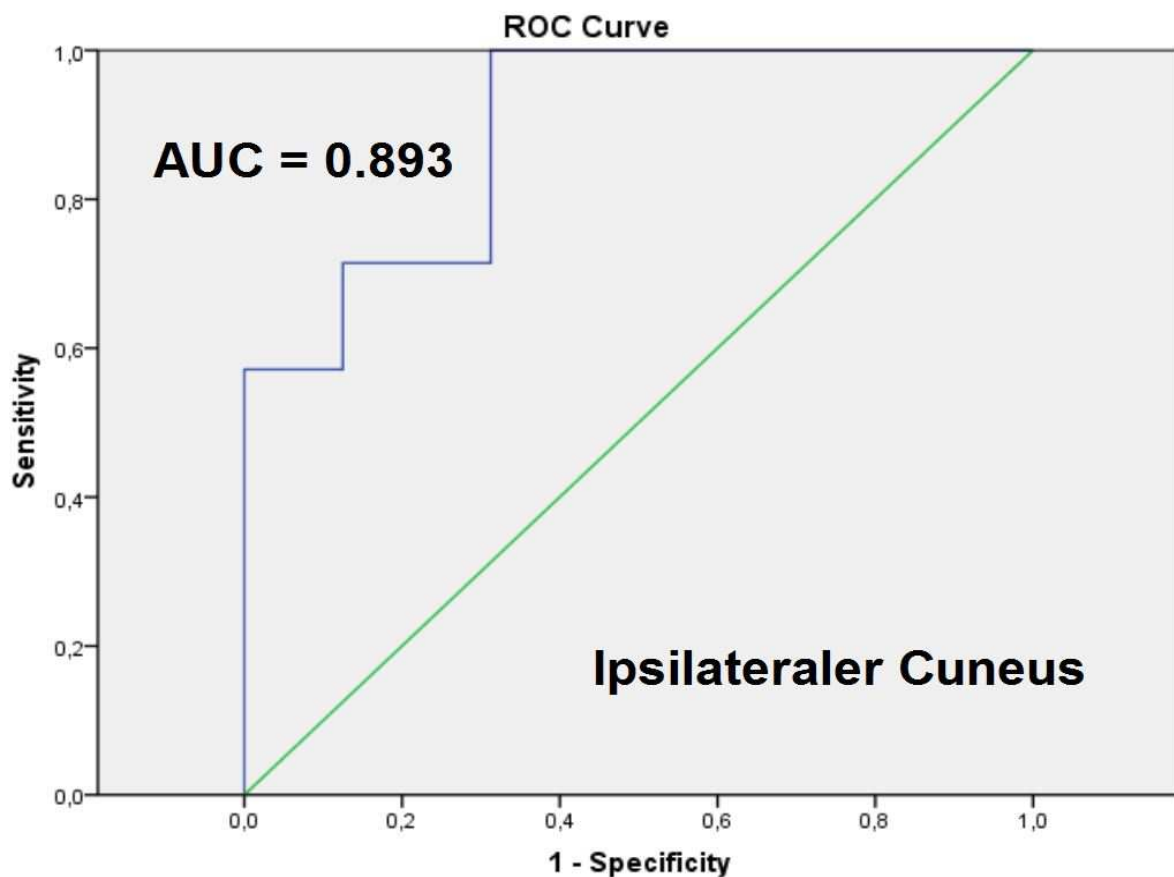


Abb 12. Receiver Operating Characteristic (ROC) der relativen Perfusion im ipsilateralen Cuneus für die Vorhersage des Therapieansprechens

Die Fläche unter der ROC-Kurve (area under the curve AUC) ist 0,893 ($p = 0,003$). Bei einem Schwellwert von 1,20 ergibt sich für die Vorhersage des Therapieansprechens eine Sensitivität von 87,5%, eine Spezifität von 71,4%. Die relative Perfusion im kontralateralen Cuneus bietet eine deutlich geringere prognostische Wertigkeit (AUC = 0,741, $p = 0,071$, Abb 13).

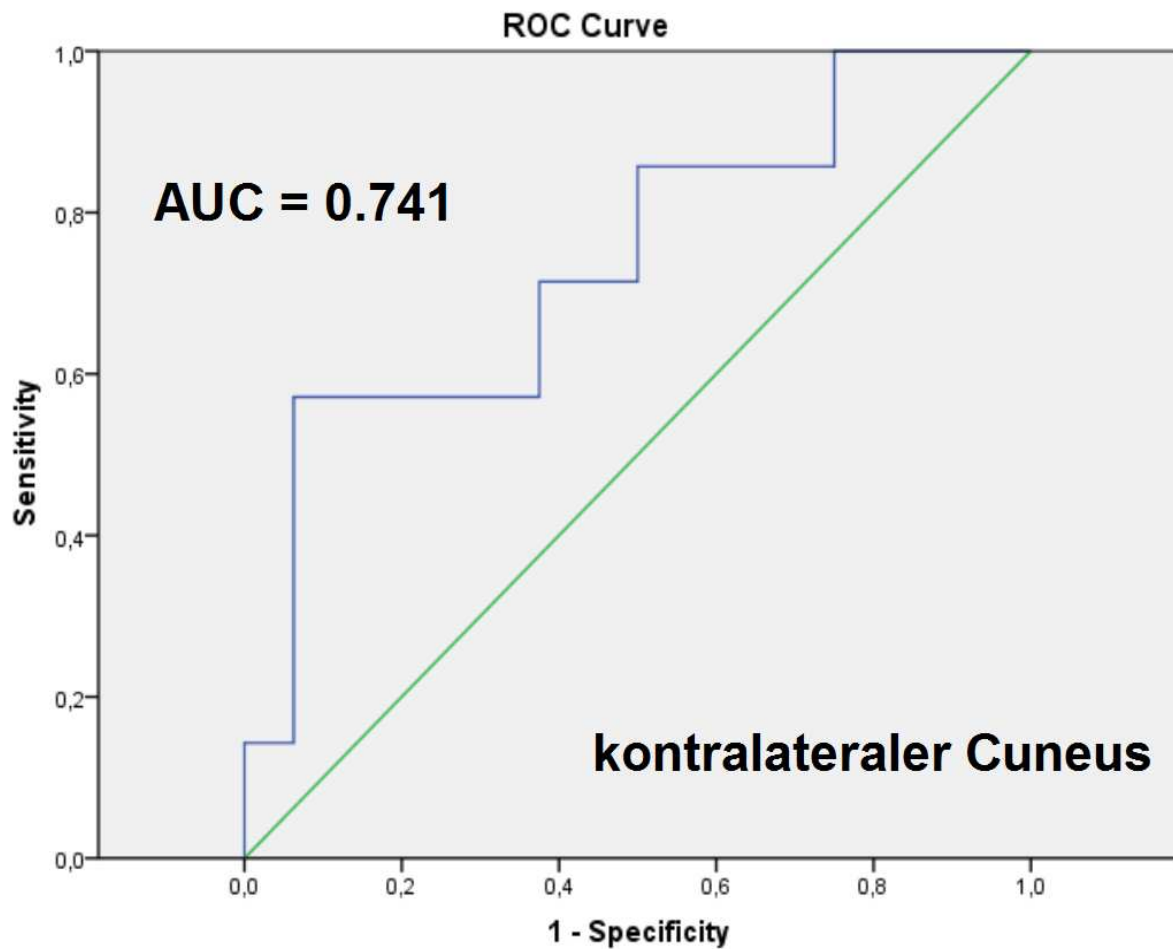


Abb 13. ROC der relativen Perfusion im kontralateralen Cuneus für die Vorhersage des Therapieansprechens

Der Quotient von ipsilateraler zu kontralateraler Perfusion im Cuneus liefert ebenfalls keine höhere prognostische Sicherheit als der ipsilaterale Cuneus (AUC = 0.830, $p = 0,013$, Abb 14).

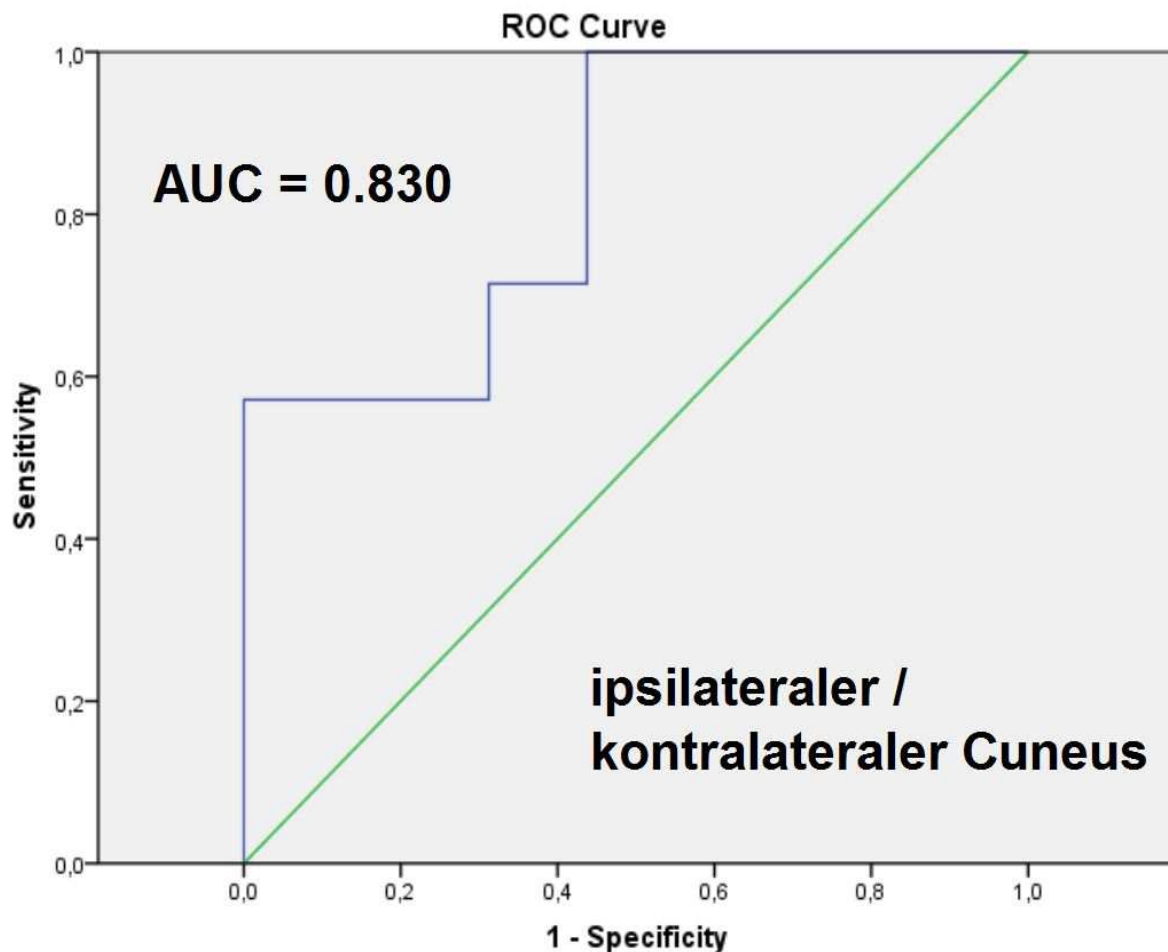


Abb 14. ROC der Perfusion im ipsilateralen relativ zum kontralateralen Cuneus für die Vorhersage des Therapieansprechens

Unter den Non-Respondern konnte kein Zusammenhang zwischen der relativen Perfusion im ipsilateralen Cuneus und dem Schweregrad der postoperativen Anfallssituation nachgewiesen werden (Spearman Korrelationskoeffizient von relativer Perfusion im ipsilateralen Cuneus versus Wieser-Klassifikation = 0,239, $p = 0,606$). Das Ergebnis des ANCOVA Vergleichs von Respondern und Non-Respondern hinsichtlich relativer iktualer Perfusion im ipsilateralen oder kontralateralen Cuneus mit Verzögerung der Injektion und Anfallsdauer nach Injektion als Kovariaten findet sich in Tab 11.

Tab 11. ANCOVA von Respondern und Non-Respondern hinsichtlich relativer iktualer Perfusion mit Injektions-Delay und Anfallsdauer nach Injektion als Kovariaten. Angegeben sind die P-Werte.

	ipsilateraler Cuneus	kontralateraler Cuneus
Response	0,003	0,129
Injektions-Delay	0,048	0,010
Anfallsdauer	0,245	0,440

Während die Perfusion im ipsilateralen Cuneus einen statistisch signifikanten Effekt zeigte, niedrigere Perfusion bei den Respondern als bei den Non-Respondern, erreichte der Unterschied im kontralateralen Cuneus nicht das statistische Signifikanzniveau. Eine Korrelation zwischen relativer Perfusion und Delay der Injektion war sowohl im ipsilateralen als auch in kontralateralen Cuneus nachweisbar (Abb 15 und 16). Die Dauer des Anfalls nach Injektion hatte dagegen keinen signifikanten Effekt.

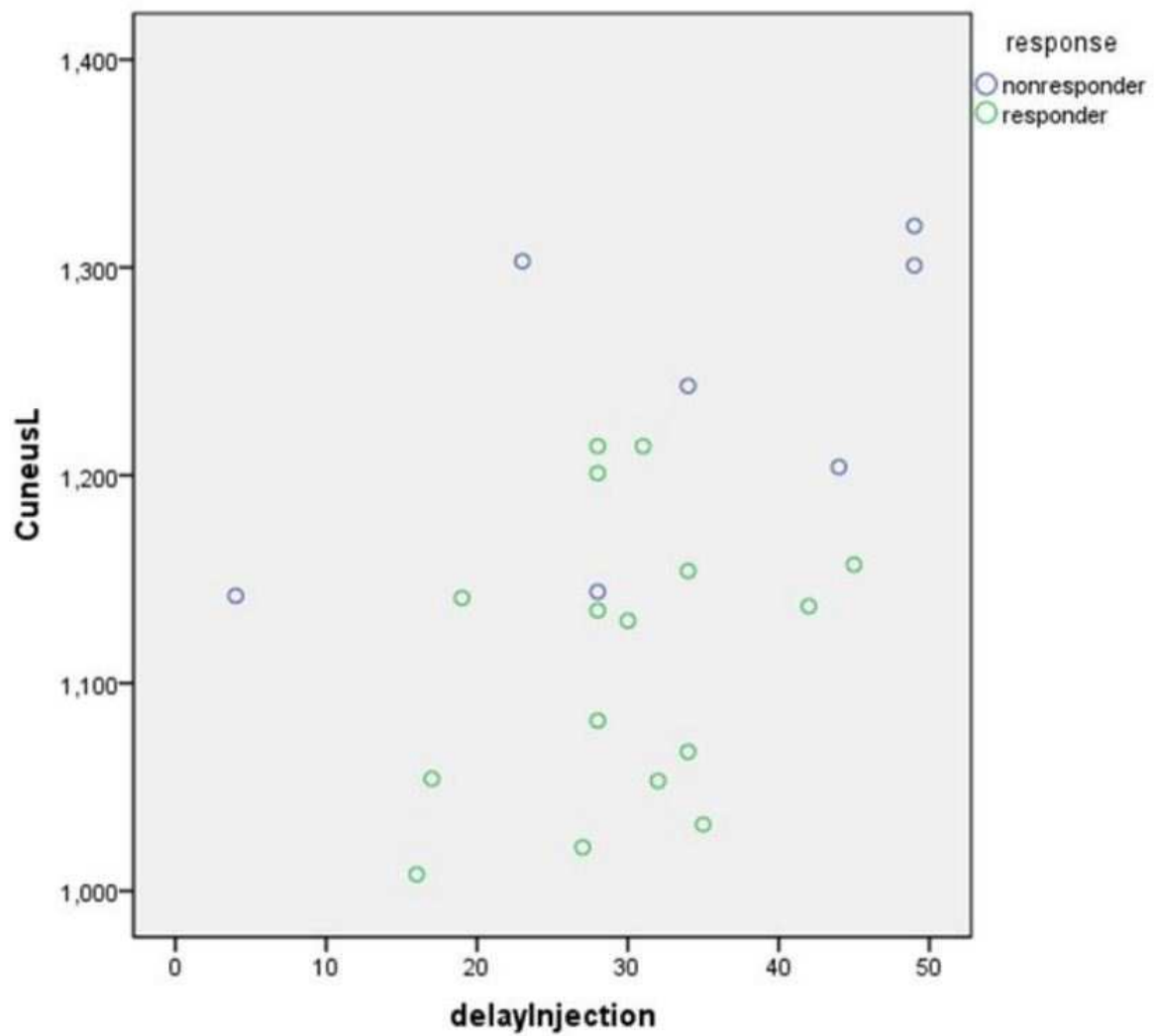


Abb 15. Scatter Plot der relativen iktualen Perfusion im ipsilateralen Cuneus als Funktion des Injektionsdelays

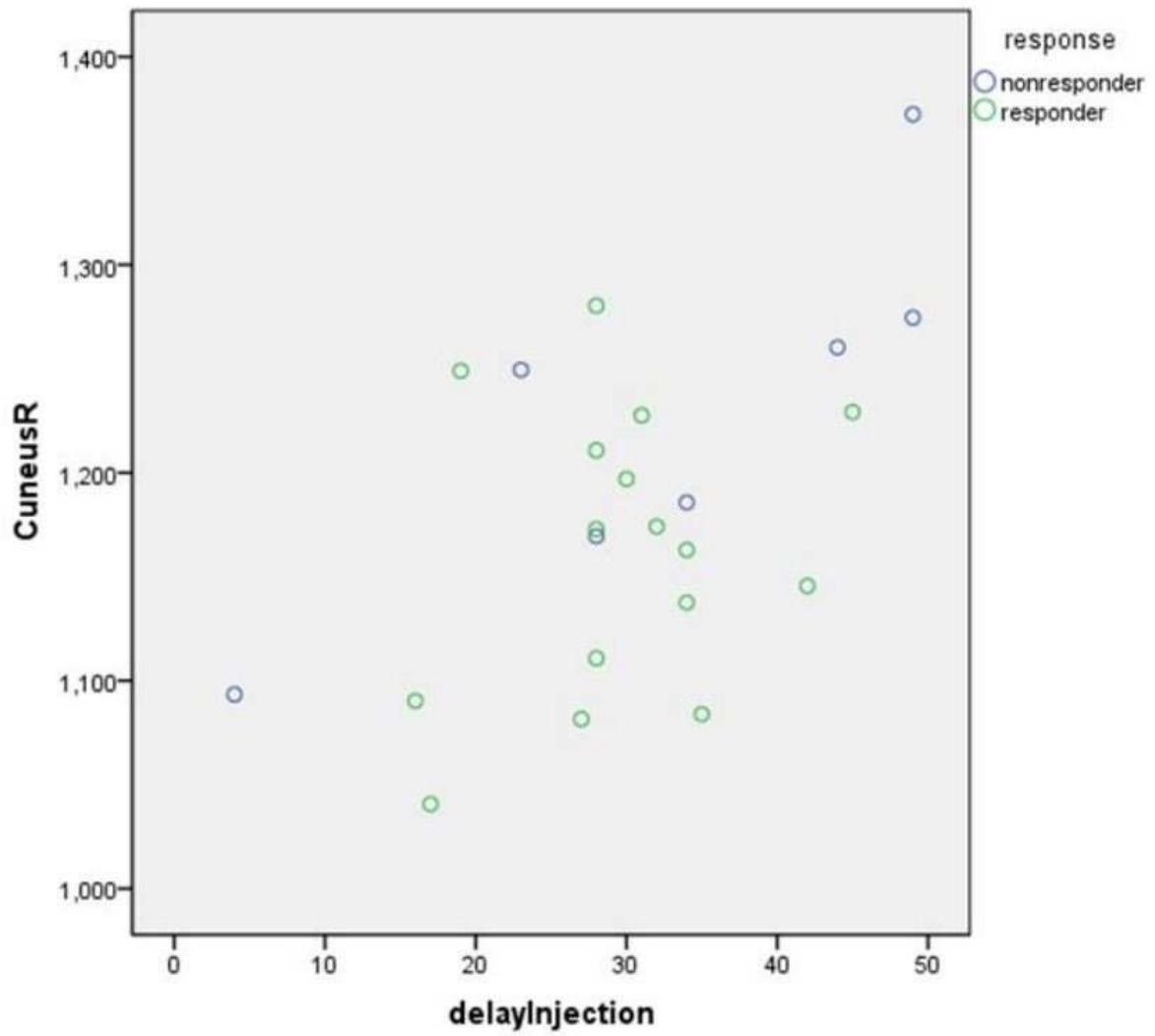


Abb 16. Scatter Plot der relativen iktualen Perfusion im kontralateralen Cuneus als Funktion des Injektionsdelays

5 Diskussion

5.1 Ziel und Aufgabenstellung

Die Perfusions-SPECT wird seit Ende der 1980er Jahre als bildgebendes Verfahren für die Messung der cerebralen Perfusion eingesetzt und etablierte sich im Laufe der Jahre zu einem festen Bestandteil der prächirurgischen Epilepsiediagnostik bei komplizierten Fällen, insbesondere wenn kein MRT-Korrelat für die vermutete AUZ vorliegt. Der Stellenwert der SPECT wurde dabei lange diskutiert und es finden sich bis heute keine einheitlichen Angaben zur Sensitivität und Spezifität (La Fougère et al. 2009). Die Auswertungsmethode der Perfusions-SPECT hat sich über die Jahre wesentlich verändert. Anfangs wurden hyperperfundierte Hirnareale in der iktualen und hypoperfundierte Areale in der interiktualen SPECT als AUZ angesehen. Man erkannte jedoch bald, dass bei iktualen Untersuchungen der Injektionszeitpunkt des Tracers nach Beginn des Anfalls eine entscheidende Rolle spielt (Van Paesschen et al. 2007). In den neuesten Studien wird ein Injektions-Delay unter 60 Sekunden gefordert. Bei Einhalten dieser Vorgabe zeigt sich eine deutliche diagnostische Überlegenheit der iktualen gegenüber der interiktualen SPECT. Man kann jedoch davon ausgehen, dass das Befundmuster in der iktualen Perfusions-SPECT noch von weiteren Parametern abhängt. In der vorliegenden Arbeit erfassten wir daher möglichst viele Informationen über den Indexanfall bei der iktualen SPECT. Dazu wurden Videos und EEGs beim Indexanfall neu ausgewertet. Zusätzlich sammelten wir eine Reihe anamnestischer Informationen. Das Ziel war, durch die Berücksichtigung relevanter Einflussfaktoren neue Prognosefaktoren aus der iktualen Perfusions-SPECT hinsichtlich postoperativer Anfallsfreiheit abzuleiten.

5.2 Material und Methoden

Von den 45 Patienten, die wir anfangs in unsere Studie aufgenommen hatten, waren 60% (n=27) postoperativ völlig anfallsfrei. Dies entspricht ziemlich genau der in der Literatur beschriebenen Chance auf postoperative Anfallsfreiheit (Engel 1996). Bei 4 Non-Respondern traten nach der Operation lediglich selten isolierte Auren auf (Engel Ib). Zu diesen Zahlen sei angemerkt, dass alle 45 Patienten präoperativ einer nuklearmedizinischen Untersuchung unterzogen wurden, was darauf schließen lässt, dass die diagnostische Fokuslokalisation auch in Zusammenschau der Standardmodalitäten mit einer gewissen Unsicherheit behaftet war. Es muss davon ausgegangen werden, dass die Quote der Responder unter Patienten, bei denen präoperativ auf eine nuklearmedizinische Untersuchung verzichtet wurde, höher ist.

Um bei unserer Auswertung möglichst valide Ergebnisse zu erhalten, stellten wir strenge Ein- und Ausschlusskriterien für die Aufnahme in unsere Studie auf. Diese Kriterien führten zu einer erheblichen Reduktion des Kollektivs, von 45 auf 23 Patienten. Auf Grund des hohen Anteils von

Patienten mit postoperativer Anfallsfreiheit, entschieden wir uns aus statistischen Gründen, nur Patienten, die als Engel 1a bzw. Wieser 1 eingestuft wurden (n=16), als „Responder“ zu werten. Dadurch wurde ein Patient, bei dem postoperativ lediglich isolierte Auren ohne Anfälle auftraten (Engel 1b, Wieser 2), als „Non-Responder“ klassifiziert. Die geringe Zahl an Patienten stellt eine klare Limitation der Arbeit dar.

Im nächsten Schritt wurden diese 23 Patienten anhand in der Literatur beschriebener Prognosefaktoren verglichen.

5.3 Prognosefaktoren

Es gibt in der Literatur kontroverse Meinungen darüber welche Faktoren einen bedeutenden Einfluss auf die postoperative Anfallssituation haben. Einig sind sich die meisten Autoren darüber, dass eine nicht komplett resezierbare Läsion, ein extratemporaler Fokus, Multifokalität, fehlender Nachweis einer Läsion in der MRT, hohe Anfallsfrequenz, späte Erstmanifestation der Epilepsie, lange bestehende Epilepsie und das Auftreten von Grand-mal Anfällen mit einer schlechteren Prognose einhergehen (Tellez-Zenteno et al. 2005, Tonini et al. 2004). Über die prognostische Wertigkeit weiterer Faktoren, wie etwa des Alters des Patienten zum Zeitpunkt der OP und des Auftretens von Dystonie, herrscht Uneinigkeit.

Man geht davon aus, dass es sich in manchen Fällen der HS um einen fortschreitenden Prozess handelt, z.B. gliale Proliferationen und dendritische Sprossungen mit synaptischer Reorganisation (Bernhardt et al. 2009, Brodie und Kwan 2002, Pitkänen und Sutula 2002). Durch solch einen Umbau neuronaler Verschaltungen entsteht mit der Zeit möglicherweise ein epileptisches Netzwerk, das auf Dauer nicht mehr medikamentös inhibiert werden kann. Dies erklärt unter Umständen die Latenz der Pharmakoresistenz bei einigen Patienten. Eine Pharmakoresistenz kann bei Diagnosestellung der Epilepsie bestehen oder sich über die Zeit entwickeln, wobei letzteres häufig bei mTLE beobachtet wird (Berg 2008, Berg et al. 2003, Holmes und Engel 2001). Mit der Annahme, es entwickle sich bei einigen TLE durch neuronalen Umbau ein epileptisches Netzwerk, lässt sich möglicherweise erklären, warum eine länger bestehende Epilepsie mit einem schlechteren operativen Outcome assoziiert ist.

Wir fanden eine fast signifikante positive Korrelation zwischen dem Auftreten von Grand-mal Anfällen und postoperativer Anfallsfreiheit (P=0,054). In der Literatur sind Grand-mal Anfälle jedoch als Prädiktor für ein negatives Outcome beschrieben. Der Grund für diese Diskrepanz ist unklar.

Keiner der anderen gesicherten Prognosefaktoren zeigte bei unserem Patientenkollektiv einen signifikanten Effekt. Man könnte argumentieren, dass bei früheren Studien weniger strenge Kriterien für die Auswahl des Patientenkollektivs vorgegeben wurden als bei unserer Untersuchung. Dennoch erscheint es verwunderlich, dass kein einziger Prognosefaktor beim Outcome unserer Patienten eine deutliche Rolle spielte. Vermutlich ist der jeweilige Einfluss der einzelnen Prädiktoren zu gering, um

bei einem Kollektiv von nur 23 Patienten statistisch signifikant nachgewiesen werden zu können, oder die positiven und negativen Prognosefaktoren gleichen sich anteilig aus. Bei einigen unserer Patienten fand sich in der Tat eine Kombination von positiven und negativen Prognosefaktoren. Ein Patient wies mit 49 Anfallsjahren zum Zeitpunkt der OP eine schlechte Voraussetzung für ein positives Outcome auf. Hingegen wies er mit einem frühen Krankheitsbeginn (im Alter von 2 Jahren) und einer Frequenz von nur 4 Anfällen pro Monat wiederum zwei positive Prognosefaktoren auf. Die geringe Aussagekraft eines einzelnen Prognosefaktors auf das Outcome wurde bereits in zwei Studien belegt (Aull-Watschinger et al. 2008, Uijl et al. 2008). Offensichtlich lässt sich bisher nur schwer einschätzen wie groß der Einfluss des einen oder anderen Faktors ist. Zudem gibt es wahrscheinlich noch bisher unbekannte Prognosefaktoren. Sie sollten weiter erforscht werden, um den Patienten mehr Informationen über die Erfolgchancen einer Operation zu ermöglichen. Für solche Untersuchungen bedarf es allerdings größerer Patientenkollektive, damit mittels multivariater Analyseverfahren verlässliche Aussagen über die relative Wertigkeit einzelner Prognosefaktoren sowie ihre Kombination abgeleitet werden können.

5.4 Anteil des jeweiligen Verfahrens der Standard-Epilepsiediagnostik an der Fokusbestimmung

Vor einem epilepsiechirurgischen Eingriff muss die AUZ möglichst sicher lokalisiert werden. Dafür stehen invasive und nicht-invasive diagnostische Verfahren zur Verfügung. Insbesondere von den nicht-invasiven Verfahren ist keines ausreichend sensitiv und spezifisch, um alleine als Entscheidungsgrundlage für oder gegen eine OP zu dienen. Auf Grund der kritischen Indikationsstellung erfolgt in Epilepsie-Zentren wie dem Klinikum Alsterdorf eine prächirurgische interdisziplinäre Konferenz, an der Neurochirurgen, Neurologen bzw. Epileptologen, Psychiater, Neuropsychologen und Sozialarbeiter teilnehmen. Besteht bei den nicht-invasiven Befunden ausreichende Konkordanz (3-4 verschiedene Verfahren weisen auf eine resektable AUZ hin), wird eine OP-Empfehlung ohne weitere invasive Diagnostik ausgesprochen. Bei diskordanten Befunden (EEG bilateral pathologisch; Neuropsychologie nicht passend; MRT unauffällig) wird eine iktuale SPECT und ggf. SISCOM angestrebt. Invasive prächirurgische Diagnostik mittels intrakraniellm EEG wird im Epilepsie-Zentrum des Klinikums Alsterdorf nur in sehr wenigen Fällen veranlasst. Es gibt allerdings Zentren, die wesentlich eher die Indikation zur invasiven Diagnostik stellen (Wong et al. 2009).

Bei unserem Kollektiv lieferten das iktuale EEG und die MRT in 20 Fällen eine kongruente Lateralisation. Bei den übrigen 3 Patienten erbrachte nur jeweils eines der beiden Verfahren eindeutig lateraliserende Hinweise. Von 20 Patienten fanden sich Angaben zu interiktualen EEGs. Bei 15 konnten epilepsietypische Muster beobachtet werden, die in allen Fällen im Einklang mit den Ergebnissen des iktualen EEGs standen.

Die neuropsychologischen Testungen lieferten in den wenigsten Fällen lateralisierende Zeichen (9 von 19). Mit der neuropsychologischen Untersuchung wird unter anderem überprüft, ob ein partieller Funktionserhalt des erkrankten Hippocampus besteht, und damit nach Hippocampektomie mit einer Verschlechterung des episodischen Gedächtnisses zu rechnen wäre. Die Lateralisation durch neuropsychologische Testergebnisse basiert immer auf Annahmen zur Sprachdominanz und Händigkeit. Bei der Fokuslokalisierung erbringt sie daher, wie die Semiologie, lediglich ergänzende Informationen. Demzufolge ist es nicht unerwartet, dass bei 2 von 19 Patienten in den neuropsychologischen Testungen lateralisierende Hinweise auf die kontralaterale Seite dokumentiert wurden. Es fiel dennoch auf, dass bei den insgesamt 3 Fällen mit widersprüchlichen Lateralisationen 2 Patienten postoperativ nicht völlig anfallsfrei waren. Bei der Neuropsychologie kam es in den letzten Jahren zu einigen Fortschritten, die dazu führten, dass sie inzwischen einen größeren Stellenwert in der Epilepsiediagnostik hat, auch bei der Fokuslokalisierung. Daher sollte bedacht werden, dass die neuropsychologischen Testungen einiger unserer Patienten vor 5 oder mehr Jahren stattfanden und die Ergebnisse dementsprechend weniger aussagekräftig sind als aktuellere Untersuchungen.

Insgesamt ergab sich unter den verschiedenen diagnostischen Verfahren eine gute Übereinstimmung hinsichtlich der Fokuslokalisierung. Bei allen Patienten fand man in mindestens 2 nicht-nuklearmedizinischen Untersuchungsverfahren lateralisierende Befunde. Lediglich in 3 Fällen kam es zu widersprüchlichen Lateralisationen durch einzelne Untersuchungsbefunde, 2 Mal bei der Neuropsychologie und 1 Mal bei der Semiologie. Für die Indexanfälle, bei denen der Tracer für das iktuale SPECT injiziert wurde, erfolgte eine gesonderte Auswertung der Fokusdiagnostik anhand der bei diesen Anfällen aufgezeichneten Videos (für die Anfallssemiologie) und EEGs. Das EEG lieferte nicht bei allen Patienten die in vorangegangenen iktualen EEGs beobachteten lateralisierenden Zeichen. Es fanden sich allerdings auch keine widersprüchlichen Ergebnisse. Die Semiologie ergab bei einem Patienten eine diskordante Lateralisation im Vergleich zu früher beobachteten Anfällen. Dies betrifft den Patienten, dessen vorbeschriebene Semiologie in Diskonkordanz zu den Lateralisationen der übrigen diagnostischen Mittel stand. Es ist unklar, ob die Anfälle dieses Patienten von einem oder mehreren Foki generiert wurden. Zwar wurde der Patient als Non-Responder gewertet, allerdings traten bei ihm postoperativ lediglich isolierte Auren auf, was eine Multifokalität eher unwahrscheinlich erscheinen lässt.

5.5 Stellenwert der iktualen SPECT in der Epilepsiediagnostik: Nutzen und Problematik

1892 wurde erstmals von Victor Horsley eine gesteigerte lokale Perfusion während eines induzierten Anfalls festgestellt (Horsley 1892). Über 40 Jahre später demonstrierten Gibbs et al. das gleiche Phänomen bei spontanen Anfällen, indem eine thermoelektrische Elektrode in die Vena jugularis externa gesetzt wurde, die den Blutfluss messen konnte (Gibbs et al. 1934). SPECT wurde in den

1970er Jahren entwickelt und Radiotracer zur Perfusions-Bildgebung waren ab den 1980er Jahren verfügbar.

Trotz der relativ schlechten räumlichen Auflösung von etwa 1 cm ist die iktuale SPECT auch heute ein hervorragendes diagnostisches Mittel bei der Fokuslokalisation pharmakoresistenter Epilepsien. Es ist das einzige bildgebende Verfahren, das die AUZ verlässlich darstellen kann (Goffin et al. 2008). SPECT kommt besonders dann zum Einsatz, wenn in der MRT kein pathologischer Befund erhoben werden konnte, oder wenn die Ergebnisse des EEGs uneindeutig sind (Koepp 2009). Es wurde lange Zeit angenommen, dass das Hirnareal mit der größten und intensivsten Hyperperfusion im iktualen SPECT der AUZ entspricht. Neuere Studien belegten jedoch, dass diese Annahme nicht immer zutreffend ist (Dupont et al. 2009, Van Paesschen et al. 2007). Vor allem der Injektionszeitpunkt des Tracers ist entscheidend dafür, ob es sich bei den hyperperfundierten Arealen im Perfusions-SPECT um die AUZ oder um Fortleitungen der Anfallsaktivität handelt, die z.B. der irritativen Zone entsprechen (Wiest et al. 2005). Es wurde gezeigt, dass bereits in der ersten Minute nach Anfallsbeginn Perfusionsänderungen außerhalb der AUZ auftreten können (Lee et al. 2006, Van Paesschen 2004, Van Paesschen et al. 2007). Neben Perfusionszunahmen werden auch iktuale Hypoperfusionen beobachtet, die von mehreren Studiengruppen durch das Phänomen der „surround inhibition“ erklärt werden (Nelissen et al. 2006, Schwartz und Bonhoeffer 2001, Shariff et al. 2005, Van Paesschen et al. 2003). Um Unklarheiten bei der Auswertung der Perfusions-SPECT zu vermeiden, sollte die Tracerinjektion so früh wie möglich nach Anfallsbeginn erfolgen. Man kann davon ausgehen, dass die intensivste Hyperperfusion umso wahrscheinlicher der AUZ entspricht, je früher der Tracer injiziert wurde (Lee et al. 2006).

Neben dem Einfluss des Injektionszeitpunktes können physiologische Variabilitäten der Hirnperfusion die Interpretation der Perfusions-SPECT erschweren. Die Sensitivität der iktualen SPECT könnte durch ein größeres Verständnis über biologische Prozesse, die zu Perfusionsänderungen bei epileptischen Anfällen führen, verbessert werden.

Auf Grund des Problems der oft zu spät erfolgenden Tracerinjektion wurde eine Methode entwickelt, bei der sich die Patienten selbst den Tracer über eine intravenöse Verweilkanüle verabreichen können sobald sie den Beginn eines Anfalls spüren (Vanbilloen et al. 1999, Van Paesschen et al. 2000). Da Patienten für eine SPECT-Untersuchung einen Anfall bekommen „wollen“, erfolgten häufig Fehlinjektionen, d.h. die selbstständige Injektion wurde ausgeführt, obwohl es gar nicht zu einem Anfall kam.

Perfusions-SPECTs einfach-fokaler Anfälle geben seltener lokalisatorische Hinweise als solche von komplex-fokalen Anfällen (Van Paesschen 2004). Bei den Indexanfällen unserer Patienten handelte es sich in 2 Fällen um einfach-fokale Anfälle. In einem der beiden Fälle lieferte die Perfusions-SPECT keine lokalisierenden Hinweise, in dem anderen Fall lateralisierte die SPECT auf die kontralaterale Seite im Vergleich zu den Ergebnissen der anderen diagnostischen Verfahren. Dies war der einzige Patient, bei dem die SPECT ein diskordantes Ergebnis lieferte.

5.6 Zerebelläre Perfusionsmuster

Wir fanden eine positive Korrelation zwischen dem Injektions-Delay und der ECD-Aufnahme im kontralateralen Zerebellum. Zerebelläre Perfusionsmuster wurden bereits von mehreren Studiengruppen diskutiert. Dabei fanden Dupont et al. erstmals eine positive Korrelation der Perfusion im kontralateralen Zerebellum mit dem Delay (Dupont et al. 2009). Bei unserer Literaturrecherche fiel auf, dass dieser Zusammenhang von älteren Studiengruppen nie explizit untersucht wurde, wobei die gezeigten Ergebnisse durchaus zu dem Resultat von Dupont et al. passen. Unsere Ergebnisse liefern eine erneute Bestätigung, wobei der Mechanismus unklar bleibt. Dupont et al. vermuteten, es könnte an der langsamen Fortleitung über die kortikopontine-zerebelläre Verbindung liegen.

5.7 Korrelation mit Anfallsdauer nach Injektion

Wir fanden eine negative Korrelation zwischen der Anfallsdauer nach Injektion und der Perfusion posterio-kranieller Hirnareale, die in etwa dem Präcuneus entsprechen. Zu dem gleichen Ergebnis kamen Dupont et al. bei der Untersuchung eines größeren Patientenkollektivs (Dupont et al. 2009). Der Präcuneus hat wahrscheinlich einen Einfluss auf das Bewusstsein (Cavanna und Trimble 2006). Dupont et al. spekulierten, dass die Hypoperfusion im Präcuneus mit der späteren Erholung des Bewusstseins (postiktualer Dämmerzustand) bei Patienten mit länger dauernden Anfällen in Verbindung steht. Die von Dupont et al. beobachtete Hyperperfusion im ipsilateralen Frontallappen und Putamen konnten wir in der vorliegenden Studie nicht reproduzieren. Außerdem fanden wir im Gegensatz zu Dupont et al. keine negative Korrelation zwischen der Anfallsdauer und einem kranialen Bereich im Frontalhirn.

Die Analyse der Perfusionsmuster in Abhängigkeit von der Anfallsdauer nach Injektion könnte einen Einblick in den Mechanismus des Anfallsendes geben.

5.8 Korrelation mit Injektionsdelay

Bei der Analyse der Perfusion mit dem Delay als Kovariate fanden wir wie Dupont et al. eine positive Korrelation in kontralateralen posterioren Hirnarealen und eine negative Korrelation in ipsilateralen frontalen Arealen (Dupont et al. 2009). Die von Dupont et al. beobachtete positive Korrelation mit der Perfusion im kontralateralen Zerebellum konnten wir bestätigen, allerdings trat bei unserem Kollektiv die zerebelläre Hyperperfusion weiter kaudal auf. Auch die negative Korrelation mit der Perfusion im ipsilateralen Frontalhirn trat bei uns nicht exakt in dem von Dupont et al. beschriebenen orbitofrontalen Bereich auf, sondern in weiter anterioren Bereichen des frontalen Kortex.

Die Abnahme der Perfusion bei späteren Injektionszeiten könnte durch eine „surround inhibition“ erklärt werden.

5.9 Perfusion im Cuneus

Non-Responder und Responder zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied der aktuellen Perfusion im ipsilateralen Cuneus in der prächirurgischen Perfusions-SPECT. Dies legt eine prognostische Wertigkeit der aktuellen Perfusion im ipsilateralen Cuneus hinsichtlich des Therapieerfolgs der selektiven Amygdala-Hippocampektomie nahe. Da es sich bei diesem Ergebnis um den Befund einer explorativen Analyse der aktuellen Perfusion in allen Hirnregionen handelt, ist das Ergebnis zum aktuellen Zeitpunkt als Hypothese zu verstehen, die in weiterführenden (prospektiven) Studien als a priori Hypothese zu testen ist. Zum besseren Verständnis des Mechanismus könnte ferner untersucht werden, ob der unterschiedlichen Perfusion im Cuneus ein funktioneller Effekt während des Anfalls oder ein morphologischer Unterschied zugrunde liegt. Die MRT-Aufnahmen dieser Studie sind auf Grund eines Schichtabstands von 5 mm zur Klärung möglicher morphologischer Effekte mittels voxel-basierter Morphometrie ungeeignet. Dazu ist eine isotrope Auflösung der MRT von etwa 1 mm erforderlich.

Die aktuelle Perfusion im ipsilateralen Cuneus zeigte eine signifikante positive Korrelation mit dem Delay der Injektion nach Anfallsbeginn, wie erwartet. Daher ist der Zeitpunkt der Injektion nach Beginn des Anfalls bei der Interpretation der aktuellen Perfusion im Cuneus auf jeden Fall zu berücksichtigen, auch wenn die Injektion innerhalb der ersten 60 Sekunden nach Anfallsbeginn erfolgt. Bei der Mehrzahl unserer Patienten (18 von 23) war die cuneale Perfusion auf der kontralateralen Seite größer als ipsilateral, obwohl eine Fortleitung epileptischer Aktivität in die kontralaterale Hemisphäre in der Regel später auftritt. Dupont et al. untersuchten aktuelle Perfusions-SPECT mit dem Delay als Kovariate und fanden in Diskrepanz zu unseren Ergebnissen keine Korrelation zwischen dem Injektionszeitpunkt und der Perfusion im ipsilateralen Cuneus (Dupont et al. 2009). Deutliche Änderungen der Perfusionsmuster, z.B. durch „surround inhibition“, werden neben dem Injektionszeitpunkt insbesondere mit der Anfallsdauer nach Injektion in Verbindung

gebracht (Dupont et al. 2009, Van Paesschen et al. 2004). Bei unserem Patientenkollektiv konnte allerdings keine signifikante Korrelation zwischen der Perfusion im ipsilateralen Cuneus und der Anfallsdauer nach Injektion festgestellt werden.

Ein Zusammenhang zwischen hoher Perfusion im ipsilateralen Cuneus in der iktualen präoperativen Perfusions-SPECT und einer schlechten postoperativen Anfallssituation wurde bisher von keiner anderen Studie berichtet. Santana et al. untersuchten in einer MRT-Studie 100 Patienten mit pharmakoresistenter TLE hinsichtlich lokal reduzierter grauer Substanz und verglichen sie mit einer Kontrollgruppen von 30 gesunden Probanden (Santana et al. 2010). Bei den Epilepsie-Patienten fanden sie auch außerhalb des Hippocampus strukturelle Läsionen, die bei den gesunden Probanden nicht beobachtet wurden. Bei dem Vergleich von Patienten mit rechter und linker TLE fanden sie deutlich weiter ausgebreitete Reduktionen grauer Substanz bei Patienten mit linksseitigem Fokus. Es wird vermutet, dass rechter und linker mTLE unterschiedliche pathogene und pathologische Mechanismen zugrunde liegen. Insbesondere bei Patienten mit linksseitiger TLE fanden Santana et al. eine Volumenreduktion des ipsilateralen Cuneus. Wir kontrollierten die Ergebnisse von Santana et al. an unserem Untersuchungskollektiv, indem wir überprüften, ob unsere Patienten mit linksseitigem Fokus schwächere Perfusionen in ihrem ipsilateralen (linken) Cuneus aufwiesen, als die Patienten mit rechtsseitigem Fokus im rechten Cuneus. Hierzu sei jedoch bemerkt, dass unserer Untersuchung an iktualen SPECTs erfolgte, deren Perfusionsmuster nicht ausschließlich von dem Volumen der grauen Substanz abhängen und daher nicht mit MRT-Befunden gleichgesetzt werden können. Die mediane Perfusion im ipsilateralen Cuneus betrug bei unseren Patienten mit linksseitiger TLE 1,130 und bei denen mit rechtsseitiger 1,156. Somit trat tatsächlich eine etwas geringere Perfusion bei linker TLE auf. Allerdings war der Unterschied der Perfusion im ipsilateralen Cuneus zwischen linkem und rechtem Fokus gemittelt über alle Patienten wesentlich kleiner als der Unterschied zwischen Respondern und Non-Respondern.

Verbindungen zwischen Cuneus und Hippocampus in Form neuronaler Schaltkreise sind bekannt (Room und Groenewegen 1986, Swanson 1983). Warum letztendlich eine geringe iktuale Perfusion im ipsilateralen Cuneus eine prognostisch günstige Voraussetzung für einen epilepsiechirurgischen Eingriff mit Amygdala-Hippocampektomie darstellen könnte, ist uns jedoch unklar.

Der Cuneus ist ein keilförmiges Areal des medialen Okzipitallappens, das durch den Sulcus parietooccipitalis und den Sulcus calcarinus begrenzt wird (Abb 11).

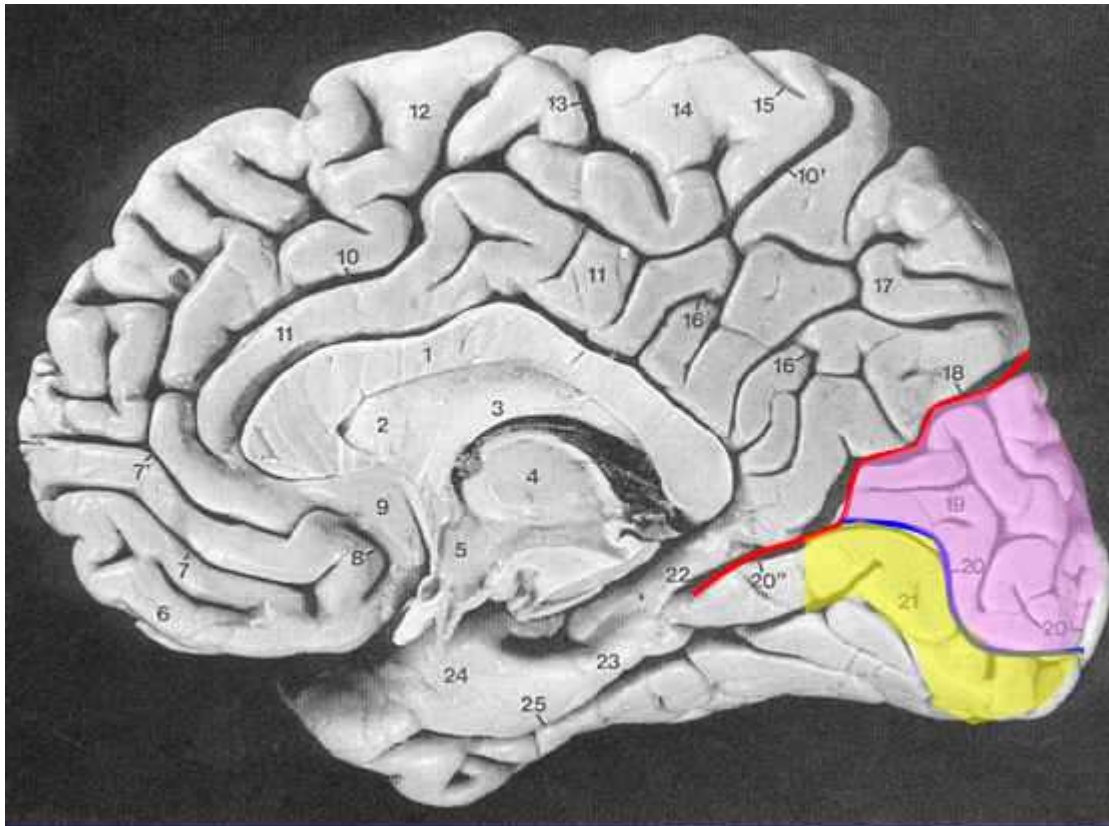


Abb 11. Sagittalschnitt durch das rechte Großhirn (rot: Sulcus parietooccipitalis, blau: Sulcus calcarinus, rosa: Cuneus, gelb: Gyrus lingualis).

(http://culhamlab.ssc.uwo.ca/fmri4newbies/Images/calcarine_sulcus.jpg [07.01.2012, 20:35])

Er wird dem sekundär visuellen Cortex zugeordnet und seine Funktion besteht nach heutigem Wissensstand in der visuellen und räumlichen Aufmerksamkeit sowie in der autobiographischen Erinnerung. Es ist bekannt, dass der Cuneus eine inhibitorische Wirkung auf bipolare Depressionen besitzt (Haldane et al. 2008). Zudem wurde erhöhte cuneale Aktivität bei Spielsüchtigen (Crockford et al. 2005) und bei Patienten mit Zwangsstörungen (Nakao et al. 2008) beobachtet. Es gibt Anhalte dafür, dass der visuelle Kortex (einschließlich Cuneus), der neben äußeren visuellen Stimuli auch durch bildhafte Gedanken aktiviert wird, eine Rolle bei Gedächtnisleistungen spielt im Sinne von Vorstellungen „vor dem geistigen Auge“ (Buckner et al. 2001).

Bei Testung des verbalen Gedächtnisses fanden sich in einer fMRT-Studie unterschiedliche Ergebnisse bei Patienten mit fokaler Epilepsie im Vergleich zu gesunden Probanden (Eliassen et al. 2008). Neben den Hirnarealen, die typischerweise bei Gedächtnisleistungen aktiviert werden, waren bei den Epilepsie-Patienten die rechte Insula, der linke Cuneus und der linke anteriore cinguläre Kortex stärker aktiviert als bei der Kontrollgruppe. Eliassen et al. sahen die Ursache dafür in kompensatorischen Mechanismen des Gehirns in Form kortikaler Reorganisation als Reaktion auf eine chronische Hirnschädigung durch rezidivierende Anfälle. Ferner vermuteten sie, dass diese Reorganisation vorwiegend die Hirnareale betrifft, die bei Ruhephasen des Bewusstseins aktiviert

werden. Ist ein Individuum wach und geistesgegenwärtig, jedoch nicht mit einer aktiv Konzentration erfordernden Tätigkeit beschäftigt, besteht die kognitive Leistung in dem Moment im Wesentlichen aus der Eigenwahrnehmung und dem episodischen Gedächtnis. In solchen Situationen sind im Gehirn bestimmte Areale aktiv, die als default mode network (DMN) bezeichnet werden (Raichle et al. 2001). Über Patienten mit mTLE ist bekannt, dass vorübergehende Verluste der Eigenwahrnehmung auftreten können (Wieser et al. 2004), die möglicherweise durch eine (partielle) Störung des DMN verursacht werden. Laut neuester Studien besteht dieses DMN in erster Linie aus dem posterioren cingulären Kortex bzw. Präguneus, dem ventralen anterioren cingulären Kortex bzw. mesialen präfrontalen Kortex, dem angulären Gyrus, dem inferioren temporalen Kortex und dem mesialen Temporallappen (Zhang et al. 2010). Der Cuneus wird bisweilen nicht zum DMN gezählt, wobei neuronale Verbindungen zwischen dem Cuneus und Teilen des DMN, insbesondere des posterioren cingulären Kortex bekannt sind (Bluhm et al. 2011). Zudem ist der Cuneus möglicherweise auch bei mentalen Ruhephasen vermehrt aktiviert, wie Juengling et al. in einer FDG-PET-Studie beobachteten (Juengling et al. 2002). Sie fanden bei Kindern, die zuvor mit Propofol sediert wurden, eine geringere Traceraufnahme in den medialen Parieto-Okzipitallappen bilateral, einschließlich der Cunei, als bei einer Kontrollgruppe. Die Traceranreicherung korrelierte negativ mit der Dosis des verabreichten Propofols.

Im Klinikum Alsterdorf wird im EEG von Patienten, die durch einen Anfall geweckt werden, eine Alpha-Aktivierung in der kontralateralen Hemisphäre beobachtet, während diese als frühestes Anfallszeichen in der ipsilateralen Hemisphäre supprimiert bleibt (erst danach tritt das charakteristische 5-9/s-Anfallsmuster auf). Möglicherweise ist das DMN frühzeitig an der Anfallsinhibition beteiligt. Laufs et al. zeigten in einer fMRT-Studie vermehrtes Auftreten interiktualer Deaktivierungen von Teilen des DMN bei Patienten mit mTLE, nicht jedoch bei Patienten mit extratemporaler Epilepsie (Laufs et al. 2007). Dies lässt vermuten, dass sich die epileptische Aktivität vom Temporallappen auf funktionell verbundene Areale des DMN ausbreiten kann. Wang et al. fanden in einer fMRT-Studie bei Alzheimerpatienten häufig eine Unterbrechung zwischen der neuronalen Verbindung des rechten Hippocampus und einer Reihe von Hirnarealen, einschließlich der bilateralen Cunei (Wang et al. 2006). Aktivitätsänderungen im Cuneus und in Anteilen des DMN bei TLE Patienten könnten durch die funktionale Verbindung mit dem Hippocampus zustande kommen. Liao et al. meinen, dass eine Hippocampuschädigung mit strukturellen Veränderungen im DMN verbunden sein kann (Liao et al. 2011).

5.10 Schlussfolgerung

Die vorliegende Studie liefert erstmals Hinweise auf eine prognostische Wertigkeit der Perfusion im ipsilateralen Cuneus in der iktualen Perfusions-SPECT für die Vorhersage des Erfolgs einer chirurgischen Therapie mittels selektiver Amygdala-Hippocampektomie bei nicht-voroperierten

Patienten mit Verdacht auf TLE und Pharmakoresistenz. Nach unserem besten Wissen und Gewissen finden sich in der Literatur bisher keine Berichte über einen solchen Zusammenhang. Da es sich bei der vorliegenden Studie um eine explorative Analyse der iktualen Perfusion in allen Hirnregionen mit retrospektivem Einschluss von Patienten handelt, ist dieses Ergebnis als Hypothese zu betrachten, die in weiterführenden, prospektiven Studien als a priori Hypothese zu testen ist, mit einer größeren Zahl von Patienten und insbesondere einer größeren Zahl von Non-Respondern.

Der zugrunde liegende Mechanismus ist unklar. Zunächst sollte geklärt werden, inwieweit es sich um einen funktionellen Effekt während des Anfalls handelt und nicht morphologische Unterschiede zugrunde liegen, z.B. eine geringere Dichte der grauen Substanz im ipsilateralen Cuneus als prognostisch günstiger Faktor, die über Recovery- und Partialvolumen-Effekte zu den beobachteten Perfusions-Unterschieden in der iktualen Perfusions-SPECT führen. Dies könnte durch Kombination voxelbasierter Morphometrie basierend auf T1-gewichteten MRT-Untersuchungen des Gehirns mit iktualer Perfusions-SPECT untersucht werden. Im Falle eines funktionellen Effekts kommt die Störung eines funktionellen Netzwerks als Ursache in Betracht, z.B. des default mode networks. Dies könnte im Rahmen einer Studie mit Kombination von fMRT und iktualer Perfusions-SPECT untersucht werden.

6 Zusammenfassung

Epilepsie ist die häufigste chronische Erkrankung des zentralen Nervensystems. Bei Patienten mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie stellt die operative Resektion der Anfallsursprungszone (AUZ) die Therapie der Wahl dar. Das Ziel eines epilepsiechirurgischen Eingriffs ist in aller Regel die vollständige postoperative Anfallsfreiheit. Die Chance auf vollständige postoperative Anfallsfreiheit beträgt etwa 60%. Zur Lokalisierung der AUZ stehen mehrere konventionelle diagnostische Mittel zur Verfügung, die für sich alleine allerdings jeweils unzureichend sensitiv und spezifisch sind. Daher wird die AUZ durch Zusammenschau aller Befunde lokalisiert. Ergibt die Zusammenschau keinen hinreichend eindeutigen Hinweis, insbesondere wenn die MRT keine lateralisierten Zeichen liefert, kann die Perfusion Single Photon Emission Computed Tomography (Perfusions-SPECT) zur Lokalisation der AUZ sinnvoll sein, wobei die ikturnale SPECT sensitiver und spezifischer ist als die interiktuale. Der Stellenwert der SPECT in der Epilepsiediagnostik wird allerdings seit Jahren diskutiert. Bis heute finden sich keine einheitlichen Angaben zur Sensitivität und Spezifität der ikturnalen SPECT, was sich vermutlich zumindest anteilig dadurch erklärt, dass die Aussagekraft der SPECT stark vom Zeitpunkt der Tracerinjektion abhängt. Viele Arbeiten haben sich mit ikturnalen Perfusionsmustern auseinandergesetzt. Die Frage nach der prognostischen Wertigkeit bestimmter Muster für den Erfolg der chirurgischen Therapie wurde allerdings bisher nur unzureichend untersucht. Um dieser Frage nachzugehen, werteten wir die präoperativen ikturnalen SPECTs von 23 Patienten mit pharmakoresistenter Temporallappenepilepsie (TLE), die eine selektive Amygdala-Hippocampektomie erhalten hatten, retrospektiv aus. Zur Identifikation prognostischer Perfusionsmuster erfolgte ein voxel-basierter statistischer Vergleich der ikturnalen Perfusions-SPECTs von Therapie-Respondern und Non-Respondern, wobei Patienten nur dann als Responder eingestuft wurden, wenn sie postoperativ vollständig anfallsfrei waren. Wir fanden eine signifikant niedrigere Perfusion im Bereich des ipsilateralen Cuneus bei Respondern. Dies legt eine prognostische Wertigkeit der relativen Perfusion im ipsilateralen Cuneus in der ikturnalen SPECT hinsichtlich des Therapieerfolgs der selektiven Amygdala-Hippocampektomie bei TLE-Patienten nahe. Die ikturnale Perfusion im ipsilateralen Cuneus zeigte eine signifikante positive Korrelation mit dem Delay der Injektion nach Anfallsbeginn. Daher muss der Injektionsdelay bei der Bewertung der ikturnalen Perfusion im ipsilateralen Cuneus zwingend berücksichtigt werden. Es konnte keine Korrelation zwischen der Perfusion im ipsilateralen Cuneus und der Anfallsdauer nach Injektion festgestellt werden. Da es sich bei diesem Ergebnis um den Befund einer explorativen Analyse der ikturnalen Perfusion in allen Hirnregionen handelt, ist das Ergebnis zum aktuellen Zeitpunkt als Hypothese zu verstehen, die in weiterführenden Studien zu überprüfen ist.

7 Abkürzungsverzeichnis

Abb: Abbildung
ANCOVA: analysis of covariance
ANOVA: analysis of variance
CCT: craniale Computertomographie
DGN: Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DMN: default mode network
ECD: ethyl cysteinate dimer
EEG: Elektroenzephalogramm
FDG: Flourdesoxyglucose
FLE: Frontallappenepilepsie
fMRT: funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA: γ -Aminobuttersäure
keV: Kilo-Elektronenvolt
HMPAO: hexamethylpropylene amine oxime
HS: Hippocampusklerose
ILAE: international league against epilepsy
IQ: Intelligenzquotient
k.A.: keine Angabe
LJ: Lebensjahre
ITLE: laterale Temporallappenepilepsie
MEG: Magnetenzephalographie
MRS: Magnetresonanztomographie
MRT: Magnetresonanztomographie
mTLE: mesiale Temporallappenepilepsie
NPV: negativ prädiktive Wert
OP: Operation
PET: Positronen-Emissions-Tomographie
PPV: positiv prädiktive Wert
s: Sekunden/siehe
SISCOM: subtraction ictal SPECT co-registered to MRI
SPECT: single photon emission computed tomography
SPM: statistical parametric mapping
Tab: Tabelle
Tc: Technetium
TLE: Temporallappenepilepsie
UKE: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
VNS: Vagus-Nerv-Stimulation

8 Literaturverzeichnis

- Amorim BJ, Sá de Camargo Etchebehere EC, Camargo EE, Rio PA, Bonilha L, Rorden C, Li LM, Cendes F (2005) Statistical voxel-wise analysis of ictal SPECT reveals pattern of abnormal perfusion in patients with temporal lobe epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr.* 63(4):977-83.
- Apostolova I, Lindenau M, Fiehler J, Heese O, Wilke F, Clausen M, Stodieck S, Buchert R (2008) Detection of a possible epilepsy focus in a preoperated patient by perfusion SPECT and computer-aided subtraction analysis. *Nuklearmedizin.* 47:N65-8.
- Aull-Watschinger S, Pataraiia E, Czech T, Baumgartner C (2008) Outcome predictors for surgical treatment of temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia.* 49:1308.
- Baker GA (2001) Psychological and Neuropsychological Assessment Before and After Surgery for Epilepsy: Implications for the Management of Learning-Disabled People. *Epilepsia.* 42(1):41-3.
- Baker GA, Jacoby A, Buck D, Stalgis C, Monnet D (2005) Quality of life of people with epilepsy: a European study. *Epilepsia.* 38(3):353-62.
- Bartenstein P, Grünwald F, Kuwert T, Tatsch K, Sabri O, Benkert O, Fahlbusch R, Gründer G, Herholz K, Weiller C (2000) Klinische Anwendungen der Single-Photon-Emissionstomographie in der Neuromedizin. Teil 1: Neuroonkologie, Epilepsien, Basalganglienerkrankungen, Zerebrovaskuläre Erkrankungen. *Nuklearmedizin.* 39:180-95.
- Baulac S, Huberfeld G, Gourfinkel-An I, Mitropoulou G, Beranger A, Prud'homme Jf, Baulac M, Brice A, Bruzzone R, LeGuern E (2001) First genetic evidence of GABA(A) receptor dysfunction in epilepsy: a mutation in the gamma2-subunit gene. *Nat Genet* 28:46-8.
- Baumgartner C (2009) Epilepsiechirurgie und Neurostimulation. *J Neurol Neurochir Psychiatr.* 10(3):40-54.
- Baumgartner C, Aull-Watschinger S, Czech T, Eder H, Feichtinger M, Feucht M, Gallmetzer P, Ortler G, Schwarz G, Trinka E, Wurm G (2008) Prächirurgische Epilepsiediagnostik und operative Epilepsitherapie: ein Update. *Mitteilungen der Österreichischen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie.* 8(1):2-21.
- Baumgartner C, Czech T, Feichtinger M, Feucht M, Gallmetzer P, Laich E, Ortler M, Schnizer M, Schröttner O, Serles W, Trinka E, Wurm G (2002) Prächirurgische Epilepsiediagnostik und operative Epilepsitherapie. *Mitteilungen der Österreichischen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie.* 2(4):2-11.
- Baumgartner C, Czech T, Feucht M, Schindler E, Podreka I (1997) Presurgical diagnosis of epilepsy and surgical epilepsy treatment. *Wien Klin Wochenschr.* 109:180-91.
- Bell GS, Gaitatzis A, Bell CL, Johnson AL, Sander JW (2008) Drowning people with epilepsy: How great is the risk? *Neurology.* 71:578-82.
- Benbadis SR, Tatum WO, Vale FL (2000) When drugs don't work: an algorithmic approach to medically intractable epilepsy. *Neurology.* 55:1780.
- Bengner T, Malina T, Lindenau M, Voges B, Goebell E, Stodieck S (2006) Face Memory in MRI-Positive and MRI-Negative Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsia.* 47(11):1904-14.
- Bernhardt BC, Worsley KJ, Kim H, Evans AC, Bernasconi A, Bernasconi N (2009) Longitudinal and cross-sectional analysis of atrophy in pharmacoresistant temporal lobe epilepsy. *Neurology.* 72:1747.
- Berg AT (2008) The natural history of mesial temporal lobe epilepsy. *Curr Opin Neurol.* 21:173.
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, Van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshé SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE (2010) Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology. *Epilepsia.* 51(4):676-85.
- Berg AT, Langfitt J, Shinnar S, Vickrey BG, Sperling MR, Walczak T, Bazil C, Pacia SV, Spencer SS (2003) How long does it take for partial epilepsy to become intractable? *Neurology.* 60:186.
- Bertram E (2007) The relevance of kindling for human epilepsy. *Epilepsia.* 48(2):65-74.
- Bluhm RL, Clark CR, McFarlane AC, Moores KA, Shaw ME, Lanius RA (2011) Default network connectivity during a working memory task. *Hum Brain Mapp.* 32(7):1029-35.

- Bohnen NI, O'Brien TJ, Mullan BP, So EL (1998) Cerebellar changes in partial seizures: clinical correlations of quantitative SPECT and MRI analysis. *Epilepsia*. 39(6):640-50.
- Bonelli SB, Powell R, Yogarajah M, Thompson PJ, Symms MR, Koeppe MJ, Duncan JS (2009) Preoperative amygdala fMRI in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 50:217.
- Brandt C (2008), Epilepsien in Zahlen. Dt. Gesellschaft für Epileptologie. URL: <http://www.izepilepsie.de/home/showdoc,id,387,aid,217.html> [Stand: 24.03.2009, 17:47]
- Brodie MJ, Kwan P (2002) Staged approach to epilepsy management. *Neurology*. 58:S2.
- Buckner RL, Wheeler ME (2001) The cognitive neuroscience of remembering. *Nat Rev Neurosci*. 2(9):624–34.
- Casse R, Rowe CC, Newton M, Berlangieri SU, Scott AM (2002) Positron emission tomography and epilepsy. *Mol Imaging Biol*. 4(5):338-51.
- Cavanna AE, Trimble MR (2006) The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain*. 129:564–83.
- Chelune GJ, Naugle RI, Hermann BP, Barr WB, Trenerry MR, Loring DW, Perrine K, Strauss E, Westerveld M (1998) Does presurgical IQ predict seizure outcome after temporal lobectomy? Evidence from the Bozeman Epilepsy Consortium. *Epilepsia*. 39:314–8.
- Choi JY, Kim SJ, Hong SB, Seo DW, Hong SC, Kim BT, Kim SE (2003) Extratemporal hypometabolism on FDG PET in temporal lobe epilepsy as a predictor of seizure outcome after temporal lobectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 30:581-7.
- Cohen-Gadol AA, Wilhelmi BG, Collignon F, White JB, Britton JW, Cambier DM, Christianson TJ, Marsh WR, Meyer FB, Cascino GD (2006) Long-term outcome of epilepsy surgery among 399 patients with nonlesional seizure foci including mesial temporal lobe sclerosis. *J Neurosurg*. 104:513.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (1981) Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 22(4):489-501.
- Commission on Neuroimaging of the International League Against Epilepsy (1997) Recommendations for neuroimaging of patients with epilepsy. *Epilepsia*. 38:1255.
- Crockford DN, Goodyear B, Edwards J, Quickfall J, el-Guebaly N (2005) Cue-induced brain activity in pathological gamblers. *Biological Psychiatry*. 58(10):787–95.
- Cukiert A, Cukiert CM, Argentoni M, Baise-Zung C, Forster CR, Mello VA, Burattini JA, Mariani PP (2009) Outcome after corticoamygdalohippocampectomy in patients with refractory temporal lobe epilepsy and mesial temporal sclerosis without preoperative ictal recording. *Epilepsia*. 50:1371.
- DeGiorgio CM, Schachter SC, Handforth A, Salinsky M, Thompson J, Uthman B, Reed R, Collins S, Tecoma E, Morris GI, Vaughn B, Naritoku DK, Henry T, Labar D, Gilmartin R, Labiner D, Osorio I, Ristanovic R, Jones J, Murphy J, Ney G, Wheless J, Lewis P, Heck C (2000) Prospective long-term study of vagus nerve stimulation for the treatment of refractory seizures. *Epilepsia*. 41:1195.
- Devinsky O, Barr WB, Vickrey BG, Berg AT, Bazil CW, Pacia SV, Langfitt JT, Walczak TS, Sperling MR, Shinnar S, Spencer SS (2005) Changes in depression and anxiety after resective surgery for epilepsy. *Neurology*. 65:1744.
- Devous MD, Thisted RA, Morgan GF, Leroy RF, Rowe CC (1998) SPECT brain imaging in epilepsy: a meta-analysis. *J Nucl Med*. 39(2):285-93.
- Düzel E, Schlitz K, Solbach T, Peschel T, Baldeweg T, Kaufmann J, Szentkuti A, Heinze HJ (2006) Hippocampal atrophy in temporal lobe epilepsy is correlates with limbic system atrophy. *J Neurol*. 253:294-300.
- Duncan R (2000) SPECT in focal epilepsies. *Behav Neurol*. 12(1-2):69-75.
- Dupont P, Van Paesschen W, Palmiini A, Ambayi R, Van Loon J, Goffin J, Weckhuysen S, Sunaert S, Thomas B, Demaerel P, Sciôt R, Becker AJ, Vanbilloen H, Mortelmans L, Van Laere K (2006) Ictal perfusion patterns associated with single MRI-visible focal dysplastic lesions: implications for the noninvasive delineation of the epileptogenic zone. *Epilepsia*. 47:1550.
- Dupont P, Zaknun JJ, Maes A, Tepmongkol S, Vasquez S, Bal CS, Van Paesschen W, Carpintiero S, Lochareonkul C, Dondi M (2009) Dynamic perfusion patterns in temporal lobe epilepsy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 36(5):823-30.

- Dupont S, Semah F, Baulac M, Samson Y (1998) The underlying pathophysiology of ictal dystonia in temporal lobe epilepsy: an FDG-PET study. *Neurology*. 51(5): 1289-92.
- Dupont S, Semah F, Boon P, Saint-Hilaire JM, Adam C, Broglin D, Baulac M (1999) Association of ipsilateral motor automatisms and contralateral dystonic posturing: a clinical feature differentiating medial from neocortical temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol*. 56:927-32.
- Ebner A, Dinner DS, Noachtar S, Liiders H (1995) Automatisms with preserved responsiveness: a lateralizing sign in psychomotor seizures. *Neurology*. 45:61-4.
- Eliassen JC, Holland SK, Szaflarski JP (2008) Compensatory brain activation for recognition memory in patients with medication-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav*. 13(3):463-9.
- Engel J, Jr. (1996) Surgery for seizures. *N Engl J Med*. 334:647-52.
- Engel J, Shewmon DA (1993) Who should be considered a surgical candidate? In: *Surgical treatment of the epilepsies*. Engel J (Hrg.) 2nd ed. Raven Press. New York. 23-4.
- Engel J, Van Ness PC, Rasmussen TB (1993) Outcome with respect to epileptic seizures. In: *Surgical treatment of the epilepsies*. Engel J (Hrg.) 2nd ed. Raven Press. New York. 609-21.
- Fisher RS, Vickrey BG, Gibson P, Hermann B, Penovich P, Scherer A, Walker S (2000) The impact of epilepsy from the patient's perspective I. Descriptions and subjective perceptions. *Epilepsy Res*. 41:39.
- Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JB, Frith CD, Frackowiak RSJ (1995) Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Hum Brain Mapp*. 2:189-210.
- Gibbs FA, Lennox WG, Gibbs EL (1934) Cerebral Blood-flow Preceding and Accompanying Epileptic Seizures in Man. *Arch. of Neur. and Psychiat*. 32:257.
- Goffin K, Dedeurwaerdere S, Van Laere K, Van Paesschen W (2008) Neuronuclear Assessment of Patients With Epilepsy. *Semin Nucl Med*. 38(4):227-39.
- Guye M, Regis J, Tamura M, Wendling F, McGonigal A, Chauvel P, Bartolomei F. (2006) The role of corticothalamic coupling in human temporal lobe epilepsy. *Brain*. 129:1917-28.
- Haldane M, Cunningham G, Androutsos C, Frangou S (2008) Structural brain correlates of response inhibition in Bipolar Disorder I. *J Psychopharmacol*. 22(2):138-43.
- Hartje W, Poeck K (2002) *Klinische Neuropsychologie*. 5. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart. 277-8
- Hennessy MJ, Elwes RDC, Honavar M, Rabe-Hesketh S, Binnie CD, Polkey CE (2001) Predictors of outcome and pathological considerations in the surgical treatment of intractable epilepsy associated with temporal lobe lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 70:450-8.
- Hessel N (2003) Bedeutung der Anfallssemiologie für die präoperative Epilepsiediagnostik am Beispiel von Temporallappenanfällen. *Med. Dissertation*. Universität Greifswald
- Ho SS et al. (1996) Temporal lobe epilepsy subtypes: differential patterns of cerebral perfusion on ictal SPECT. *Epilepsia*. 37(8):788-95.
- Holl A, Feichtinger M, Körner E, Stefan H, Ott E (2005) Ictal dystonic posturing in mesial versus neocortical temporal lobe seizures. *Seizure*. 14(4):269-73.
- Holmes GL, Engel J Jr (2001) Predicting medical intractability of epilepsy in children: how certain can we be? *Neurology*. 56:1430.
- Horsley V (1892) An address on the origin and seat of epileptic disturbance. *Br Med J*. 1:693-696.
- Hufnagel A (2004) Epidemiologie der Epilepsien. In: *Die Epilepsien: Grundlagen, Klinik, Behandlung*. Fröscher W, Vassella F, Hufnagel A (Hrg), 2. Auflage, Schattauer, Stuttgart, 23-8.
- ILAE (1997) ILAE Neuroimaging Commission Recommendations for Neuroimaging of Patients with Epilepsy. *Epilepsia*. 38(10):1-2.
- Jacoby A, Baker GA, Steen N, Potts P, Chadwick DW (2005) The clinical course of epilepsy and its psychosocial correlates: findings from a U.K. community study. *Epilepsia*. 37:148-61.
- Janzky J, Jokeit H, Schulz R, Hoppe M, Ebner A (2000) EEG predicts surgical outcome in lesional frontal lobe epilepsy. *Neurology*. 54:1470-6.
- Janzky J, Fogarasiac A, Jokeita H, Ebner A (2001) Lateralizing value of unilateral motor and somatosensory manifestations in frontal lobe seizures. *Epilepsy Res*. 43(2):125-33.

- Janszky J, Janszky I, Schulz R, Hoppe M, Behne F, Pannek HW, Ebner A (2005) Temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: predictors for long-term surgical outcome. *Brain*. 128:395–404.
- Jeha LE, Najm IM, Bingaman WE, Khandwala F, Widdess-Walsh P, Morris HH, Dinner DS, Nair D, Foldvary-Schaeffer N, Prayson RA, Comair Y, O'Brien R, Bulacio J, Gupta A, Lüders HO (2006) Predictors of outcome after temporal lobectomy for the treatment of intractable epilepsy. *Neurology*. 66:1938.
- Jeong SW, Lee SK, Hong KS, Kim KK, Chung CK, Kim H (2005) Prognostic factors for the surgery for mesial temporal lobe epilepsy: longitudinal analysis. *Epilepsia*. 46:1273.
- Jones-Gotman M (1991) Presurgical Neuropsychological Evaluation for Localization and Lateralization of Seizure Focus. In: *Epilepsy Surgery*. Lüders HO (Hrg). Raven Press, New York, 469-75.
- Joo EY, Hong SB, Lee EK, Tae WS, Kim JH, Seo DW, Hong SC, Kim S, Kim MH (2004) Regional cerebral hyperperfusion with ictal dystonic posturing: ictal-interictal SPECT subtraction. *Epilepsia*. 45(6):686-9.
- Juengling FD, Kassubek J, Martens-Le Bouar H, Reinhardt MJ, Krause T, Nitzsche EU, Moser E, Korinthenberg R (2002) Cerebral regional hypometabolism caused by propofol-induced sedation in children with severe myoclonic epilepsy: a study using fluorodeoxyglucose positron emission tomography and statistical parametric mapping. *Neurosci Lett*. 335(2):79-82.
- Kilpatrick C, Cook M, Matkovic Z, O'Brien T, Kaye A, Murphy M (1999) Seizure frequency and duration of epilepsy are not risk factors for post-operative seizure outcome in patients with hippocampal sclerosis. *Epilepsia*. 40:899–903.
- Kilpatrick C et al. (2003) Preoperative evaluation for temporal lobe surgery. *J Clin Neuroscience*. 10(5):535–9.
- Kim BJ, Hong SB, Seo DW (2008) Differences in ictal hyperperfusion of limbic-related structures between mesial temporal and neocortical epilepsy. *Epilepsy Res*. 81(2):167-75.
- King DW (1993) Exclusion Criteria. In: *Surgical treatment of the epilepsies*. Engel J (Hrg). 2nd ed. Raven Press. New York. 119-22.
- Koepf MJ (2009) Nuklearmedizinische Diagnostik in der Epilepsie. *Nervenheilkunde*. 28(10):673-768.
- Kommission "Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie" (2008) Leitlinien der DGN – Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. Aus: H. C. Diener, N. Putzki: "Leitlinien für die Diagnostik und Therapie in der Neurologie", Georg Thieme Verlag, 4. überarb. Auflage 2008
- Kotagal P, Lüders H, Morris HH, Dinner DS, Wyllie E, Godoy J, Rothner AD (1989) Dystonic posturing in complex partial seizures of temporal lobe onset: a new lateralizing sign. *Neurology*. 39:196-201.
- Kotagal P, Lüders HO, Williams G, Nichols TR, McPherson J (1995) Psychomotor seizures of temporal lobe onset: analysis of symptom clusters and sequences. *Epilepsy Res*. 20:49-67.
- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J (2010) Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 51:1069.
- Kwan P, Brodie MJ (2003) Clinical trials of antiepileptic medications in newly diagnosed patients with epilepsy. *Neurology*. 60(4):2-12.
- La Fougère C, Rominger A, Förster S, Geisler J, Bartenstein P (2009) PET and SPECT in epilepsy: A critical review. *Epilepsy Behav*. 15:50-5.
- Laufs H, Hamandi K, Salek-Haddadi A, Kleinschmidt AK, Duncan JS, Lemieux L (2007) Temporal lobe interictal epileptic discharges affect cerebral activity in "default mode" brain regions. *Hum Brain Mapp*. 28(10):1023-32.
- Lee SK, Lee SY, Kim KK, Hong KS, Lee DS, Chung CK (2005) Surgical outcome and prognostic factors of cryptogenic neocortical epilepsy. *Ann Neurol*. 58(5):814.
- Lee SK, Lee SY, Yun CH, Lee HY, Lee JS, Lee DS (2006) Ictal SPECT in neocortical epilepsies: clinical usefulness and factors affecting the pattern of hyperperfusion. *Neuroradiology*. 48:678–84.
- Lehericy S, Vidailhet M, Dormont D, Piérot L, Chiras J, Mazetti P, Marsault C, Agid Y. (1996) Striatopallidal and thalamic dystonia. A magnetic resonance imaging anatomoclinical study. *Arch Neurol*. 53(3):241-50.
- Liao W, Zhang Z, Pan Z, Mantini D, Ding J, Duan X, Luo C, Wang Z, Tan Q, Lu G, Chen H (2011) Default mode network abnormalities in mesial temporal lobe epilepsy: A study combining fMRI and DTI. *Hum Brain Mapp*. 32(6):883-95.

- Löscher W, Klotz U, Zimprich F, Schmidt D (2009) The clinical impact of pharmacogenetics on the treatment of epilepsy. *Epilepsia*. 50(1):1-23.
- Lüders HO, Najm I, Nair D, Widdess-Walsh P, Bingman W (2006) The epileptogenic zone: general principles. *Epileptic Disord*. 8(2):1-9.
- Maehara T. Neuroimaging of epilepsy. *Neuropathology* 2007; 27:585.
- Malmgren K, Olsson I, Engman E, Flink R, Rydenhag B (2008) Seizure outcome after resective epilepsy surgery in patients with low IQ. *Brain*. 131:535.
- Manford M, Fish DR, Shorvon SD (1996) An analysis of clinical seizure patterns and their localizing value in frontal and temporal epilepsies. *Brain*. 119:17-40.
- Matthes A, Schneble H (1999) *Epilepsien: Diagnostik und Therapie für Klinik und Praxis*. 5. Auflage. Thieme Verlag. Stuttgart.
- McIntosh AM, Kalnins RM, Mitchell LA, Fabinyi GC, Briellman RS, Berkovic SF (2004) Temporal lobectomy: long-term seizure outcome, late recurrence and risks for seizure recurrence. *Brain*. 127:2018.
- McNally KA, Paige AL, Varghese G, Zhang H, Novotny EJ, Spencer SS, Zubal IG, Blumenfeld H (2005) Localizing Value of Ictal-Interictal SPECT Analyzed by SPM (ISAS). *Epilepsia*. 46(9):1450–64.
- Mesiwala AH, Kuratani JD, Avellino AM, Roberts TS, Sotero MA, Ellenbogen RG (2002) Focal motor seizures with secondary generalization arising in the cerebellum. Case report and review of the literature. *J Neurosurg*. 97(1):190-6.
- Mizobuchi M, Matsuda K, Inoue Y, Sako K, Sumi Y, Chitoku S, Tsumaki K, Takahashi M (2004) Dystonic posturing associated with putaminal hyperperfusion depicted on subtraction SPECT. *Epilepsia*. 45(8):948-53.
- Nakao T, Nakagawa A, Nakatani E, Nabeyama M, Sanematsu H, Yoshiura T, Togao O, Tomita M, Masuda Y, Yoshioka K, Kuroki T, Kanba S (2009) Working memory dysfunction in obsessive-compulsive disorder: a neuropsychological and functional MRI study. *J Psychiatr Res*. 43(8):784-91.
- Nelissen N, Van Paesschen W, Baete K, Van Laere K, Palmmini A, Van Billoen H, Dupont P (2006) Correlations of interictal FDG-PET metabolism and ictal SPECT perfusion changes in human temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Neuroimage*. 32(2):684-95.
- Neuroimaging Subcommission of the International League Against Epilepsy (2000) Commission on Diagnostic Strategies: recommendations for functional neuroimaging of persons with epilepsy. *Epilepsia*. 41(10):1350-6.
- Newton MR, Berkovic SF, Austin MC, Reutens DC, McKay WJ, Bladin PF. (1992) Dystonia, clinical lateralization, and regional blood flow changes in temporal lobe seizures. *Neurology*. 42(2):371-7.
- Palmmini A, Gloor P (1992) The localizing value of auras in partial seizures: a prospective and retrospective study. *Neurology*. 42:801-8.
- Pitkänen A, Sutula TP (2002) Is epilepsy a progressive disorder? Prospects for new therapeutic approaches in temporal-lobe epilepsy. *Lancet Neurol*. 1:173.
- Pohlmann-Eden B (2001) First Seizure in the Adult - Overview of a Controversial Issue. *Akt Neurol*. 28(7):333-9
- Porter RJ, Sato S (1991) Candidacy for resective surgery of epilepsy. In: *Epilepsy Surgery*. Lüders HO (Hrg). Raven Press, New York, 105–9.
- Powell HW, Duncan JS (2005) Functional magnetic resonance imaging for assessment of language and memory in clinical practice. *Curr Opin Neurol*. 18:161–6.
- Radhakrishnan K, So EL, Silbert PL, Jack CR Jr, Cascino GD, Sharbrough FW, O'Brien PC (1998) Predictors of outcome of anterior temporal lobectomy for intractable epilepsy: a multivariate study. *Neurology*. 51:465–71.
- Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL (2001) A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 98(2):676-82.
- Richardson MP (2003) Epilepsy and surgical mapping. *British Medical Bulletin*. 65(1):179-92.
- Room P, Groenewegen HJ (1986) Connections of the parahippocampal cortex. I. Cortical afferents. *Journal of Comparative Neurology*. 251(4):415–50.

- Santana MTCG, Jackowskib AP, da Silva HH, Cabocloa LOSF, Centenoa RS, Bressanb RA, Carrete H, Yacubian EMT (2010) Auras and clinical features in temporal lobe epilepsy: A new approach on the basis of voxel-based morphometry. *Epilepsy Res.* 89:327–38.
- Schwartz TH, Bonhoeffer T (2001) In vivo optical mapping of epileptic foci and surround inhibition in ferret cerebral cortex. *Nat Med.* 7:1063–7.
- Semah F, Picot MC, Adam C, Broglin D, Arzimanoglou A, Bazin B, Cavalcanti D, Baulac M (1998) Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology.* 51:1256.
- Setoain X, Arroyo S, Lomeña F, Pavía J, Pareto D, Boget T, Bargalló N, Rumià J, Fuster D, Fuertes S, Pons F (2004) Can the Wada test evaluate mesial temporal function?: A SPECT study. *Neurology.* 62:2241-6.
- Shin WC, Hong SB, Tae WS, Seo DW, Kim SE (2001) Ictal hyperperfusion of cerebellum and basal ganglia in temporal lobe epilepsy: SPECT subtraction with MRI coregistration. *J Nucl Med.* 42(6):853-8.
- Shin WC, Hong SB, Tae WS, Kim SE (2002) Ictal hyperperfusion patterns according to the progression of temporal lobe seizures. *Neurology.* 58(3):373-80.
- Sillanpää M, Jalava M, Kaleva O, Shinnar S (1998) Long-term prognosis of seizures with onset in childhood. *New Engl J Med.* 338:1715-22.
- Smith, D, Defalla, BA, Chadwick, DW (1999). The misdiagnosis of epilepsy and the management of refractory epilepsy in a specialist clinic. *QJM.* 92:15.
- Spencer SS, Berg AT, Vickrey BG, Sperling MR, Bazil CW, Shinnar S, Langfitt JT, Walczak TS, Pacia SV (2005) Predicting long-term seizure outcome after resective epilepsy surgery: the multicenter study. *Neurology.* 65:912.
- Spencer SS, Theodore WH, Berkovic SF (1995). Clinical applications: MRI, SPECT, and PET. *Magn Reson Imaging.* 13:1119-24.
- Stephani U (2004) Klassifikation der Anfälle und der Epilepsien. In: *Die Epilepsien: Grundlagen, Klinik, Behandlung.* Fröscher W, Vassella F, Hufnagel A (Hrg), 2. Auflage, Schattauer, Stuttgart, 13.
- Swanson LW (1983) Normal hippocampal circuitry. *Neuroscience Research Progress Bulletin.* 20:624–37.
- Tatsch K, Asenbaum S, Bartenstein P, Catafau A, Halldin C, Pilowsky LS, Pupi A (2002) European Association of Nuclear Medicine procedure guidelines for brain perfusion SPET using (99m)Tc-labelled radiopharmaceuticals. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 29:BP36-BP42.
- Téllez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S (2005) Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain.* 128:1188-98.
- Tonini C, Beghi E, Berg AT, Bogliun G, Giordano L, Newton RW, Tetto A, Vitelli E, Vitezic D, Wiebe S (2004) Predictors of epilepsy surgery outcome: a meta-analysis. *Epilepsy Research.* 62:75-87.
- Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, Mazoyer B, Joliot M (2002) Automated Anatomical Labeling of Activations in SPM Using a Macroscopic Anatomical Parcellation of the MNI MRI Single-Subject Brain. *NeuroImage.* 15:273-89.
- Uijl SG, Leijten FS, Arends JB, Parra J, van Huffelen AC, Moons KG (2008) Prognosis after temporal lobe epilepsy surgery: the value of combining predictors. *Epilepsia.* 49:1317.
- Vanbilloen H, Dupont P, Mesotten L, Mortelmans L, Verbeke K, Verbruggen A, Van Paesschen W, Van Driel G (1999) Simple design for rapid self-injection ictal SPET during aura. *Eur J Nucl Med.* 26:1380–1.
- Van Ness PC (1992) Surgical outcome for neocortical (extrahippocampal) focal epilepsy. In: *Epilepsy Surgery.* Lüders HO (Hrg). Raven Press, New York, 613-24.
- Van Paesschen W (2004) Ictal SPECT. *Epilepsia.* 45(4):35-40.
- Van Paesschen W, Dupont P, Van Driel G, Van Billoen H, Maes A (2003) SPECT perfusion changes during complex partial seizures in patients with hippocampal sclerosis. *Brain.* 126(5):1103-11.
- Van Paesschen W, Dupont P, Van Heerden B, Vanbilloen H, Mesotten L, Maes A, Van Driel G, Mortelmans L (2000) Self-injection ictal SPECT during partial seizures. *Neurology.* 54:1994–7.
- Van Paesschen W, Dupont P, Sunaert S, Goffin K, Van Laere K (2007) The use of SPECT and PET in routine clinical practice in epilepsy. *Curr Opin Neurol.* 20(2):194-202.

- Wallace RH, Marini C, Petrou S, Harkin LA, Bowser DN, Panchal RG, Williams DA, Sutherland GR, Mulley JC, Scheffer IE, Berkovic SF (2001) Mutant GABA(A) receptor gamma2-subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures. *Nat Genet.* 28(1):49-52.
- Wang L, Zang Y, He Y, Liang M, Zhang X, Tian L, Wu T, Jiang T, Li K (2006) Changes in hippocampal connectivity in the early stages of Alzheimer's disease: Evidence from resting state fMRI. *Neuroimage.* 31(2):496-504.
- Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M (2001) A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med.* 345:311-18.
- Wieser HG (2004) ILAE Commission report: mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia.* 45(6):695-714.
- Wieser HG (2004) Operative Behandlung der Epilepsien. In: *Die Epilepsien: Grundlagen, Klinik, Behandlung.* Fröscher W, Vassella F, Hufnagel A (Hrg), 2. Auflage, Schattauer, Stuttgart, 679-97.
- Wieser HG, Blume WT, Fish D, Goldensohn E, Hufnagel A, King D, Sperling MR, Lüders H, Pedley TA (2001) ILAE Commission Report. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery. *Epilepsia.* 42:282-6.
- Wieser HG, Meles HP, Bernoulli C, Siegfried J (1980) Clinical and chronotopographic psychomotor seizure patterns (SEEG study with reference to postoperative results). *Acta Neurochir Suppl (Wien).* 30:103-12.
- Wieser HG, Ortega M, Friedman A, Yonekawa Y (2003) Long-term seizure outcomes following amygdalohippocampectomy. *J Neurosurg.* 98:751-63.
- Wiest R, Kassubek J, Schindler K, Loher TJ, Kiefer C, Mariani L, Wissmeyer M, Schroth G, Mathis J, Weder B, Juengling FD (2005) Comparison of voxel-based 3-D MRI analysis and subtraction ictal SPECT coregistered to MRI in focal epilepsy. *Epilepsy Res.* 65:125-33.
- Williamson PD, French JA, Thadani VM, Kim JH, Novelly RA, Spencer SS, Spencer DD, Mattson RH (1993) Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: II. Interictal and ictal scalp electroencephalography, neuropsychological testing, neuroimaging, surgical results, and pathology. *Ann Neurol.* 34(6):781-7.
- Wolf P, Mayer T, Specht U (2003) *Praxisbuch Epilepsien: Diagnostik – Behandlung – Rehabilitation.* Kohlhammer Verlag. Stuttgart.
- Won JH, Lee JD, Chung TS, Park CY, Lee BI (1996) Increased contralateral cerebellar uptake of technetium-99m-HMPAO on ictal brain SPECT. *J Nucl Med.* 37(3):426-9.
- Wong CH, Birkett J, Byth K, Dexter M, Somerville E, Gill D, Chaseling R, Fearnside M, Bleasel A (2009) Risk factors for complications during intracranial electrode recording in presurgical evaluation of drug resistant partial epilepsy. *Acta Neurochir (Wien).* 151:37-50.
- Wyler AR (1989) The surgical treatment of epilepsy. In: *Childhood Epilepsies: Neuropsychological, Psychosocial and Intervention Aspects.* Seidenberg M, Hermann B (Hrg). John Wiley & Sons, New York, 173-88.
- Zhang Z, Lu G, Zhong Y, Tan Q, Liao W, Wang Z, Wang Z, Li K, Chen H, Liu Y (2010) Altered spontaneous neuronal activity of the default-mode network in mesial temporal lobe epilepsy. *Brain Res.* 1323:152-60.
- URL: http://www.uke.de/kliniken/nuklearmedizin/index_42396.php?id=-1_-1_-1&as_link=http%3A//www.uke.de/kliniken/nuklearmedizin/index_42396.php [Stand: 07.01.2012, 20:33]
- URL: <http://www.uniklinik-freiburg.de/epilepsie/live/therapie/operativebehandlung.html> [Stand: 07.01.2012, 20:34]
- URL: http://culhamlab.ssc.uwo.ca/fmri4newbies/Images/calcarine_sulcus.jpg [Stand: 07.01.2012, 20:35]

9 Danksagung

Allen voran danke ich meinen beiden Betreuern, Dr. Ralph Buchert und Dr. Matthias Lindenau.

Ohne Dr. Buchert hätte die Arbeit in dieser Form nicht entstehen können. Sowohl sein Fachwissen in der nuklearmedizinischen Diagnostik und in der statistischen Auswertung als auch seine Anregungen und Verbesserungsvorschläge zum schriftlichen Teil der Arbeit haben mir sehr geholfen.

Auch Dr. Lindenau gilt mein besonderer Dank. Durch seine stetige Hilfe habe ich viel Unterstützung erfahren und mein Wissen über das große Feld der Epileptologie erweitern können. Dr. Lindenau hat wesentlich zur Qualität der Arbeit beigetragen.

Weiterhin möchte ich mich bei dem Team des Epilepsie-Zentrums Alsterdorf, insbesondere bei Frau Dr. Katja Brückner, und bei dem Team der Nuklearmedizin des UKEs bedanken.

Bei Herrn Dr. Stefan R. G. Stodieck und Herrn Prof. Dr. Janos Mester bedanke ich mich dafür, dass sie mir die Promotion ermöglicht haben.

Zuletzt danke ich meiner Freundin Nina Krstin für ihren ermutigenden Beistand und ihre hilfreichen Anregungen.

10 Lebenslauf

■ Persönliche Daten

Name: Christian Tast
Geburtsdaten: geb. 25.06.1984 in Greven
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch
Beruf: Arzt

■ Praktische Erfahrung

Jan 2012 – **Assistenzarzt** in der Abteilung für **Innere Medizin** der Helios Mariahilf Klinik Hamburg

Mär 2011 – Jun 2011 **3. PJ Tertial** in der Abteilung für **Neurologie** der Asklepios Klinik Wandsbek

Dez 2010 – Mär 2011 **2. PJ Tertial** in der Abteilung für **Innere Medizin** der Schön Klinik Hamburg Eilbek

Aug 2010 – Dez 2010 **1. PJ Tertial** in der Abteilung für **Chirurgie** der Schön Klinik Hamburg Eilbek

Nov 2009 – Dez 2009 **Famulatur** im Mercy Suburban Hospital in Norristown, PA (USA) auf dem Gebiet der Allgemein Chirurgie, Kardiologie, Nephrologie und Familienmedizin

Aug 2009 – Sep 2009 **Famulatur** in der II. Medizinischen Klinik des Onkologischen Zentrums des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf auf dem Gebiet der **Hämatologie und Onkologie**

Jul 2008 – Sep 2008 **Famulatur** in der Ärztegemeinschaft Münsterstraße in Greven auf dem Gebiet der **Allgemeinmedizin**, Naturheilverfahren und Palliativmedizin

Nov 2007 – Dez 2007 **Famulatur** in der Abteilung für **Inneren Medizin** des Diakonie Klinikums Alten Eichen in Hamburg

Jul 2003 – Okt 2003 **Pflegedienst Praktikum** im Maria-Josef-Hospital Greven in der Abteilung für Innere Medizin

■ Studium

WS 2007/08 – WS 2011/12 Universität **Hamburg** am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf im Fach: **Humanmedizin**
2. Ärztliche Prüfung im Nov 2011

SS 2006 – SS 2007	Ludwig-Maximilians-Universität München im Fach: Humanmedizin (2.-4. FS) 1. Ärztliche Prüfung im Aug 2007
WS 2005/06	Westfälische Wilhelms-Universität Münster im Fach: Zahnmedizin (5. FS)
SS 2004 – SS 2005	Medizinische Hochschule Hannover im Fach: Zahnmedizin (2.-4. FS)
WS 2003/04	Universität zu Köln im Fach: Mineralogie (1. FS)

■ Schulbildung

1994 – 2003	Gymnasium Augustinianum Greven Abschluß: Abitur im Jun 2003
Jul 2000 – Jan 2001	Austausch im 11. Schuljahr, Besuch der Lower Merion Highschool in Ardmore, PA (USA)

■ Fremdsprachen

Englisch: fließend in Wort und Schrift

Französisch: Grundkenntnisse

11 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: