

Aus der Neurologischen Klinik  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. med. H.-J- Freund

**Interiktale Minderungen des regionalen zerebralen  
Glukosemetabolismus bei fokalen Epilepsien mit motorischer  
Anfallssymptomatik:  
Grundlagen, Ergebnisse, diagnostische Bedeutung**

**Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
vorgelegt von

Christina Antke

2001

Als Inaugurationsdissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen  
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Auch als elektronische Version im Katalog der Universitäts- und Landesbibliothek  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf verfügbar:

<http://www.ulb.uni-duesseldorf.de/diss/med/2001/antke.html>

Gez.: Prof. Dr. med. Dieter Häussinger

Dekan

Referent: Prof. Dr. med. R.J. Seitz

Koreferent: Prof. Dr. med. H.W. Müller-Gärtner

Meinen Eltern  
(Waltraud und Helmut Antke),  
meinem Bruder Ulrich  
und meiner Oma  
(Hedwig Prévôt)

## Danksagung

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. R.J. Seitz bin ich sehr dankbar für seine fachlich wie menschlich stets hervorragende Betreuung bei der Durchführung und Ausarbeitung meiner Dissertation und für seinen außergewöhnlichen persönlichen Einsatz.

Herrn Prof. Dr. med. H.W. Müller-Gärtner danke ich für die Übernahme des Koreferates.

Bei Herrn Dr. Gottfried Schlaug bedanke ich mich für die Einarbeitung in die benötigten Techniken der Datenerhebung und -Auswertung, für seine stetige Bereitschaft zur Diskussion der Ergebnisse und für seine wertvollen Anregungen zur praktischen Durchführung der Arbeit.

Den Mitarbeitern der Abteilung für prächirurgische Epilepsiediagnostik des Epilepsiezentrum Bethel, besonders Herrn Dr. H. Holthausen, möchte ich für die gute Zusammenarbeit und die Unterstützung bei der Datenerhebung danken.

Beim Erlernen der Arbeit mit dem Computerisierten Hirnatlas hat mir Herr Uwe Knorr wertvolle Hilfe geleistet.

Bei den Mitarbeitern im PET, besonders bei Andreas Wirrwarr und Stefan Arnold bedanke ich mich für das angenehme Arbeitsklima und die Hilfe bei gelegentlichen „Computerproblemen“.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie für die moralische und auch finanzielle Unterstützung bei der Durchführung der Dissertation.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b>	5
<b>Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen</b>	8
<b>1 Einleitung und Fragestellung</b>	10
<b>2 Thematische Grundlagen</b>	12
2.1 Epilepsie	12
2.1.1 Klassifikation der Epilepsien	13
2.1.2 Frontallappenepilepsie	14
2.1.2.1 Anfallssemiologie von Frontallappenanfällen	14
2.1.2.2 Neurologische Fokalsymptome bei Patienten mit Frontallappenepilepsie	16
2.1.2.3 EEG-Befunde bei Patienten mit Frontallappenepilepsien	16
2.1.3 Begriffsdefinitionen zur Lokalisationsdiagnostik	17
2.2 Epilepsiechirurgie: kurzer Überblick	18
2.3 Prächirurgische Epilepsiediagnostik	20
2.3.1 Untersuchungsverfahren zur prächirurgischen Diagnostik	21
2.3.1.1 Anamnese und klinisch-neurologische Untersuchung	21
2.3.1.2 EEG: Grundlagen	22
2.3.1.3 EEG-Video-Monitoring	22
2.3.1.4 Bildgebende Verfahren	25
2.3.1.5 Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT)	25
2.3.1.6 Emissionstomographische Verfahren	26
2.3.1.6.1 SPECT	26
2.4 Grundlagen der Positronen-Emissions-Tomographie (PET)	27
2.4.1 Positronenstrahler	27
2.4.2 PET-Kameras	28
2.4.3 Zerebraler Metabolismus	29
2.4.3.1 Grundlagen von regionalen Änderungen des zerebralen Metabolismus	29
2.4.4 Biochemische Eigenschaften der FDG	30
2.4.5 PET in der Epilepsiediagnostik	32
2.4.5.1 PET bei Temporallappenepilepsie	32
2.4.5.2 PET bei Frontallappenepilepsie	33
<b>3 Material und Methoden</b>	35
3.1 Patienten	35
3.1.1 Untergruppen	36
3.2 Kontrollgruppe	36
3.3 Untersuchungen zur prächirurgischen Diagnostik	37
3.3.1 Anamneseerhebung	37
3.3.2 Video-EEG-Monitoring	37
3.3.2.1 Nicht- invasives Video-EEG-Monitoring (= Phase I)	38
3.3.2.2 Semiinvasive und invasive EEG-Ableitung (= Phase II)	38
3.3.3 Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT)	38
3.3.4 Positronen-Emissions-Tomographie (PET)	39
3.3.4.1 PET-Untersuchung	39
3.3.4.2 Bildrekonstruktion	40
3.3.4.3 Strahlenbelastung	40

3.4 Bildauswertung	41
3.4.1 Individualbildanalyse	41
3.4.1.1 Auswahl von Regions of Interest (ROI)	42
3.4.1.2 Relativer Metabolismus, Lateralisationsindices und Standardabweichungs-Index	43
3.4.1.3 Bestimmung des durchschnittlichen globalen zerebralen Glukosemetabolismus	43
3.4.1.4 Statistische Auswertung der Individualbildanalyse	43
3.4.2 Bildauswertung im Computerisierten Hirnatlas (CBA)	44
3.4.2.1 Gruppen-t-Bilder	45
3.4.2.2 Talairach-Koordinaten	46
<b>4 Ergebnisse</b>	<b>47</b>
4.1 Klinische Daten	47
4.1.1 Anfallssemiologie	50
4.1.2 Neurologische Symptome	50
4.2 Ergebnisse des Video-EEG-Monitoring	51
4.2.1 EEG	51
4.2.2 Vergleich von klinischen Symptomen, EEG, MRT und PET	52
4.3 Ergebnisse der MRT-Auswertung	53
4.4 Ergebnisse der PET-Untersuchungen	54
4.4.1 Globaler Stoffwechsel	54
4.4.2 Regionale Bildanalyse der einzelnen Patienten	54
4.4.2.1 Qualitative Ergebnisse der regionalen Analyse	54
4.4.2.2 Lateralisationsindices und Standardabweichungsindex	55
4.4.2.3 Reliabilitätskoeffizienten	62
4.4.3 Analyse der Hirnatlas-gestützten Bildauswertung	62
4.4.4 Vergleich von Gruppenbildern und Individualbildanalyse	66
4.5 Herdbefunde im Methodenvergleich	66
4.5.1 Sensitivität	68
4.5.2 Lateralisation	68
4.5.2.1 Untergruppen	69
4.5.3 Patienten mit abweichender Lateralisation	73
4.5.3.1 Gruppe 1	73
4.5.3.2 Gruppe 2	74
4.5.3.3 Gruppen 3 und 4	75
4.5.4 Lokalisation	75
4.6 Epilepsiechirurgische Eingriffe und Operationsergebnisse	78
4.6.1 Übereinstimmung der Untersuchungsergebnisse mit OP-Befunden	79
<b>5 Diskussion</b>	<b>81</b>
5.1 Methodische Aspekte	81
5.1.1 Auswahl der Patienten und Zusammensetzung von Patienten- und Kontrollgruppe	81
5.1.2 Methodenvergleich	83
5.1.2.1 EEG-Ableitung	83
5.1.2.2 MRT	84
5.1.3 Einfluß der Untersuchungssituation und der antiepileptischen Therapie auf die Ergebnisse der PET-Messung	85
5.1.3.1 Hirnelektrische Aktivität während der PET-Messung	86
5.1.4 Ratenkonstanten und Lumped Constant zur Berechnung des rCMRGlu	87
5.1.5 Individuelle regionale Analyse	87
5.1.5.1 Quantitative Bildauswertung	87
5.1.5.2 Regions of Interest	88
5.1.5.2.1 Abgrenzung der Regionen	88
5.1.5.3 Bestimmung des Asymmetrie-Index	89
5.1.5.4 Bezugsgröße für den relativen Metabolismus	90

5.1.6 Gruppen-Bildanalyse	90
5.1.6.1 Anpassung der Individualbilder an den CBA	90
5.1.6.2 Rechts-Links Vertauschung bei PET-Bildern zur Gruppenbildanalyse	91
5.1.6.3 Abweichungen zwischen Individual- und Gruppenbildanalyse	92
5.2 Diskussion der Ergebnisse unter besonderer Berücksichtigung der Bedeutung lateralisierender oder lokalisierender Hinweise durch die klinische Symptomatik	93
5.2.1 Gruppe 1: klonische Anfälle	93
5.2.2 Gruppe 2: tonische Anfälle	93
5.2.3 Gruppe 3: hypermotorische Anfälle	94
5.2.4 Gruppe 4: Versivanfälle	97
5.2.5 Somatosensible Auren	98
5.2.6 Vergleich der PET-Befunde mit Ergebnissen der neurologischen Untersuchung	99
5.3 Operierte Patienten	100
5.3.1 Ätiologie nach histologischer Aufarbeitung der Resektate	100
5.3.1.1 Kortikale Dysplasien	101
5.4 Ausblick betreffend Verfahren der Bildverarbeitung	102
5.4.1 Stimulationsstudien	103
5.4.2 Weitere Tracer	104
<b>6 Zusammenfassung</b>	<b>105</b>
<b>7 Literaturverzeichnis</b>	<b>106</b>
<b>Lebenslauf</b>	<b>123</b>
<b>Abstract</b>	<b>124</b>

## Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

<b>Abbildungen</b>	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Kortikale Regionen und Läsionen bei Frontallappenepilepsie (nach Lüders und Awad, 1991)	18
Abbildung 2: 3-Kompartiment-Modell der zerebralen Verteilung von Deoxyglukose nach Sokoloff	30
Abbildung 3: Vergleich der für die Gruppe 1 signifikanten Lateralisationsindices mit den mittleren LI-Werten der Patienten aus Gruppe 1, die im interiktalen Intervall neurologische Symptome bieten	53
Abbildung 4: Regionen mit signifikanter Lateralisation für die Patienten der Gruppe 1	57
Abbildung 5: Mittlere Standardabweichungsindices (SI) der Patienten aus Gruppe 1	57
Abbildung 6: Regionen mit signifikanter Lateralisation für die Patienten der Gruppe 2	58
Abbildung 7: Mittlere Standardabweichungsindices (SI) der Patienten aus Gruppe 2	59
Abbildung 8: Regionen mit signifikanter Lateralisation für die Patienten der Gruppe 3	60
Abbildung 9: Mittlere Standardabweichungsindices (SI) der Patienten aus Gruppe 3	60
Abbildung 10: Regionen mit signifikanter Lateralisation für die Patienten der Gruppe 4	61
Abbildung 11: Mittlere Standardabweichungsindices (SI) der Patienten aus Gruppe 4	62
Abbildung 12: Signifikante Metabolismusminderungen im Gruppenmittel von Gruppe 1 im Vergleich zur Kontrollgruppe	63
Abbildung 13: Signifikante Metabolismusminderungen im Gruppenmittel von Gruppe 2	63
Abbildung 14: Signifikante Metabolismusminderungen im Gruppenmittel von Gruppe 3	63
Abbildung 15: Relative Häufigkeit pathologischer und unauffälliger Befunde durch iktales EEG, MRT und FDG-PET in der Gesamtgruppe der Patienten	68
Abbildung 16: Prozentuale Häufigkeit lateralisierter Befunde in Abhängigkeit von der Untersuchungsmethode	70



<b>Tabellen</b>	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Vergleich der Patientengruppen bezüglich Alter, Geschlechtsverhältnis, Alter bei Epilepsiebeginn, Epilepsiedauer und Anfallshäufigkeit	47
Tabelle 2: Gruppenzuordnung und Lateralisationshinweise durch ictale und interiktale klinische Symptome	49
Tabelle 3: Mittelwert und Standardabweichung des globalen zerebralen Glukosemetabolismus für die Kontrollgruppe und die Patienten	54
Tabelle 4: Talairach-Koordinaten der in der Hirnatlas-gestützten Bildanalyse signifikanten Regionen	64
Tabelle 5: Vergleich der Verteilung von Regionen mit signifikanter Metabolismusreduktion in der Individualbild- und der Hirnatlas-gestützten Gruppenbildanalyse	67
Tabelle 6: Häufigkeit lateralisierter Befunde in der Gesamtgruppe in Abhängigkeit von der verwendeten Untersuchungsmethode	69
Tabelle 7: Ergebnisse der verglichenen Untersuchungsmethoden für die einzelnen Patienten von Gruppe 1	70
Tabelle 8: Ergebnisse der verschiedenen Untersuchungsmethoden für die Patienten von Gruppe 2	71
Tabelle 9: Lateralisation durch die verschiedenen Untersuchungsmethoden für die Patienten der Gruppe 3	72
Tabelle 10: Lateralisation durch die verschiedenen Untersuchungsmethoden für die Patienten der Gruppe 4	73
Tabelle 11: Gruppenzuordnung und Einordnung der Hauptbefunde von ictaler Symptomatik, ictalem EEG, interiktaler PET und MRT bezüglich Lateralisation und Lokalisation	77
Tabelle 12: Art des Epilepsiechirurgischen Eingriffs, histopathologische Ergebnisse, Dauer des postoperativen Follow up und Klassifikation des OP-Erfolges für die operierten Patienten	79

# 1 Einleitung und Fragestellung

Unter den fokalen Epilepsien nicht temporalen Ursprungs ist die Frontallappenepilepsie (FLE) am häufigsten (Rasmussen et al., 1975). Im klinischen Ablauf zeichnen sich Frontallappenanfälle durch einige typische Merkmale aus, im Besonderen auch durch frühzeitig einsetzende fokal motorische Symptomatik (Jackson, 1931; Penfield und Kristiansen, 1951; Geier et al., 1977; Rasmussen, 1983a; Salanova et al., 1995b).

Im Gegensatz zur Temporallappenepilepsie, bei der heute vielfach durch nicht invasive Diagnostik eine so große Sicherheit in der Lokalisation und Lateralisation erreicht wird, daß vor geplanten epilepsiechirurgischen Eingriffen auf invasive diagnostische Maßnahmen verzichtet werden kann (Engel et al., 1991; Kilpatrick et al., 1997), ist die Lokalisation extratemporaler Epilepsien häufig bedeutend schwieriger. Das EEG ist oft unauffällig oder nicht lateralisiert und auch die klinische Symptomatik kann irreführend sein. Die Befunde der bildgebenden Darstellung des Hirnstoffwechsels mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und <sup>18</sup>F-Fluorodeoxyglukose (FDG) wurden häufig als sehr ausgedehnt oder sogar irreführend beschrieben, so daß die Bedeutung einer PET-Untersuchung als Lokalisationsdiagnostik für diese Formen der Epilepsie von einigen Autoren eher gering eingeschätzt wird (Radtke et al., 1994; Olivier, 1995). Entsprechend den diagnostischen Schwierigkeiten sind auch die Operationsergebnisse oft unbefriedigender als die Ergebnisse der anterioren Temporallappenresektion bei der Temporallappenepilepsie.

Bei den Temporallappenepilepsien findet sich typischerweise ein Zusammentreffen von psychomotorischer Anfallssemiologie, temporalem epileptischen Herdbefund im EEG und temporalem Hypometabolismus in der Positronen-Emissions-Tomographie (Commission on Classification and Terminology of the international league against epilepsy, 1989; Engel et al., 1991). Dabei wird angenommen, daß interiktal hypometabole Areale außerhalb des Temporallappens als Ausdruck funktioneller Störungen verstanden werden können (Sackellares et al., 1990; Arnold et al., 1996). Da das Ausmaß der cerebralen Stoffwechselstörungen in engem Zusammenhang mit der Anfallssemiologie steht (Savic et al., 1997), ist vorstellbar, daß sich bei Patienten mit Frontallappenepilepsien und typischerweise hoher Anfallsfrequenz (Chauvel et al., 1995), auch iktal symptomatogene Zonen in der PET darstellen. Bisher wurde dieser Frage noch nicht systematisch nachgegangen, die wenigen Studien zu ähnlichen Themen fanden aber keine sicheren Zusammenhänge (Holmes et al., 1988; Swartz et al., 1989).

Die hier vorliegende Arbeit soll helfen, die Aussagekraft von PET-Untersuchung im Rahmen der prächirurgischen Diagnostik extratemporaler Epilepsien abzuschätzen, indem Ausmaß und Verteilung interiktal hypometaboler Kortexregionen bei Patienten mit Anfällen nicht temporalen Ursprungs, die durch fokal motorische Symptomatik geprägt sind, aufgezeigt werden. Es soll im Besonderen überprüft werden, ob sich Zusammenhänge zwischen der klinischen Anfallssymptomatik und der Verteilung interiktaler Minderungen des Glukosestoffwechsels finden, da die Kenntnis solcher Zusammenhänge hilfreich sein kann, das Muster interiktaler Hypometabolismen zu interpretieren und die prächirurgische Herdlokalisierung bei Patienten mit vermuteter Frontallappenepilepsie zu verbessern.

Fragestellungen dieser Arbeit sind:

1. Wie hoch ist die Sensitivität einer quantifizierten, anatomisch orientierten regionalen Analyse individueller PET-Bilder im Vergleich zu anderen nicht invasiven Verfahren der prächirurgischen Diagnostik?
2. Finden sich für Gruppen von Patienten, bei denen fokal klonische oder tonische Symptome, hypermotorische Anfälle oder Versivsymptomatik wesentlicher Teil der habituellen Anfallssemiologie sind, typische Veränderungen im Muster des zerebralen Glukosemetabolismus?
3. Bestehen Zusammenhänge zwischen umschriebenen regionalen Minderungen des rCMRGlucose und der vorherrschenden Art fokal motorischer Symptome?

## 2 Thematische Grundlagen

### 2.1 Epilepsie

Von einer Epilepsie wird gesprochen, wenn ein Patient auf Grund von bleibenden strukturellen oder physiologischen Auffälligkeit des Gehirns wiederkehrende epileptische Anfälle erleidet (Hauser et al., 1975).

Ein epileptischer Anfall ist die klinische Manifestation einer intermittierenden, paroxysmalen Hyperaktivität zerebraler Neurone, die sich als plötzliche Änderung der Bewußtseinslage, in Form unwillkürlicher Bewegungen oder als Änderung der Reaktionen auf die Umgebung, als Störung psychischer Funktionen oder in Form von tonischen oder klonischen Krämpfen äußern kann, die den gesamten Körper oder einzelne Körperabschnitte betreffen können (Adams und Victor, 1993). Ein solcher Anfall ist eine prinzipiell unspezifische Reaktionsweise des Gehirns und kann unter bestimmten provozierenden Umständen bei jedem Menschen auftreten. Etwa 5,9% der Bevölkerung erleiden im Laufe ihres Lebens zumindest einen afebrilen epileptischen Anfall (Hauser et al., 1975). Bei Kinder treten symptomatische epileptische Anfälle besonders in Verbindung mit Traumata oder Infektionen auf, im mittleren Lebensalter bei Entzug von Alkohol oder Drogen oder bei hypertensiven Schäden zum Beispiel im Rahmen einer Eklampsie, im höheren Alter können neu auftretende Anfälle Hinweis auf ischämische Hirschäden oder Hirntumoren sein. In den Tropen ist die Prävalenz von Epilepsien um ein Mehrfaches größer als in den USA oder Europa, dort sind in vielen Ländern parasitäre Erkrankungen wie die Neurozystizerkose die häufigste Ursache fokaler Epilepsien (de Bittencourt et al., 1996). Die Inzidenz epileptischer Anfälle ist am höchsten bei Säuglingen im ersten Lebensjahr, nimmt dann mit zunehmendem Alter ab und steigt etwa vom 50. Lebensjahr an wieder an. Frauen sind etwas seltener betroffen als Männer (Hauser et al., 1975).

Die Epilepsie, also das wiederholte Auftreten epileptischer Anfälle, ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen, die auf Grund von Ursachen und Symptomatik der vorherrschenden Anfallstypen in unterschiedliche Formen unterteilt wird. Die Wahrscheinlichkeit, im Laufe des Lebens an einer Epilepsie zu erkranken, liegt bei etwa 0,5%. Weltweit sind etwa 20-40 Millionen Menschen betroffen. Allein für die USA wird die Zahl der Epilepsiepatienten auf 1-2 Millionen geschätzt, von denen etwa zwei Drittel an symptomatischen Epilepsien leiden (Delgado-Escueta et al., 1986). Von diesen Patienten sind wiederum 30-45% durch konventionelle Antiepileptika nicht befriedigend therapierbar, so daß dort 240000-500000 Menschen mit ungenügender Anfallskontrolle leben (Cahan et al., 1984; Delgado-Escueta et al., 1986). Für etwa 1/6 bis 1/3 dieser Patienten mit pharmakotherapieresistenten fokalen Epilepsien bestehen relativ gute Aussichten, durch operative Entfernung des epileptogenen Gewebes Anfallsfreiheit oder zumindest eine Reduktion der Anfallshäufigkeit zu erreichen (Cahan et al., 1984). Die National Institutes of Health Consensus Conference (1990) schätzt die Inzidenz potentieller Kandidaten für epilepsiechirurgische Eingriffe in den Vereinigten Staaten auf 2000-5000 / Jahr.

## 2.1.1 Klassifikation der Epilepsien

1964 wurde von der Internationalen Liga gegen Epilepsie eine internationale Klassifikation epileptischer Anfälle vorgeschlagen (Gastaut et al., 1964). Sie orientierte sich an klinischen und elektroenzephalographischen Merkmalen und wurde seitdem mehrfach überarbeitet. Die aktuell gültige Version (Commission on Classification and Terminology of the international league against epilepsy, 1981) trifft in erster Linie eine Unterscheidung zwischen primär generalisierten und partialen (fokalen, lokalen, lokalisationsbezogenen) Anfällen. Dabei werden die partialen Anfälle weiter eingeteilt in komplex-partiale Anfälle, also solche mit Verlust oder Einschränkung des Bewußtseins und einfach-partiale, bei denen das Bewußtsein erhalten bleibt.

Diese Unterscheidung ist im Besonderen wertvoll für die Planung einer medikamentösen Therapie, da das Ansprechen auf verschiedene Medikamente in erster Linie von der Art der Anfälle und kaum von der genauen Lokalisation des Anfallsursprungs abhängig ist (Lüders et al., 1993). Da ein Patient an verschiedenen Anfallstypen leiden kann und im Verlauf einer Erkrankung verschiedene Anfallsformen ineinander übergehen können, ist in der klinischen Praxis eine Unterteilung von Epilepsien in epileptische Syndrome gebräuchlich. Dem trägt die revidierte Klassifikation der Epilepsien und epileptischen Syndrome der Internationalen Liga gegen Epilepsie Rechnung (Commission on classification and terminology of the international league against epilepsy (ILAE), 1989). Hier werden lokalisationsbezogene Epilepsien eingeteilt in idiopathische und symptomatische Formen. Die symptomatischen werden, von seltenen Ausnahmen abgesehen, entsprechend der Art der Anfälle, klinischer Merkmale sowie anatomischer Lokalisation und Ätiologie verschiedenen Syndromen zugeordnet, darunter Temporal- und Frontallappenepilepsien mit verschiedenen Unterformen, Parietal- und Okzipitallappenepilepsien. Als kryptogen werden Epilepsien bezeichnet, bei denen eine symptomatischer Ursprung vermutet werden kann, bisher aber nicht nachgewiesen wurde.

Entsprechend der klinischen Anfallssemiologie und dem ictalen und dem interiktalen EEG werden Anfallsformen häufig als Temporal-, Frontal-, Parietal- oder Okzipitallappenanfälle bezeichnet, auch wenn im Einzelfall die Lage des epileptischen Fokus nicht geklärt ist. Einige Autoren kritisieren daher die Einbeziehung von Lokalisationsbezeichnungen in die Benennung von klinisch definierten Anfallsformen, weil das eine Sicherheit in der Fokuslokalisierung impliziert, die häufig nicht gegeben ist (Lüders, 1993).

Da ohne die Möglichkeit eines ausgedehnten Video-EEG-Monitorings in vielen Fällen nicht entschieden werden kann, ob ein Anfall primär fokal oder primär generalisiert abläuft, die Einschätzung der Bewußtseinslage des Patienten in den verschiedenen Phasen eines Anfalls nicht selten Schwierigkeiten bereitet (Bancaud und Talairach, 1992 Nordli et al., 1997) und moderne bildgebende Verfahren in der Klassifikation der ILAE kaum Berücksichtigung finden, müssen bei strenger Anwendung der oben genannten Klassifikationen viele Epilepsien als nicht klassifizierbar eingestuft werden (Manford et al., 1992).

Im Epilepsiezentrum Bethel wird deshalb im Rahmen der prächirurgischen Epilepsiediagnostik seit Jahren eine ausschließlich an der Anfallssymptomatik orientierte Einteilung epileptischer Anfälle (Lüders et al., 1998) verwendet, die außer der jeweiligen Anfallsform auch lateralisierende und lokalisierende Hinweise des Anfallsgeschehens berücksichtigt. Die Begriffe „einfach“ und „komplex“ zur Beschreibung der Bewußtseinslage werden vermieden (Lüders et al., 1993). Die

EEG-Klassifikation der Anfälle, Hinweise auf die Ätiologie und Ergebnisse anderer Untersuchungsverfahren werden zunächst getrennt von der klinischen Anfallsklassifikation erfaßt und erst abschließend zu einer Epilepsie-Klassifikation zusammengefaßt.

Die in dieser Arbeit beschriebenen Patienten mit Frontallappenepilepsien wurden im Epilepsiezentrum Bethel durchgehend an Hand der zuletzt genannten Klassifikation eingestuft, die entsprechende Terminologie wird im Folgenden verwendet.

## **2.1.2 Frontallappenepilepsie**

Unter fokalen Epilepsien extratemporalen Ursprungs ist die Frontallappenepilepsie am häufigsten, sie macht 20-30% der partialen Epilepsien aus (Rasmussen et al., 1975; Manford et al., 1996). Allein für die USA wird die Prävalenz auf etwa 600000 geschätzt, davon ungefähr ein Drittel Patienten mit medikamentös nicht befriedigend therapierbaren Anfällen (Delgado-Escueta, 1992). Die relative Häufigkeit der Frontallappenepilepsie steht in Einklang mit der räumlichen Ausdehnung der Frontallappen, die beim Menschen etwa 40% des gesamten Hirnvolumens umfassen. Ihre anatomischen Grenzen bilden auf der äußeren Oberfläche des Großhirns der Sulcus centralis und die sylvische Fissur als Abgrenzung zum Parietal- beziehungsweise Temporallappen, auf der medialen Oberfläche der Sulcus callosomarginalis als Abgrenzung zum Gyrus cinguli. Der anteriore Anteil des Cingulum wird häufig dem Frontallappen zugerechnet (Olivier, 1995).

### **2.1.2.1 Anfallssemiologie von Frontallappenanfällen**

Epileptische Anfälle mit Ursprung im Frontallappen wurden zuerst durch Jackson (1931) und Penfield et al. (1951a,b und 1954) beschrieben. Frontallappenepilepsien sind gekennzeichnet durch häufige Anfälle von kurzer Dauer, mit abruptem Beginn und ebenso plötzlichen Ende ohne längere postiktale Verwirrtheit (Laskowitz et al., 1995) und Neigung zum Auftreten der Anfälle in Serien oder als Status (Williamson et al., 1985; Janz, 1964; Hajek und Wieser, 1988). Die Klinik der Anfälle zeigt häufig ein frühzeitiges Einsetzen sensotomotorischer Manifestationen, die in komplexer Abfolge auftreten können, wie fokale klonische oder tonische Bewegungen, Drehbewegungen des Kopfes und/oder der Augen oder motorische Automatismen, auch heftige Stürze oder Einschränkung des Bewußtseins (Veilleux et al., 1992; Laskowitz et al., 1995; Chauvel et al., 1995; Quesney et al., 1984; Williamson, 1995; Geier et al. 1977; Rasmussen 1983a; Hajek und Wieser, 1988; Harvey et al. 1993; Salanova et al., 1995b). Mögliche neurovegetative Symptome, wie zum Beispiel der periiktale Abgang von Urin, können als Hinweis auf Beteiligung frontomesialer Strukturen, insbesondere des cingulären Kortex angesehen werden (Talairach et al. 1973).

Unilaterale Klone sprechen für Einbeziehung des kontralateralen primär motorischen Kortex (Chauvel et al., 1992), wobei der „Jackson-Anfall“ mit umschriebenem Beginn in Form klonischer Zuckungen in einem Arm, einem Bein oder einer Gesichtshälfte und langsamer Ausbreitung über die beteiligte Extremität oder sogar die ganze Körperhälfte bei erhaltenem Bewußtsein (Jackson, 1931) als typisches Beispiel für Anfallsursprung in diesem Gebiet gilt (Manford et al., 1996). Fokal

klonische Symptomatik zu Beginn eines epileptischen Anfalls ist aber keinesfalls sicheres Zeichen eines Anfallsursprungs im Gyrus praecentralis, sondern kann auch bei diffusen Schädigungen oder weiter entfernt liegenden Läsionen beobachtet werden (Williamson, 1995).

Tonische Symptomatik findet sich ebenfalls bei Patienten mit Anfallsaktivität im primär motorischen Kortex, aber auch in präzentralen und prämotorischen oder weiter ausgedehnten Kortexarealen, häufig ohne klinische Möglichkeit der Lateralisation (Broglia et al. 1992; Chauvel et al., 1992). Eine abrupt einsetzende, bilaterale aber asymmetrische tonische Haltungsannahme, insbesondere der sogenannten „Fechterstellung“, Spracharrest und Vokalisationen bei erhaltenem Bewußtsein gelten als klassisches Zeichen für Anfallsaktivität in der kontralateralen supplementärmotorischen Area (SMA) (Penfield und Welch, 1951; Penfield et al. 1954; Morris et al., 1988; Bleasel und Morris; 1996, Chauvel et al., 1992) und können in diesem Gebiet auch durch elektrische kortikale Stimulation ausgelöst werden (Talairach und Bancaud, 1966; Lim et al., 1994). Eine bilaterale Symptomatik kann dabei durch unilaterale Anfallsaktivität in der supplementärmotorischen Area verursacht werden, was auch bei kortikaler elektrischer Stimulation nachzuvollziehen ist (Lim et al., 1994), andererseits aber auch Folge einer schnellen Ausbreitung zur Gegenseite sein (Tuxhorn et al., 1992). Als typisches Zeichen von Anfällen mit Ursprung in der SMA gilt weiterhin eine Beteiligung aller vier Extremitäten an der motorischen Anfallssymptomatik, ohne daß es zu einer Einschränkung des Bewußtseins kommt (Morris et al., 1988).

Hypermotorische Anfälle werden beschrieben als komplexe, bilaterale motorische Aktivität überwiegend der proximalen Anteile der unteren oder auch oberen Extremität oder des Rumpfes, koordiniert aber nicht zielgerichtet, mit heftigen strampelnden, schlagenden, schaukelnden oder schleudernden Bewegungen, teilweise kombiniert mit sexuellen Automatismen und Zeichen der Beteiligung des autonomen Nervensystems (Waterman et al., 1987; Laskowitz et al., 1995; Williamson 1995; Lüders et al., 1998). Für diese Anfallsform wurden Anfallsmuster im orbitofrontalen, mesiofrontalen und dorsolateralen Kortex aufgezeichnet (Ludwig et al. 1975a; Waterman et al., 1987; Munari und Bancaud, 1992). Ähnlich wie fokal tonische Anfälle sind auch hypermotorische Anfälle häufig ohne sichere klinische Lokalisation.

Versivanfälle sind ein häufiges klinisches Zeichen bei epileptischen Anfällen mit Ursprung im Frontal- oder Temporallappen, treten aber auch bei Anfällen parietalen oder okzipitalen Ursprungs auf (Ochs et al. 1984; Jayakar et al.1992). Vielfach werden sie als Lateralisationszeichen zur kontralateral zur Richtung der Drehbewegung liegenden Hemisphäre gedeutet (Jayakar et al. 1992; Salanova et al., 1995a).

Vokalisationen sind bei Frontallappenanfällen häufig zu beobachten, sie sind zumeist kurz, eventuell repetitiv und ähneln einem Schreien, Gurren oder Stöhnen (Geier et al., 1977, Bleasel und Morris, 1996). Auch Spracharrest ist, besonders in Verbindung mit tonischer Symptomatik, bei vielen Patienten zu beobachten (Bleasel und Morris, 1996; Williamson, 1995) und kann auch durch elektrische Stimulation im Bereich der SMA oder des Gyrus frontalis inferior als negative motorische Antwort ausgelöst werden (Lim et al., 1994; Fried et al., 1991).

### **2.1.2.2 Neurologische Fokalsymptome bei Patienten mit Frontallappenepilepsie**

Bei Patienten mit Frontallappenepilepsie ist die klinisch-neurologische Untersuchung in vielen Fällen ohne besonderen Befund. Finden sich Auffälligkeiten, so sind dies zum Beispiel motorische Störungen, Pyramidenbahnzeichen, motorischer Neglect oder eine motorische Aphasie (Broglia et al., 1992). Neuropsychologische Defizite bei Patienten mit Frontallappenepilepsie zeigen häufig relativ uncharakteristische Verteilungsmuster und sind in ihrer Art und Ausprägung wahrscheinlich nicht nur von Lokalisation und Ausmaß einer kortikalen Funktionsstörung abhängig, sondern auch wesentlich davon, in welchem Lebensalter diese Störung einsetzte (Upton und Thompson, 1997). Bei frühzeitig aufgetretenen Läsionen kann es, ohne daß wesentliche neuropsychologische Defizite oder neurologische Auffälligkeiten zu beobachten wären, zur Verlagerung von Funktionen in angrenzende Hirnareale oder in Areale der kontralateralen Hemisphäre kommen (Rasmussen und Milner, 1977; Hedström et al., 1996; Duncan et al., 1997). Reorganisationsprozesse wurden aber auch nach Läsionen im höheren Lebensalter nachgewiesen (Chollet et al., 1991; Seitz et al., 1991).

### **2.1.2.3 EEG-Befunde bei Patienten mit Frontallappenepilepsien**

Das ictale oder interiktale Oberflächen-EEG ist nicht selten unauffällig (Salanova et al., 1993) oder zeigt regionale Muster (Swartz et al., 1991), langsame Wellen ohne klare Lokalisation oder bilateral epilepsietypische Potentiale (Quesney und Gloor, 1985; Laskowitz et al., 1995; Quesney et al., 1984; Veilleux et al., 1992). Die EEG-Diagnostik wird außerdem dadurch erschwert, daß zum Beispiel der orbitofrontale und frontomesiale Kortex einer Ableitung durch Oberflächenelektroden kaum zugänglich sind, weil sie einerseits relativ weit von der Oberfläche entfernt und andererseits fast senkrecht zu ihr liegen (Quesney et al., 1992). Außerdem ist das ictale EEG häufig durch Muskel- und Bewegungsartefakte überlagert. Schließlich kann durch die vielfachen Verbindungen zu anderen Hirnarealen Anfallsaktivität sich schnell und ausgedehnt ausbreiten (Bancaud und Talairach, 1992; Quesney et al., 1992; da Silva et al., 1997), so daß die ersten zur Registrierung kommenden Potentiale nicht selten bereits fortgeleitet sind (Veilleux et al., 1992; Harvey et al., 1993; Engel et al., 1995; Williamson 1995). Durch die schnelle Fortleitung sind auch frühe ictale klinische Symptome teilweise von eingeschränkter lokalisatorischer Wertigkeit und zum Teil irreführend (Broglia et al. 1992; Manford et al., 1996), denn die Symptomatik kann von Beginn an generalisiert oder zumindest bilateral sein und Anfälle, die in klinisch „stummen“ Kortexarealen generiert werden, zeigen erst dann Symptome, wenn andere frontale oder extrafrontale Areale erreicht wurden. Der Zusammenhang von EEG-Befund, Anfallssemiologie und ursächlicher Hirnläsion ist in Abbildung 1 veranschaulicht.

Umgekehrt können Anfälle extrafrontalen Ursprungs klinisch wie typische Frontallappenanfälle erscheinen, weil auch die Ausbreitung von Anfallsaktivität von temporal, parietal oder okzipital nach frontal zum Teil überaus schnell erfolgt. So zeigen zum Beispiel Patienten mit Anfallsursprung im Parietallappen häufig asymmetrisch tonische Anfälle, die im Oberflächen-EEG schlecht oder gar nicht lokalisierbar sind (Williamson et al., 1992a) und für 57% dieser Patienten



sind unilaterale Kloni erstes oder zumindest sehr frühes Anfallssymptom (Salanova et al., 1995a). Für Anfälle okzipitalen Ursprungs ist in 12-49 % eine fokal-motorische Anfallssymptomatik beschrieben (Williamson et al., 1992b; Ludwig und Ajmone Marsan, 1975b), wobei diese Patienten allerdings noch häufiger als Patienten mit Frontallappenepilepsie intra- und interindividuell unterschiedliche, zum Teil komplexe und sehr variable Anfallsabläufe zeigen (Salanova et al., 1992).

So verschiedenartig Frontallappenanfälle klinisch erscheinen können, laufen sie, im Gegensatz zum Beispiel zu psychomotorischen Anfällen, beim einzelnen Patienten meist sehr stereotyp ab. Dabei leidet der einzelne Patient aber häufig unter mehreren verschiedenen, für ihn jedoch typischen Anfallsformen (Olivier, 1995, Williamson, 1995 ).

### **2.1.3 Begriffsdefinitionen zur Lokalisationsdiagnostik**

Bei der Beschäftigung mit der Lokalisationsdiagnostik fokaler Epilepsien ist es hilfreich, sich an einer Terminologie zu orientieren, wie sie von Lüders und Awad 1991 beschrieben wurde und auch von anderen Autoren (Engel et al., 1995) verwendet wird .

Da diese Terminologie im weiteren Verlauf der Arbeit angewandt wird, werden im Folgenden einige wichtige Begriffe näher erläutert:

**Epileptogene Zone:** Kortexareal, das epileptische Anfälle generieren kann. Definitionsgemäß ist die vollständige Entfernung oder Diskonnektion dieser Zone notwendig und hinreichend um Anfallsfreiheit zu erzielen. Bei diesem Begriff handelt es sich um ein theoretisches Konzept, es gibt keine Untersuchungsmethode, die prä-, intra- oder postoperativ eine sichere Abgrenzung der epileptogenen Zone erbringen könnte.

**Epileptogene Läsion:** Strukturelle Läsion, die mit dem Anfallsleiden in kausalem Zusammenhang steht. Die epileptogene Zone liegt häufig innerhalb oder in unmittelbarer Nachbarschaft der Läsion. Die Darstellung erfolgt durch strukturdarstellende Bildgebungsverfahren oder im Rahmen eines epilepsiechirurgischen Eingriffs durch den Nachweis pathologisch veränderten Gewebes im Operationsgebiet.

**Iktal symptomatogene Zone:** Kortexareal, in dem die initialen Anfallssymptome generiert werden. Dieses Areal steht häufig in enger räumlicher Beziehung zur epileptogenen Zone oder aber weist auf Anfallsausbreitung hin, die in diesem frühen Stadium häufig über typische „Wege“ verläuft . Dagegen haben Symptome, die im späteren Verlauf der Anfälle auftreten, auf Grund der häufig ausgedehnteren Ausbreitung der epileptischen Aktivität im Kortex nur noch lateralisierte Bedeutung.

**Zone des Funktionsdefizits:** Kortexareal mit interiktaler Funktionsstörung, das durch Auffälligkeiten in der neurologischen Untersuchung, neuropsychologische Tests, funktionelle Bildgebung oder unspezifische EEG-Veränderungen erkannt werden kann.

**Irritative Zone:** Kortexareal, von dem interiktal epileptiforme EEG-Veränderungen abgeleitet werden können, in der Regel handelt es sich um ein ausgedehntes Gebiet.

Als Schrittmacherzone wird der Bereich des Kortex bezeichnet, von dem die iktalen epileptiformen Entladungen ausgehen. Hier handelt es sich in der Regel um ein sehr kleines, umschriebenes Areal, das zumeist innerhalb der irritativen Zone liegt.

Die folgende Abbildung (aus Lüders und Awad, 1991) zeigt eine mögliche Variante der Lagebeziehung der verschiedenen Zonen zueinander bei einem Patienten mit Frontallappenepilepsie.

**Abbildung 1:**

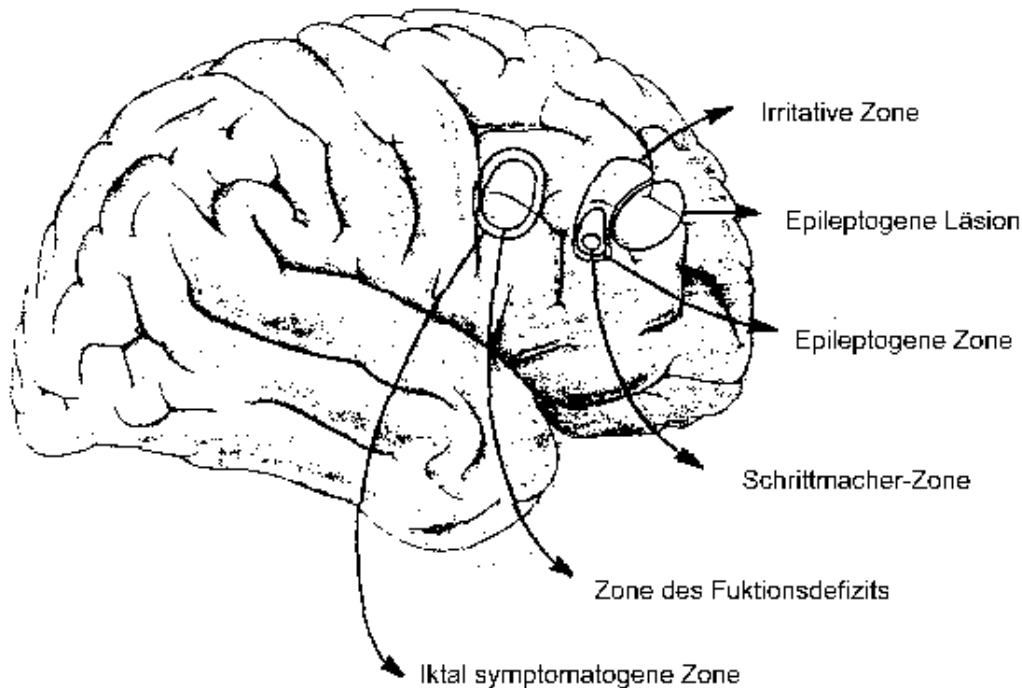


Abb.1: Patient mit fokal motorischen Anfällen der linken Hand (iktal symptomatogene Zone) und postiktaler Lähmung der linken Hand (Zone des Funktionsdefizits) nach einer Anfallsreihe. Der Patient hat außerdem ein kavernoöses Angiom (epileptogene Läsion) im Bereich des rechten Frontalpols. Direkt hinter dieser Läsion zeigen sich interiktal epileptiforme EEG-Veränderungen (irritative Zone) und die Anfallsmuster starten von der innerhalb der irritativen Zone gelegenen Schrittmacher-Zone (Aus Lüders und Awad, 1991).

## 2.2 Epilepsiechirurgie: kurzer Überblick

Etwa 30-50% der Patienten mit fokalen Epilepsien erweisen sich im Langzeitverlauf als medikamentös therapierefraktär (Baumgartner et al., 1998). Wenn trotz optimaler antiepileptischer Therapie keine befriedigende Anfallskontrolle zu erreichen ist und gleichzeitig Hinweise auf das Vorliegen eines fokalen Anfallsursprungs vorliegen, bietet die chirurgische Resektion des wahrscheinlich epileptogenen Kortex eventuell dennoch Aussicht auf eine kurative Therapie (Andermann 1987). Es wird angenommen, daß etwa 25% der Patienten mit komplex partialen Anfällen als Kandidaten für einen epilepsiechirurgischen Eingriff in Frage kommen (National Institutes of Health, 1990). Das Ziel der Epilepsiechirurgie ist es, die medizinische, soziale und gegebenenfalls auch berufliche Situation des Patienten durch postoperative Anfallsfreiheit oder zumindest deutliche Reduktion der Anfallshäufigkeit deutlich zum Positiven zu beeinflussen (Lüders und Awad, 1991). Zunächst wird im Rahmen der prächirurgischen Diagnostik überprüft, ob ein Nachweis der Pharmakoresistenz des Anfallsleidens erfolgte. Falls dies noch nicht der Fall ist, wird eine entsprechende Testung eingeleitet (Hermanns et al., 1996). Durch geeignete prächirurgische Untersuchungsverfahren sollte im Folgenden aber nicht nur sichergestellt werden,

daß der Patient gute Aussichten hat, durch eine Operation eine deutliche Besserung seiner Anfallssituation zu erreichen. Auch die Wahrscheinlichkeit und das zu erwartende Ausmaß operationsbedingter neurologischer Defizite sowie unabhängig von der Epilepsie bestehende Operationsrisiken sollten gründlich abgeklärt werden.

Die ersten „modernen“ epilepsiechirurgischen Operationen wurde durch Sir Victor Horsley im Mai 1886 am Queen Square in London ausgeführt (Taylor, 1987). Otfried Foerster verfeinerte durch zahlreiche unter Lokalanästhesie durchgeführte kortikale Stimulationen das Konzept der Organisation kortikaler motorischer Areale (Foerster, 1936). Auf der Grundlage dieser Kenntnisse unternahm Wilder Penfield und er an 12 Patienten mit posttraumatischen Epilepsien kortikale Resektionen, nachdem zunächst durch Pneumenzephalographie deutliche Läsionen nachgewiesen wurden (Foerster und Penfield, 1930). Um die gerade bei Frontallappenepilepsien häufig schnelle bihemisphärische Ausbreitung zu unterbinden, führte Wagnen 1940 die ersten Callosotomien durch.

Die anteriore Temporallappenresektion wurde frühzeitig mit guten Erfolgen praktiziert (Penfield und Flanigin, 1950), wobei sie zunächst nur bei Patienten mit präoperativ konstantem Nachweis eines einseitigen epileptogenen Fokus im Bereich des anterioren Temporallappens und intraoperativ makroskopisch sichtbarer Läsion in dieser Region angewandt wurde. Jasper führte die ersten Elektrokortikographien vor Resektion durch (Jasper, 1938), Bailey und Gibbs waren die ersten, die kortikale Resektionen auf Grundlage epileptiformer EEG-Veränderungen auch ohne makroskopisch sichtbare Läsionen unternahm (Bailey und Gibbs, 1951). Die Zahl operativer Eingriffe stieg damit stark an. Durch die von Falconer entwickelte Technik der en-bloc-Resektion wurde eine histologische Aufarbeitung des resezierten Gewebes möglich, was weitere Einblicke in Ätiologie und Pathogenese der Temporallappenepilepsie erlaubte (Falconer, 1964).

Durch Einführung der bildgebenden Verfahren und eine weitgehende Standardisierung von prächirurgischer Diagnostik und Operationsmethoden ließ sich die Indikationsstellung vereinfachen, was zu einer weiteren Steigerung der Operationshäufigkeit führte (Engel et al., 1990). Auch heute noch ist die anteriore Resektion des Temporallappens der häufigste epilepsiechirurgische Eingriff (Engel et al., 1987).

Nicht nur die Auswahl geeigneter Operationskandidaten, auch die postoperative Abschätzung des Erfolges eines epilepsiechirurgischen Eingriffs ist komplex und schwierig (Hajek und Wieser, 1988; Engel, 1987). Die Ergebnisse verschiedener Studien sind unter anderem wegen sehr unterschiedlicher Kriterien der Patientenauswahl kaum vergleichbar (Cahan et al., 1984). Die Operationsergebnisse werden heute zumeist anhand der von Engel vorgeschlagenen Klassifikation (Engel, 1987) eingestuft.

Betrachtet man die Operationserfolge in Abhängigkeit von der Art des Eingriffs, so wird für anteriore Temporallappenresektionen eine postoperative Anfallsfreiheit in 26-80%, eine Besserung der Anfallssituation in etwa 30% und keine wesentliche Besserung in 6-29% berichtet (Rasmussen, 1983b; Engel, 1991; Cascino et al., 1992). Demgegenüber sind extratemporale Resektionen weniger vielversprechend. Hier liegt die Rate der postoperativ anfallsfreien Patienten bei 0-73%, ebenfalls etwa 30% erfahren durch die Operation eine Besserung der Anfallssituation und für 17-89% kann keine wesentliche Besserung erreicht werden (Cahan et al., 1984; King et al., 1986; Engel et al., 1987; Hajek und Wieser, 1988; Salanova et al., 1992, Salanova et al., 1995). Die

größte Patientenserie, die allein 257 Patienten mit Frontallappenepilepsie nicht tumorösen Ursprungs umfaßt, wurde dabei am Montreal Neurologic Institute and Hospital in Kanada operiert und nachuntersucht (Rasmussen, 1975 und 1991; Salanova, 1994).

Verglichen damit weisen einige neuere Studien allerdings sehr gute Operationsergebnisse für Patienten mit Frontallappenepilepsie auf (Laskowitz et al., 1995; Zentner et al., 1996; Swartz et al., 1998).

Allgemein wird das Vorliegen und die möglichst vollständige Entfernung einer strukturellen Läsion als positiver Prädiktor für eine gute postoperative Anfallskontrolle betrachtet (Awad et al., 1991; Andermann, 1987; Salanova et al., 1992), selbst wenn diese Läsion nicht mit dem Ort maximaler elektroenzephalographischer Auffälligkeiten übereinstimmt (Clarke et al. 1996). Entsprechend Wyllie et al. (1987) ist ein wesentlicher prognostischer Faktor bezüglich postoperativer Anfallsfreiheit die Frage, ob alle kortikalen Areale, die in einem ausgedehntem präoperativem Monitoring mit Oberflächen- und eventuell auch subduralen EEG-Ableitungen epileptiforme Entladungen zeigten, reseziert wurden. Bei eventuell in der Bildgebung nachweisbaren Läsionen habe eine in diesem Sinne vollständige Resektion auch dann eine gute Prognose, wenn Teile der Läsion, über denen keine epilepsietypischen Potentiale auftraten, belassen wurden.

Je nach Lage und Ausdehnung eines epileptogenen Fokus im Bereich des Frontallappens werden epilepsiechirurgische Eingriffe heute als vollständige oder subtotale frontale Lobektomie, als frontopolare oder paramediane (mediodorsale) Resektion oder als Cortikektomie durchgeführt (Olivier, 1995). Relativ neu ist die Technik der multiplen subpialen Transsektionen, die 1989 von Morrel et al. erstmals beschrieben wurde. Sie folgt der Vorstellung, das die Synchronisation der kortikalen neuronalen Aktivität überwiegend durch Ausbreitung epileptogener Entladungen entlang horizontal im Kortex verlaufender Nervenfasern erfolgt, während die wesentlichen Funktionen kortikaler Areale entlang vertikaler Faserverbindungen vermittelt werden. Entsprechend läßt sich durch Durchtrennung der horizontalen Fasern die Ausbreitung epileptischer Hirnaktivität unterbinden, ohne daß größere Funktionseinbußen auftreten. Der Wirkmechanismus dieser Operationstechnik wurde histologisch und elektrophysiologisch am Tiermodell bestätigt (Sugiyama et al., 1995). Sie wird zumeist angewendet, wenn sich epileptogenes Kortexgewebe in funktionell bedeutsame Areale ausdehnt und wird häufig mit kortikalen Resektionen kombiniert (Hufnagel et al., 1997).

Auch Callosotomien werden weiterhin durchgeführt, besonders bei Patienten mit multifokalen oder aus anderen Gründen nicht kurativ zu operierenden Epilepsien, bei denen es durch schnelle bihemisphärische Ausbreitung der Anfallsaktivität immer wieder zu schweren Sturzanfällen kommt (Olivier, 1995; Sorenson et al., 1997).

### **2.3 Prächirurgische Epilepsiediagnostik**

Es ist Aufgabe der Abteilung für prächirurgischen Diagnostik, festzulegen, welche Untersuchungen und Tests zur Diagnostik und Operationsplanung notwendig oder sinnvoll sind und den Einsatz dieser Verfahren zu koordinieren. Das macht erforderlich, daß ein Team aus Epileptologen, Neurochirurgen, Neuropsychologen, Sozialarbeitern und anderen eng zusammenarbeitet (Andermann, 1987; Swartz et al., 1990). Dabei sollen allgemein akzeptierte Standards die Qualität

der Patientenversorgung sichern und die Ergebnisse verschiedener Zentren vergleichbarer machen (National Institutes of Health Consensus Conference, 1990).

Ist die Indikation zu einem epilepsiechirurgischen Eingriff gestellt, sollte die Entscheidung zur Operation nicht unnötig verzögert werden. So besteht zum Beispiel die Gefahr einer Ausweitung der Erkrankung im Sinne einer sekundärer Epileptogenese (Morrell, 1985). Zudem ist aus nicht ganz klaren Gründen die Mortalität unter Epilepsiepatienten drei bis vier mal so groß wie in der Gesamtbevölkerung, bei Patienten im Alter von 15-34 Jahren sogar 12 bis 17 mal so groß wie in einer altersentsprechenden Kontrollgruppe (Nilsson et al., 1997). Besonders gefährdet sind Patienten, die bei Einsetzen der Epilepsie sehr jung oder aber älter als 20 Jahre waren, sowie Patienten mit symptomatischer Epilepsie (Hauser et al., 1975).

Neben einer gegenüber der Normalbevölkerung erhöhten Zahl von Todesfällen durch Unfälle, Malignome und andere Ursachen treten mit einer Häufigkeit von 1:200 / Jahr plötzliche Todesfälle aus bisher unbekannter Ursache auf. Dieses Phänomen wird als sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) bezeichnet und macht unter den Todesursachen von Epilepsiepatienten etwa 10% aus (Earnest et al., 1992; Nashef et al., 1995).

Nicht zu vernachlässigen, besonders bei Kindern, ist auch die physische und psychische Beeinträchtigung durch Medikation, Anfälle und subklinische epileptische Aktivität, die in ihrer Gesamtheit zu einer deutlichen Entwicklungsverzögerung und kognitiven Einbußen führen kann (Wyllie et al., 1996; Thompson und Trimble, 1982; Andermann, 1987).

### **2.3.1 Untersuchungsverfahren zur prächirurgischen Diagnostik**

Neben der Anamneseerhebung, der klinischen Untersuchung und dem ambulanten Oberflächen-EEG gehören heute das Video-Monitoring und verschiedene Verfahren der Langzeit-EEG-Ableitung sowie nicht invasive strukturelle oder auch funktionsdarstellende neuroradiologische oder nuklearmedizinische Verfahren zum Untersuchungsprogramm bei Planung eines epilepsiechirurgischen Eingriffs (Andermann, 1987; National Institutes of Health Consensus Conference, 1990; Swartz et al., 1990; Broglin et al., 1992). Weiterhin wird eine ausgedehnte neuropsychologische Testung der Patienten eingesetzt (Swartz et al., 1990; Broglin et al., 1992), darunter häufig auch ein Amobarbital-Test (Wada-Test) zur Ermittlung der Lateralisation von Sprache und Kurzzeitgedächtnis (Wada und Rasmussen, 1960; Rasmussen und Milner, 1977; Hajek et al., 1998). Besonders bei Epilepsien nicht mesiotemporalen Ursprungs kommen zur endgültigen Festlegung der Resektionsgrenzen häufig zusätzlich noch invasive Methoden der EEG-Ableitung zur Anwendung.

#### **2.3.1.1 Anamnese und klinisch-neurologische Untersuchung**

Die Anfalls- und Medikamentenanamnese des Patienten und die Ergebnisse der klinischen Untersuchung können wichtige Hinweise darauf liefern, ob es sich bei dem Patienten um einen möglichen Kandidaten für einen epilepsiechirurgischen Eingriff handelt.

Auffälligkeiten in der neurologischen Untersuchung im Sinne fokal neurologischer Defizite können direkt durch eine Läsion verursacht oder Anzeichen für eine Zone des Funktionsdefizits sein (Lüders und Awad, 1991, Abbildung 1). Sie können wichtige Hinweise auf Lateralisation und / oder

Lokalisation einer Epilepsie erbringen. Eine ausgedehnte neuropsychologische Testung kann helfen, Funktionsstörungen zum Beispiel in frontalen, temporalen oder parietalen Arealen aufzudecken, die der eigentlichen neurologischen Untersuchung häufig kaum zu erkennen sind. Epilepsiepatienten, die sich in medikamentöser antiepileptischer Therapie befinden, werden im Rahmen der neurologischen Untersuchung immer auch nach Zeichen von Nebenwirkungen der eingenommenen Antiepileptika und Anzeichen einer Intoxikation untersucht.

### **2.3.1.2 EEG: Grundlagen**

Die Möglichkeit, menschliche Hirnstromkurven von der Schädeloberfläche abzuleiten, wurde 1929 durch den Jenaer Psychiater Hans Berger beschrieben und schnell weiterentwickelt (Berger, 1929; Adrian und Matthews, 1934). Bereits 1935 wurden bei Epilepsiepatienten iktale und interiktale EEG-Veränderungen in Form von spikes und spike-waves aufgezeichnet (Gibbs et al., 1935), 1938 führte Jasper vor Durchführung epilepsiechirurgischer kortikaler Resektionen die ersten EEG-Ableitungen direkt von der menschlichen Hirnrinde aus.

Da ein interiktal abgeleitetes EEG auch bei Patienten mit gesicherter Epilepsie häufig unauffällig bleibt, wurden verschiedene Provokationsmethoden entwickelt, um die Sensitivität der Methode zu erhöhen. So haben zum Beispiel EEG-Ableitungen im Schlaf, aber auch nach Schlafentzug, nach Hyperventilation oder Photostimulation eine deutlich größere Wahrscheinlichkeit, epilepsietypische Potentiale nachzuweisen, als ein Wach-EEG ohne Provokation (Gibbs und Gibbs, 1947). Zur Lokalisation und Lateralisation epileptogener Foki wird dem iktalen EEG häufig eine größere Bedeutung zugemessen als dem interiktalen (Swartz et al., 1991). Allerdings ist auch im iktalen EEG bei 25% der Patienten kein sicherer Fokus erkennbar und nicht selten zeigen Patienten klinische Anfallssymptome, bevor das Oberflächen-EEG erste epilepsietypische Veränderungen erkennen lässt (Cahan et al., 1984). Im Rahmen der prächirurgischen Epilepsiediagnostik wird heute in vielen Zentren routinemäßig ein meist mehrtägiges EEG-Video-Monitoring durchgeführt, das zum Ziel hat, mehrere habituelle Anfälle und längere interiktale Phasen im Schlaf- und auch im Wachzustand zu erfassen.

### **2.3.1.3 EEG-Video-Monitoring**

Das Video-EEG-Monitoring ermöglicht die Dokumentation, Charakterisierung und Quantifizierung iktaler Ereignisse, eine Abgrenzung gegen nicht epileptische Anfallsformen (Lagerlund et al., 1996; Baumgartner et al., 1998) und, durch die feste zeitliche Zuordnung von Video- und EEG-Aufzeichnungen, die Korrelation zwischen klinischer Anfallssymptomatik und EEG (Lagerlund et al., 1996).

Heute gehört die parallele Aufzeichnung von EEG und Anfallssymptomen zum Standard in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik (Engel, 1987). Langzeit-EEG-Ableitungen bieten eine verlässliche Methode zur Lokalisation epileptogener Hirnregionen, wobei die Registrierung und Auswertung interiktaler epileptischer Aktivität zunächst automatisiert erfolgt. Alle vom automatischen Auswertungssystem akzeptierten Ereignisse werden aufgezeichnet und dann durch einen Untersucher visuell korrigiert (Awad et al., 1991; Gotman et al., 1978). Aus der Gesamtheit der interiktalen EEG-Aufzeichnungen kann dann auf das Ausmaß und die Lokalisation eventuell

vorhandener interiktaler EEG-Veränderungen qualitativ und quantitativ geschlossen werden (Gotman und Gloor, 1976; Gotman et al., 1978; Spatt et al., 1997). Für iktale wie interiktale epilepsietypische Potentiale werden die Elektroden identifiziert, an denen die Entladungen das Maximum erreichen, die Potentiale an den restlichen Elektroden werden häufig in Form von Isopotentiallinien dargestellt (Wyllie et al., 1987).

Beim Video-EEG-Monitoring wird gleichzeitig mit der EEG-Registrierung auch das Verhalten des Patienten mittels einer Kamera aufgezeichnet. Um noch retrospektiv eine genaue zeitliche Zuordnung von klinischen Merkmalen zu EEG-Veränderungen erbringen zu können, werden entweder Aufnahmen des Patienten und des EEG analog auf einem Bild erfaßt, oder die Aufnahmen erfolgen getrennt, eventuell mit digitaler EEG-Registrierung, aber jeweils mit Möglichkeit der zeitlichen Zuordnung (Lagerlund et al., 1996). Erste Versuche solcher Aufzeichnungen gab es Ende der 30er Jahre durch Schwab im Massachusetts General Hospital.

Die Analyse der Verteilung und relativen Häufigkeit interiktaler epilepsietypischer Potentiale oder unspezifischer Veränderungen sowie die Analyse aufgezeichneter spontaner Anfälle kann wichtige Hinweise auf Lokalisation und Lateralisation des Fokus liefern (Quesney und Gloor, 1985). Durch Langzeit-EEG-Ableitungen kann bei Patienten mit Temporallappenepilepsie häufiger als bei Frontallappenepilepsien ein fokaler Anfallsursprung aufgezeichnet werden, bei Frontallappenepilepsien imponiert das Anfallsmuster häufiger von Beginn an als ausgedehnt. Interiktale EEG-Aufzeichnungen ergeben in beiden Gruppen in etwa 40-50% fokale Befunde, sind in ihrer Aussagekraft aber geringer einzuschätzen (Swartz et al., 1991). Die Gesamtdauer des Video-EEG-Monitorings richtet sich in erster Linie nach der aktuellen Anfallshäufigkeit des Patienten und der Eindeutigkeit oder Widersprüchlichkeit der erhobenen Befunde, wird aber in der Praxis häufig durch die begrenzte Bettenzahl und langfristige Terminplanung des jeweiligen Epilepsiezentrums oder durch die mangelnde Compliance des Patienten bei der nicht unerheblichen psychischen Belastung durch die Monitoring-Situation eingeschränkt. In diesen Fällen werden zur Anfallsprovokation teilweise Methoden wie Schlaf- oder Medikamentenentzug eingesetzt. Medikamentenentzug erhöht allerdings die Gefahr des Auftretens von generalisierten tonisch-klonischen oder sonstigen für den Patienten atypischen Anfällen (Engel et al., 1983a; Lagerlund et al., 1996).

Oberflächenelektroden haben in der Erfassung epileptiformer Entladungen bei ausgezeichneter Spezifität eine relativ geringe Sensitivität. So werden epilepsietypische Potentiale durch Synchronisation von Kortexarealen üblicherweise erst dann erfaßt, wenn die Ausdehnung dieser Areale mindestens 6 cm<sup>2</sup> beträgt. Eine exakte Abgrenzung potentiell epileptogenen Gewebes ist durch Oberflächenelektroden nicht möglich, dafür ist die Methode aber gut geeignet, einen Überblick über Vorhandensein, ungefähre Lage und Ausdehnung irritativer oder epileptogener Zonen zu erhalten (Lüders und Awad, 1991, Abbildung 1).

Potentiale, die zum Beispiel in der Tiefe der Mittellinienstrukturen entstehen, können durch Oberflächenelektroden häufig nicht erfaßt werden, so daß nicht-invasive Ableitungen nicht selten zu Normalbefunden führen. Andererseits können kleine epileptogene Läsionen im Oberflächen-EEG als ausgedehnte regionale Befunde imponieren (Quesney et al., 1992).

Als semiinvasive Ableitungsmethoden gelten solche, bei denen die Dura nicht eröffnet wird, während invasive Ableitungen mit einer Eröffnung der Dura zur Platzierung der Elektroden verbunden sind.

Voraussetzung zur sinnvollen Anwendung invasiver EEG-Ableitungen ist eine vorausgehende umfassende Evaluation des Patienten durch nicht invasive elektrophysiologische Techniken und ausführliche struktur- und funktionsdarstellende Bildgebung mit daraus resultierender, möglichst genauer Eingrenzung potentiell epileptogener Hirnareale.

Invasive Ableitungsmethoden haben eine deutlich höhere Sensitivität für die Ermittlung irritativer Zonen als Oberflächen Elektroden (Salanova et al., 1993), allerdings bei verminderter Spezifität. Sie sind nicht geeignet, einen Überblick über Lage oder Ausdehnung potentiell epileptogener Areale zu erhalten. Die EEG-Ableitung ergibt deutlich größere Areale interiktaler epileptiformer Entladungen (Lüders und Awad, 1991). Insbesondere subdurale Plattenelektroden können eine Schrittmacherzone nachweisen, wenn sie über dem entsprechenden Kortextbereich platziert sind (Abbildung 1). Da es aber nicht möglich ist, die gesamte Kortexoberfläche mit subduralen Elektroden abzudecken, besteht bei falscher Platzierung der Elektroden die Gefahr, fortgeleitete Potentiale als Fokus zu mißdeuten. Ein weiteres Problem ist die geringere Erfahrung in der Analyse invasiver Ableitungen. Besonders die Abgrenzung gegenüber physiologischen EEG-Veränderungen kann Schwierigkeiten bereiten, zumal invasive Ableitungsmethoden in der Regel nur bei Patienten mit bekannter Epilepsie durchgeführt werden und auch bei diesen fast ausschließlich in potentiell epileptogenen Kortextarealen (Lüders und Awad, 1991, Abbildung 1).

Die Möglichkeiten zur Abgrenzung von Hirngewebe mit epileptischer Aktivität sind prinzipiell sehr gut, werden bei subduralen Plattenelektroden aber dadurch eingeschränkt, daß nur ein geringer Teil des Kortex auf diese Weise abgedeckt werden kann. Andere Methoden, wie zum Beispiel PEG-Elektroden, bieten eine großflächigere Abdeckung des Kortex, allerdings bei limitierter Anzahl und Dichte der Elektroden.

PEG-Elektroden werden bei Patienten mit extratemporalen Epilepsien nicht selten zusammen mit Foramen-ovale-Elektroden als Zwischenstufe zwischen Oberflächen- und subduraler EEG-Ableitung benutzt, um eine korrekte Platzierung subduraler Elektroden zu gewährleisten (Holthausen et al., 1994).

Subdurale Plattenelektroden wurden zuerst unter anderem durch Penfield und Jasper (1954) verwendet, um iktale und interiktale EEG-Ableitungen zu gewinnen und außerdem Patienten mittels kortikaler Stimulation ausführlicher und in größerer Ruhe testen zu können, als es im Operationssaal möglich ist (Lesser et al., 1987). Sie ermöglichen neben der kontinuierlichen Ableitung des EEG auch die Ableitung von evozierten Potentialen (SSEP, VEP) und können zur elektrischen Stimulation des Kortex am wachen Patienten genutzt werden. Auf diese Weise ist nicht nur eine Analyse der Verteilung iktaler und interiktaler epilepsietypischer Potentiale, sondern auch ein Mapping funktioneller Regionen möglich (Lüders et al. 1987 u. 1988, Salanova et al., 1993, Penfield und Jasper 1954). Die Ergebnisse der extraoperativen EEG-Ableitung und der kortikalen Stimulation und die daraus ermittelte wahrscheinliche Lage epileptogener sowie funktioneller Areale werden auf Plänen dargestellt, die jede einzelne Elektrode getrennt zeigen, so daß der Chirurg die Resektionsgrenzen an den auf dem Kortex liegenden Elektroden orientieren kann (Lesser et al., 1987).



#### **2.3.1.4 Bildgebende Verfahren**

Seit Hounsfield 1973 ein in der Radiologie neues System zur Darstellung von axialen Schnittbildern mit Hilfe einer um das zu untersuchende Objekt rotierenden Röntgenröhre, das Prinzip der Computertomographie, beschrieb, haben computergestützte Schnittbildverfahren in der medizinischen Diagnostik und ebenso in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik besondere Bedeutung erlangt. Dabei stehen die Computertomographie und Magnetresonanztomographie als primär strukturdarstellende Verfahren den nuklearmedizinischen Verfahren gegenüber. Im weiteren Text wird hier nur auf Magnet-Resonanz-Tomographie und Positronen-Emissions-Tomographie näher eingegangen, weil nur diese Untersuchungen bei allen Patienten der Studie durchgeführt wurden und miteinander verglichen werden sollen.

#### **2.3.1.5 Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT)**

Die Magnet-Resonanz-Tomographie ist, wie die Computertomographie, ein in erster Linie strukturabbildendes Verfahren. Unter Einsatz spezieller Methoden kann sie aber auch zur Funktionsdarstellung genutzt werden.

Zur Signalgewinnung werden keine ionisierenden Strahlen eingesetzt, sondern es wird die Tatsache genutzt, daß Kernteilchen, also Protonen oder Neutronen, eine Rotationsbewegung ausführen. Diese kann positiv oder negativ sein. Da bewegte elektrische Ladungen ein Magnetfeld verursachen, besitzt jedes Kernteilchen ein magnetisches Moment, als Spin bezeichnet. Bei Atomkernen mit gerader Zahl von Kernteilchen neutralisiert sich dieser Effekt nach außen hin, während bei Kernen mit ungerader Teilchenzahl das magnetische Moment nach außen wirksam wird, so daß der Atomkern als magnetischer Dipol begriffen werden kann. Im Normalzustand folgt die Anordnung der Rotationsachsen dieser Dipole dem Prinzip der maximalen Entropie, sie nehmen eine zufällige und ungeordnete Orientierung im Raum ein. Werden sie einem umgebenden statischen Magnetfeld ausgesetzt, ordnen sie sich den Induktionslinien entsprechend an. Eine senkrecht dazu wirkende Radiofrequenz, einem weiteren Magnetfeld entsprechend, das um das statische Feld rotiert, führt zur Auslenkung aus dieser Anordnung, wobei die Dipole Energie aufnehmen. In einem statischen Magnetfeld gegebener Stärke sprechen die verschiedenen Elemente, die einen Kernspin besitzen, jeweils auf für sie typische Radiofrequenzen, die sogenannten Resonanzfrequenzen an. Nach Ausschalten des zusätzlichen Magnetfeldes kehren sie in den vorausgehenden Zustand zurück, die zuvor aufgenommene Energie wird in Form einer Radiofrequenz abgestrahlt, die ihrerseits von der Stärke des statischen Magnetfeldes während der Emission abhängt. Durch Variationen zum Beispiel von Stärke, Dauer oder Zeitpunkt des Einwirkens der verschiedenen Magnetfelder können unterschiedliche Eigenschaften des dargestellten Stoffes oder Gewebes erfaßt werden (Pykett et al., 1982).

Das Prinzip der Magnetresonanztomographie wurde zunächst für spektroskopische Untersuchungen verschiedenster Stoffe genutzt. Der erste Einsatz der MRT zur Bildgebung erfolgte durch Lauterbur (1973). In den folgenden Jahren erlebte die Methode eine schnelle Weiterentwicklung. Zur Bildgebung in der Medizin werden in der Regel Eigenschaften der in

besonders großer Dichte vorhandenen Wasserstoffatome zur Signalgebung genutzt. Weitere für die Medizin nutzbare Atomkerne mit Kernspin sind  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{23}\text{Na}$ ,  $^{31}\text{P}$  und  $^{39}\text{K}$ .

Durch zunehmend bessere räumliche Auflösung, kürzere Meßzeiten, die Einführung neuer Sequenzen wie zum Beispiel 3-D-FLASH-Technik (Frahm et al., 1986), Inversion Recovery oder Doppelpolcho SE-Sequenzen und durch zunehmende Erfahrung in der Bildinterpretation hat die Magnetresonanztomographie in den letzten Jahren im Rahmen der prächirurgischen Lokalisationsdiagnostik eine besondere Bedeutung erlangt (McLachlan et al., 1985; Menzel et al., 1997). Die Verwendung paramagnetischer Kontrastmittel bringt bei Fragestellungen der prächirurgischen Epilepsiediagnostik meist nur wenig zusätzliche Informationen, besonders wenn eine Untersuchung ohne Kontrastmittelgabe unauffällig war (Sperling et al., 1993; Cascino et al., 1993).

Die Magnet-Resonanz-Tomographie weist im Vergleich zur Computertomographie bei der Darstellung von Weichteilgewebe ein höheres Kontrastaufklärungsvermögen auf und zeigt bei der kraniellen Bildgebung eine deutlich höhere Sensitivität im Nachweis struktureller Läsionen (Theodore et al., 1986a; Sperling et al., 1986; Broglin et al., 1992). Unter anderem ist sie besonders zum Nachweis kortikaler Dysplasien geeignet (Barkovich et al., 1987; Raymond et al., 1995). Für Patienten mit Temporallappen-, aber auch mit Frontallappenepilepsie bestehen gute Aussichten auf Anfallsfreiheit durch einen epilepsiechirurgischen Eingriff, wenn das MRT eine gut abgegrenzte Läsion zeigt, die mit der Fokuslokalisierung durch andere Methoden übereinstimmt, während sehr ausgedehnte oder multifokale Läsionen im MRT und auch unauffällige MRT-Befunde mäßige bis schlechte Operationsergebnisse in Hinblick auf postoperative Anfallsfreiheit befürchten lassen (Ludwig et al. 1976; Cascino et al. 1992; Williamson, 1995; Lorenzo et al., 1995; Zentner et al., 1996; Kilpatrick et al., 1997).

### **2.3.1.6 Emissionstomographische Verfahren**

Für emissionstomographische Verfahren werden geringe Mengen einer radioaktiv markierten Substanz appliziert, die vom Patienten abgegebene Strahlung wird zur Schnittbild-Rekonstruktion der Verteilung des Tracers im Körper genutzt. Dieses Meßprinzip findet Anwendung bei der Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) und der Positronen-Emissions-Tomographie (PET). In Abhängigkeit von der Auswahl des benutzten Tracers und des Untersuchungsprotokolls können zum Beispiel der zerebrale Blutfluß, der Glukosemetabolismus oder die Dichte und Verteilung verschiedener Rezeptoren erfaßt werden.

#### **2.3.1.6.1 SPECT**

Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) wird in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik relativ häufig eingesetzt, denn sie ist weniger kostspielig als die Positronen-Emissions-Tomographie und die benötigten Kameras sind in größerer Zahl verfügbar (Ryvlin et al., 1992; Sperling, 1993). Die SPECT-Untersuchung hat allerdings bei der Auffindung epileptogener Foki eine geringere Sensitivität als die Positronen-Emissions-Tomographie (Tanaka

et al., 1997) und erlaubt, im Gegensatz zur PET, keine regionale Quantifizierung (Budinger et al., 1977), was Probleme bei der Erkennung bilateraler oder globaler Veränderungen mit sich bringt. Ein häufig verwendeter Tracer ist  $^{99m}\text{Tc}$ -Hexamethylen-Propylen-Amin-Oxim (HMPAO) (Marks et al., 1992). HMPAO ist lipophil und reichert sich nach der Injektion schnell, der Verteilung des Blutfluß entsprechend im Hirngewebe an, so daß nach etwa zwei Minuten maximale Gewebkonzentrationen erreicht werden. In dieser Verteilung bleibt es über längere Zeit erhalten, so daß Messungen im SPECT-Scanner bis zu 6-8 Stunden nach Injektion durchgeführt werden können. Es eignet sich damit zur Injektion im epileptischen Anfall, um die Verteilung der iktalen regionalen Hirndurchblutung aufzuzeigen. Für Patienten mit Frontallappenepilepsien ist für iktale SPECT-Messungen mit HMPAO eine hohe Sensitivität beschrieben (Harvey et al., 1993). Ein Problem der praktischen Durchführung ist darin begründet, daß das  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO nach Aufbereitung zur injizierbaren Form eine Haltbarkeit von nur 30 Minuten besitzt, wodurch Schwierigkeiten bestehen, den aufbereiteten Tracer im Anfall sofort verfügbar zu haben (Marks et al., 1992). Erfolgt die Injektion des Tracers in einer späten Phase des Anfallsgeschehens oder sogar erst postiktal, ist die Bildinterpretation wegen der Anfallsausbreitung und postiktaler Veränderungen deutlich erschwert (Stefan et al., 1990).

Interiktale SPECT-Messungen haben, besonders bei Patienten mit unauffälligem MRT-Befund, eine wesentlich geringere Sensitivität als interiktale PET-Untersuchungen, da der zerebrale Blutfluß durch epileptisches Spikes nicht angeregt wird, sich aber Änderungen des mit PET meßbaren Hirnstoffwechsels finden (Ryvlin et al., 1992; Harvey et al., 1993; Sperling, 1993).

Da nicht alle der in dieser Studie beschriebenen Patienten durch SPECT untersucht wurden und da auf Grund der oben genannten Probleme die SPECT-Messungen teils iktal, teils postiktal und teils interiktal durchgeführt wurden, wird im weiteren auf die Ergebnisse der SPECT-Untersuchungen nicht weiter eingegangen.

## **2.4 Grundlagen der Positronen-Emissions-Tomographie (PET)**

Die Positronen-Emissions-Tomographie ist eine nicht invasive Untersuchungstechnik zur bildlichen Darstellung funktioneller Parameter, die sich die besonderen Eigenschaften von Positronenstrahlern zu Nutze macht.

### **2.4.1 Positronenstrahler**

Positronenstrahler werden im Zyklotron durch Beschuß eines geeigneten Targetmaterials mit energiereichen Protonen oder Deuteronen erzeugt (Wienhard et al., 1989; Qaim et al., 1993). Es sind Isotope, die unter Emission eines Positrons und eines Neutrinos zerfallen. Ein emittiertes Positron besteht nur für kurze Zeit in freier Form. Nach einer Flugstrecke von etwa 1 bis 2 mm trifft es mit einem Hüllelektron zusammen, wobei sich ihre entgegengesetzten elektrischen Ladungen aufheben (anihilieren). Die Masse beider Teilchen wird dabei in Strahlungsenergie (1,022 MeV) umgewandelt, welche in Form von zwei 511 keV-Gammaquanten im Winkel von  $180^\circ$  abgestrahlt wird. Diese Vernichtungsstrahlung ist szintigraphisch nutzbar (Wienhard et al., 1989). Als Positronenstrahler zur klinischen PET-Untersuchung genutzt werden in erster Linie  $^{18}\text{F}$ ,

$^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$  und  $^{11}\text{C}$  (Wienhard et al., 1989; Qaim et al., 1993), die sich, außer in ihrem biochemischen Verhalten, unter anderem auch in der Halbwertszeit unterscheiden.  $^{15}\text{O}$  hat zum Beispiel eine Halbwertszeit von nur 125 Sekunden, so daß es nur in unmittelbarer Nähe des Zyklotrons und nur für Fragestellungen mit Meßzeiten von wenigen Minuten verwendet werden kann, zum Beispiel in Form von  $^{15}\text{O}$ -markiertem Wasser oder Butanol zur Darstellung des regionalen Blutflusses bei Aktivierungsstudien (Herscovitch et al., 1987; Herzog et al., 1994). Die Halbwertszeit von  $^{13}\text{N}$  beträgt 10,0 min, die von  $^{11}\text{C}$  20,3 min und die von  $^{18}\text{F}$  107,9 min. Da zur Darstellung des regionalen zentralen Glukosemetabolismus Meßzeiten von 25 bis 65 min erforderlich sind, kommen hier nur  $^{11}\text{C}$  oder  $^{18}\text{F}$  zur Substratmarkierung in Frage.  $^{18}\text{F}$  mit seiner längeren Halbwertszeit bietet den Vorteil, daß eventuell auch längere Transportwege zwischen Produktionsort und Ort der PET-Messung in Kauf genommen werden können, so daß die unmittelbare Nachbarschaft eines Zyklotron nicht zwingend nötig ist. Die im PET-Labor der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf verwendete  $^{18}\text{F}$ -FDG wurde an den Meßtagen im Radiochemischen Institut des Forschungszentrums Jülich hergestellt und von dort nach Düsseldorf transportiert.

#### **2.4.2 PET-Kameras**

Die erste Kamera zur Darstellung der Verteilung Positronen-emittierender Radioisotope in axialen Schnittbildern des Körpers wurden 1963 von Kuhl und Edwards beschrieben. Ter-Pogossian et al. (1975) benutzten bei dem von ihnen entwickelten Tomographen zur quantitativen Schnittbildrekonstruktion die von Hounsfield (1973) beschriebenen Algorithmen. Durch die Beschränkung auf Koinzidenzereignisse bei der Signaldetektion wurde eine Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses und damit eine deutlich kontrastreichere Abbildung der Aktivitätsverteilung unabhängig von der Lokalisation der Aktivität im dargestellten Objekt möglich. Im folgenden wurde durch die Einführung von Mehring-Systemen, Änderungen von Anzahl und Anordnung der Detektoren und Optimierung des Szintillatormaterials die Untersuchungszeit verkürzt und die räumliche Auflösung der Bilder verbessert (Ter-Pogossian et al., 1982; Litton et al., 1984; Phelps et al., 1982).

Werden zwei Szintillatorkristalle einer PET-Kamera innerhalb eines Zeitfensters von einigen Nanosekunden durch Gammaquanten geeigneter Energie getroffen, wird ein Positronenzerfall auf der Verbindungslinie zwischen den Detektoren registriert (Phelps et al., 1975; Wienhard et al., 1989).

In der PET-Kamera sind unkollimierte Detektoren ringförmig angeordnet, die Koinzidenzereignisse aus verschiedenen Winkeln registrieren. Durch computertomographische Algorithmen (Hounsfield 1973; Ter-Pogossian et al., 1975) kann aus den registrierten Ereignissen die Aktivitätsverteilung in der durch den Detektorring definierten Schicht berechnet und als Schnittbild dargestellt werden. Die Koinzidenzmessung ermöglicht zudem eine regionale Quantifizierung der Bilder (Phelps et al., 1975, Budinger et al., 1977). Die regional gemessene Aktivitätsmenge entspricht dabei der Tracerkonzentration im Gewebe. Voraussetzung ist dabei aber, daß eine Korrektur für die Strahlungsabsorption durch Hirngewebe und Schädelknochen durch Einbeziehung der Daten einer Transmissionsmessung erfolgt, wobei Transmissions- und Emissionsmessung bei identischer Lagerung der untersuchten Person erfolgen müssen (Huang et al., 1979; Wienhard et al., 1989).

Bei Kameras mit mehreren Detektorringen kann zwischen zwei auf diese Weise direkt gemessenen Schichten jeweils eine dritte rekonstruiert werden, so daß beispielsweise ein PET-Scanner, der über vier Detektorringe verfügt, das Volumen, das von den Detektoren erfaßt wird, in sieben Schichten darstellt. Der Abstand zwischen zwei Schichten entspricht dabei der Hälfte des Abstandes zwischen zwei Detektorringen.

### **2.4.3 Zerebraler Metabolismus**

Die Energiegewinnung im zentralen Nervensystem erfolgt zu 80-90% über den Abbau von Glukose und Sauerstoff im Zitronensäurezyklus zu H<sub>2</sub>O und CO<sub>2</sub>. In geringerem Umfang wird Glukose auch über den Hexosemonophosphatweg umgesetzt (Petrides, 1990). Die gewonnene Energie wird in Form des Energieträgers ATP gespeichert und unter anderem zur Aufrechterhaltung des Membranpotentials über die Na / K-ATP-ase verbraucht (McGeer et al., 1987). Gesteigerte synaptische Aktivität führt zu Steigerung der ATPase-Aktivität und des Energieverbrauchs. Das Gehirn eines erwachsenen Menschen verstoffwechselt in einer Stunde etwa 6 g Glukose (Matern, 1987). Es ist auf kontinuierliche Substratzufuhr angewiesen, weil die Glykogenspeicher des Nervensystems nur sehr gering sind. Die von den Nervenzellen benötigte Glukose kann mit der Nahrung zugeführt oder in Leber und Niere durch Glukoneogenese gewonnen werden. Lediglich unter länger andauernden Hungerbedingungen können auch die Ketonkörper  $\beta$ -Hydroxybutyrat und Acetacetat als Substrat eingesetzt werden (Petrides, 1990).

Unter physiologischen Bedingungen besteht, bei größeren interindividuellen Unterschieden, intraindividuell eine klare Koppelung von regionalem Blutfluß, Sauerstoffmetabolismus und Glukosemetabolismus (Sokoloff et al., 1977, Kuschinski et al., 1981; Leenders et al., 1990).

#### **2.4.3.1 Grundlagen von regionalen Änderungen des zerebralen Metabolismus**

Eine regionale Steigerung der synaptischen Aktivität führt im Tierversuch über eine Erhöhung des ATP-Verbrauchs zu einer ebenfalls regionalen und der Aktivitätssteigerung proportionalen Steigerung des Glukosemetabolismus (Yarowski et al., 1983; Kadekaro et al., 1985). Intrazelluläre Ableitungen und extrazelluläre Elektrokortikographie sowie autoradiographische Studien am Modell des akuten Penizillin-induzierten epileptischen Fokus zeigen, daß Metabolismusänderungen nicht direkt an neuronale Exzitation oder Inhibition gekoppelt sind, sondern vielmehr die Gesamtheit der synaptischen Aktivität widerspiegeln (Bruehl und Witte, 1995).

Epileptische Foci, die durch direktes Aufbringen von Bicucullin oder Penicillin auf den Kortex hervorgerufen werden, stellen sich in Abhängigkeit von der extrazellulär abgeleiteten Spikefrequenz hypermetabol dar (Collins et al., 1979; Handforth et al., 1994). Bei bihemisphärischer Ausbreitung der so erzeugten Anfälle ist eventuell ein Schwerpunkt kortikaler Metabolismussteigerung bilateral frontomesial und im anterioren Cingulum zu beobachten (Collins et al., 1976). Räumlich vom Fokus getrennt finden sich bei akuten Penicillin-induzierten Foki

zusätzlich, wie auch im Bereich Strychnin-induzierter Foki, ausgedehnte hypometabole, strukturell aber nicht veränderte Areale mit reduzierter synaptischer Aktivität und tonischer Hyperpolarisation der Zellen (Bruehl und Witte, 1995; Collins et al., 1979). Erlischt die Spikeaktivität des Fokus, stellen sich die zuvor hypometabolen Bereiche wieder unauffällig dar. Beim Menschen wurden in Einzelfällen mit der PET analoge Beobachtungen gemacht (Chugani et al. 1993; Witte et al., 1994).

#### 2.4.4 Biochemische Eigenschaften der FDG

Eine Messung des zerebralen Glukosemetabolismus mit radioaktiv markierter Glukose ist problematisch, da diese einerseits im Zielgewebe schnell in Metabolite wie  $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  und Laktat umgesetzt wird, die die Zellen wieder verlassen und dann der Messung entgehen und da andererseits markierte Glukosemetabolite, die in anderen Organen entstanden sind, in das Gehirn aufgenommen werden können und dort zur gemessenen Aktivität beitragen. Eine Aufschlüsselung der verschiedenen Schritte ist nur unter Anwendung komplexer biomathematischer Modelle möglich (Wienhard et al., 1989). Es hat sich daher die Verwendung des Glukoseanalogons Deoxyglukose durchgesetzt. Diese Substanz wird von den Zellen aufgenommen und über die Hexokinase-reaktion phosphoryliert, kann aber nicht weiter verstoffwechselt werden (Umwandlung in Fructose-6-Phosphat nicht möglich) und reichert sich daher lokal an. Positronen-Emissions-Tomographie mit  $^{18}\text{F}$ -FDG als Tracer baut auf dem autoradiographischen Deoxyglukose-Modell von Sokoloff (1977) auf. Dieses Modell benutzte  $^{14}\text{C}$ -markierte Deoxyglukose als Tracer zur regionalen in vivo Erfassung des Glukosemetabolismus bei Versuchstieren. Die Deoxyglukose (DG) wurde dem wachen oder anästhesierten Tier als Bolus gespritzt, über die folgenden 30-45 Minuten wurde die arterielle Plasmakonzentration an  $^{14}\text{C}$  kontinuierlich gemessen. Im Anschluß wurde das Tier dekapitiert, der Kopf in flüssigem  $\text{N}_2$  gekühlt und das Gehirn gefriereschnitten. In den so erhaltenen Schnitten konnten die regionalen  $^{14}\text{C}$ -DG-Konzentrationen durch Autoradiographie quantitativ bestimmt werden.

Um die Verteilung der DG und ihrer Derivate im Gehirn zu bestimmen, müssen dem Sokoloff-Modell entsprechend drei Kompartimente berücksichtigt werden: Ein vaskuläres Kompartiment, davon durch die Blut-Hirn-Schranke getrennt, der freie intrazelluläre Raum sowie ein metabolisches Kompartiment innerhalb der Zelle (Abbildung 2).

**Abbildung 2:**

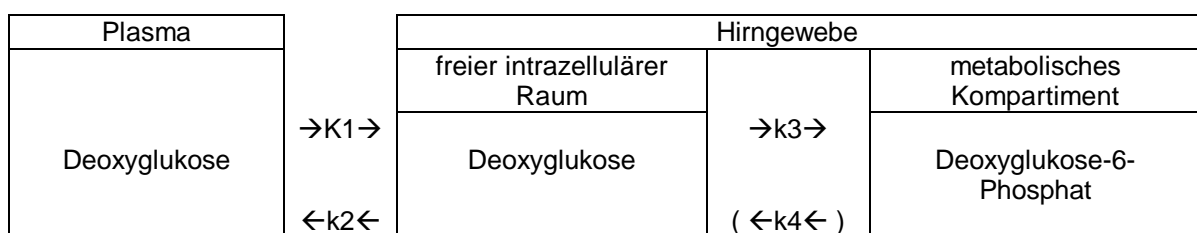


Abb. 2: 3-Kompartiment-Modell nach Sokoloff. Das Modell und die in der Abbildung verwendeten Abkürzungen sind im folgenden Text näher erläutert.

2-Deoxyglukose unterscheidet sich von Glukose durch Substitution einer OH-Gruppe in Position 2 durch ein Wasserstoffatom. Sie wird von den gleichen Carriern wie Glukose durch die Blut-Hirn-Schranke transportiert, aus dem Interstitium in die Hirnzellen aufgenommen und intrazellulär durch Hexokinase phosphoryliert, wobei 2-Deoxyglukose-6-Phosphat (2-DG-6-P) entsteht. Im Gegensatz zum Glukose-6-Phosphat ist das 2-DG-6-P kein Substrat der Phosphohexoseisomerase, kann also nicht weiter metabolisiert werden und reichert sich, da es zudem nur eine geringe Membranpermeabilität besitzt, in den Zellen an. Dem Anreicherungsprozeß wirkt die in geringerem Umfang ablaufende Hydrolyse des DG-6-P entgegen, die dabei erneut entstehende Deoxyglukose kann aus der Zelle ausgeschwemmt werden. Das Modell setzt voraus, daß der Blutfluß und die kinetischen Konstanten K1 bis k4 über das untersuchte Gewebe hin konstant ausgeprägt sind. K1 und k2 beschreiben den durch Carrier erleichterten Transport über die Blut-Hirn-Schranke, k3 die Phosphorylierung und k4 die im Sokoloff-Modell zunächst nicht berücksichtigte, weil nur in sehr geringem Umfang ablaufende, bei Untersuchungen am Menschen wegen der längeren Meßdauer aber dennoch nicht zu vernachlässigende Hydrolyse (Phelps et al., 1979; Huang et al., 1980). Der Schritt des Transports der DG vom Interstitium über die Zellmembran in den zerebralen Intrazellulärraum und umgekehrt kann vernachlässigt werden, da er sehr viel schneller abläuft als der Transport über die Blut-Hirn-Schranke oder die Phosphorylierung und somit ein Gleichgewicht zwischen Interstitium und Intrazellulärraum vorausgesetzt werden kann (Wienhard et al., 1989). Im Zustand des Fließgleichgewichts sowohl für die Blutglukose als auch für die applizierte Deoxyglukose beschreibt die Lumped Constant (LC) das Verhältnis der zerebralen Extraktions- und Phosphorylierungsraten von Deoxyglukose und Glukose (Sokoloff et al., 1977; Greenberg et al., 1985).

Dieses Meßprinzip wurde von Reivich et al. (1979) und Phelps et al. (1979) auf die Messung der regionalen Raten des zerebralen Glukosemetabolismus (MRGI) am Menschen mittels Positronen-Emissionstomographie übertragen, wobei als Tracer an Stelle der <sup>14</sup>C-DG die mit Positronenstrahlern markierten [<sup>18</sup>F]-2-Fluoro-2-DG oder <sup>11</sup>C-DG (Reivich et al., 1982) verwendet wurden. Eine Messung der Kinetik dieser Tracer zeigt, daß sich die Ratenkonstanten für Untersuchungen mit <sup>18</sup>F-FDG oder <sup>11</sup>C-DG am Menschen sich nicht wesentlich von den mit <sup>14</sup>C-DG an Ratten und Rhesusaffen bestimmten Werten unterscheiden (Huang et al., 1980).

Für eine statische Messung im steady state ist die Berechnung der Rate des regionalen zerebralen Glukosemetabolismus (rCMRGI) nach einer vereinfachten Formel möglich (Phelps et al., 1979):

$$rCMRGI = \frac{C_p}{LC} \times \frac{C(^{18}F) - C(FDG)}{Ab}$$

Dabei ist C(<sup>18</sup>F) die direkt im PET gemessene gesamte Fluoraktivität im Gewebe, C(FDG) die Gewebskonzentration an freiem FDG, Ab die Gesamtkonzentration der ins Gewebe abgegebenen FDG, Cp die Plasmakonzentration an Glukose und LC die Lumped Constant. Zur Ermittlung von C(FDG) und Ab müssen die Ratenkonstanten und der zeitliche Verlauf der Plasmaaktivitätskurve bekannt sein.

Die Lumped Constant und die Ratenkonstanten wurden an gesunden Kontrollpersonen experimentell bestimmt und Normwerte des Glukosemetabolismus für verschiedene Regionen ermittelt. (Phelps et al., 1979; Huang et al., 1980; Mazziotta et al., 1981; Heiss et al., 1984; Greenberg et al., 1985; Reivich et al., 1985). Zusätzlich werden zur Quantifizierung der Bilder Blutaktivitätskurven über den gesamten Untersuchungszeitraum und die mittleren Blutglukosewerte im steady state benötigt. Die Blutaktivitätskurve wird aus arteriell entnommenem Blut bestimmt oder aus Blut, das durch Erwärmung des Armes, an dem die Blutentnahme erfolgt, arterialisiert wurde (Phelps et al., 1979). Sowohl für die in den PET-Bildern bestimmten als auch für die in den Plasmaproben gemessenen Aktivitätswerte muß eine auf die Aktivität zum Zeitpunkt der Injektion zurückgerechnete Zerfallskorrektur erfolgen. Ein Kalibrationsfaktor gleicht die geringfügig schwankende Detektionsempfindlichkeit der PET-Kamera aus und wird regelmäßig neu bestimmt.

## **2.4.5 PET in der Epilepsiediagnostik**

### **2.4.5.1 PET bei Temporallappenepilepsie**

Seit 1977 wird an der UCLA School of Medicine in Los Angeles die Positronen-Emissions-Tomographie bei Patienten mit therapierefraktärer fokaler Epilepsie als Untersuchungsmethode in der prächirurgischen Diagnostik eingesetzt (Engel et al., 1991). Dabei wurde vor allem bei Temporallappenepilepsien durch verschiedene Studien im Bereich elektrophysiologisch definierter epileptogener Foki ein interiktaler Hypometabolismus beschrieben. Dieser Hypometabolismus war mit einer Minderperfusion der entsprechenden Areale gekoppelt (Kuhl et al., 1980; Bernardi et al. 1983). Schon damals bemerkten Kuhl et al. (1980), die für sechs Patienten mit Temporallappenepilepsie (TLE) die Ergebnisse der prächirurgischen Positronen-Emissions-Tomographie mit den Resultaten der pathologisch-strukturellen Analyse der resezierten Temporallappen verglichen, daß die räumliche Ausdehnung des durch PET dargestellten Hypometabolismus die Ausdehnung der strukturellen Veränderungen überschritt. Die deutlich über die Grenzen von eventuell in der strukturellen Bildgebung erkennbaren Läsionen und auch über die histopathologisch in OP-Präparaten nachgewiesenen Grenzen hinausgehende Ausdehnung des Hypometabolismus wurde durch viele Autoren bestätigt (Engel et al., 1982; Theodore et al., 1982; Bernardi et al. 1983; Sperling et al., 1986; Theodore et al., 1986b; Henry et al., 1990; da Silva et al., 1997). Dabei korrelierte das Ausmaß des Hypometabolismus weder mit dem Ausmaß einer eventuell vorhandenen interiktalen Verlangsamung im EEG noch mit der Häufigkeit interiktaler spikes (Engel et al., 1982; Engel et al., 1983b; Theodore et al., 1982).

Sackellares et al. (1990) fanden bei Patienten mit gesicherter mesiotemporaler Epilepsie hypometabole Veränderungen auf der Seite des Fokus häufiger und ausgeprägter temporolateral als temporomesial, was sie auf eine Störung funktioneller Verbindungen zurückführten. Die Analyse des Musters hypometaboler Veränderungen zeigt, daß in vielen Fällen nicht nur die unmittelbare Umgebung eines epileptogenen Fokus mit reduzierter Stoffwechselaktivität zur Darstellung kommt, sondern auch andere, räumlich getrennte Strukturen (Henry et al., 1993).



Diese zusätzlichen hypometabolen Areale wurden als Ferneffekte, die im Sinne der Diaschisis auf dem Weg über transhemisphärische Verbindungen zustande kommen, erklärt (Seitz et al., 1996b) und mit Zonen interiktalen funktionellen Defizits (Lüders und Awad 1991) in Verbindung gebracht. So fanden sich zum Beispiel reduzierte sprachliche Fähigkeiten bei Patienten mit linksseitiger Temporallappenepilepsie (Rausch et al., 1994; Arnold et al., 1996) oder reduzierte kognitive Frontallappenfunktionen bei Patienten mit Temporallappenepilepsie, die signifikante Seitendifferenzen des präfrontalen Glukosemetabolismus zeigten (Jokeit et al., 1997). Ein Hypometabolismus des Thalamus (Henry et al., 1990) und eventuell auch der Basalganglien ipsilateral zum epileptogenen Fokus wurde als Ausdruck reduzierter kortikaler Efferenzen betrachtet (Sperling et al., 1990).

Eine mögliche Erklärung für den fehlenden Nachweis des im Tiermodell typischerweise sichtbaren hypermetabolen Fokus bei interiktalen PET-Untersuchungen des Menschen (Engel et al., 1983b) ist, daß der relativ kleine Fokus wegen der im Vergleich zur Autoradiographie schlechten räumlichen Auflösung des PET nicht gegen den ausgedehnten umgebenden Hypometabolismus abgrenzbar ist (Kuhl et al., 1980; Handforth et al., 1994). Bei iktalen PET-Untersuchungen lassen sich auch am Menschen innerhalb von Arealen, die interiktal hypometabol erscheinen, im Anfall Steigerungen des rCMRGlucose um 80-130% nachweisen (Kuhl et al., 1980; Abou-Khalil et al., 1987, Witte et al., 1994). Zumeist fanden sich aber ausgedehnte Muster hypermetaboler oder gemischt hyper- und hypometaboler Veränderungen (Engel et al., 1983b; Kuhl et al., 1980; Franck et al., 1986; Chugani et al., 1994, Holmes et al., 1988) die schwierig zu interpretieren waren (Sperling, 1993) und keine quantitativen Zusammenhänge mit Änderungen von EEG oder klinischer Symptomatik aufwiesen. Iktale FDG-PET Messungen sind zudem nicht quantifizierbar, da sie wegen des kurzen Zeitverlaufs epileptischer Anfälle nicht im steady-state des Glukosemetabolismus erfolgen können (Engel, 1984).

Unmittelbar nach einem Anfall können sich Seitenunterschiede in der PET gegenüber dem interiktalen Zustand vermindert darstellen, und es kann mehr als 24 Stunden dauern, bis ein interiktaler „Grundzustand“ mit maximal ausgeprägtem Hypometabolismus im Bereich des Fokus erreicht wird. Zumindest für Patienten mit TLE wurden Zusammenhänge zwischen Ausmaß und Verteilungsmuster der Hypometabolismen und dem Anfallstyp, der der PET-Untersuchung vorausging, beobachtet (Leiderman et al., 1994; Savic et al., 1997).

In der Diagnostik mesiotemporaler Epilepsien erbringt die PET insgesamt eine Sensitivität von bis zu 90% bei geringer Zahl falsch positiver Befunde (Engel et al., 1990; Theodore et al., 1992; Radtke et al. 1994; Henry et al. 1993; Kilpatrick et al., 1997), wobei Theodore et al. 1992 eine deutliche Überlegenheit der quantitativen gegenüber der rein visuellen Analyse der PET-Bilder zeigten. Die Übereinstimmung zwischen Lateralisation und Lokalisation epileptogener Areale durch PET und durch invasive EEG-Ableitungen ist gut (Theodore et al., 1997).

#### **2.4.5.2 PET bei Frontallappenepilepsie**

Studien zur Wertigkeit der Positronen-Emissions-Tomographie bei Epilepsien extratemporalen Ursprungs zeigten mit einer Sensitivität von nur 45-72% zumeist weniger gute Ergebnisse als Studien bei Temporallappenepilepsien (Engel, 1984; Swartz et al. 1992; Henry et al., 1991;

Radtke et al., 1994; Engel et al., 1995). Positive Befunde wurden häufig als sehr ausgedehnt beschrieben, und manche Autoren berichteten relativ hohe Raten falsch lokalisierender Befunde durch die PET (Radtke et al. 1994).

Für positive Befunde in der Positronen-Emissions-Tomographie wurde zumeist eine gute Übereinstimmung mit der elektroklinischen Lokalisation angegeben (Swartz et al., 1989). Henry et al. (1991) fanden für Patienten mit extratemporaler Epilepsie, die mit subduralen Plattenelektroden untersucht wurden, daß der durch die PET dargestellte Hypometabolismus zwar häufig deutlich über die Grenzen des mittels intrakraniell EEG identifizierten Anfallsursprungs hinausging, der durch intrakranielle EEG-Ableitung identifizierte Fokus aber immer innerhalb des in der PET hypometabol erscheinenden Areals lag und sich häufig durch besonders ausgeprägte Stoffwechsellinderung auszeichnete.

Neben einer weiten räumlichen Ausdehnung der Befunde wurde besonders häufig auch der Nachweis eines zusätzlichen ipsilateralen temporalen Hypometabolismus erwähnt, dessen pathologische Bedeutung unklar ist (Radtke et al. 1994; Engel et al. 1990; Henry et al., 1991; Theodore et al. 1986b).

Neuere Studien zu Epilepsien extratemporalen Ursprungs erbrachten unter Einsatz quantifizierender Verfahren zur Bildauswertung teilweise eine Sensitivität von über 90% (Swartz et al., 1995; da Silva et al., 1997). Dies spricht dafür, daß bei den im Vergleich zu Temporallappenepilepsien anscheinend komplexeren Befunden eine ausgefeiltere Methodik der Bildauswertung die Aussagekraft der PET-Untersuchung deutlich steigern kann. Nach Swartz et al. (1998) sind unauffällige PET-Befunde mit deutlich besserer Aussicht auf postoperative Anfallsfreiheit korreliert als sehr ausgedehnte oder multifokale Befunde.

Während bei Temporallappenepilepsie die Darstellung von Zonen eines interiktalen Hypometabolismus als Ausdruck eines Funktionsdefizits inzwischen akzeptiert ist (Rausch et al., 1994; Arnold et al., 1996; Jokeit et al., 1997), gibt es bisher kaum Arbeiten, die der Frage nachgehen, ob die zum Teil ausgedehnten Muster hypometaboler Veränderungen bei Frontallappenepilepsien nicht auch Ausdruck einer funktionellen Störung sind. Zwar versuchten zum Beispiel Swartz et al. (1989) Zusammenhänge zwischen der wahrscheinlichen Fokuslokalisation im Bereich des Frontallappens, die aus elektroklinischen Daten und Anfallssemiologie erschlossen wurde und dem Verteilungsmuster hypometaboler Regionen in der Positronen-Emissions-Tomographie nachzuweisen, in der Arbeit wurde aber nicht auf das Verteilungsmuster ausgedehnterer PET-Befunde eingegangen und es wurde keine Differenzierung semiologisch unterschiedlicher Formen von Frontallappenanfällen vorgenommen.

### **3 Material und Methoden**

Diese Arbeit erfolgte in Zusammenarbeit mit der Abteilung für prächirurgische Epilepsie-Diagnostik des Epilepsiezentrum Bielefeld Bethel, Klinik Mara I.

Die Auswahl der Patienten erfolgte aufgrund der Ergebnisse der Phase I des bei allen Patienten in Bethel durchgeführten Video-EEG-Monitoring. Alle Patienten unterzogen sich einer hochauflösenden Magnetresonanztomographie mit 3-D Flash-Sequenzen. Die MRT-Untersuchungen wurden überwiegend in der radiologischen Praxis von Dr. Lumiani, Bielefeld, und in den restlichen Fällen in dem Institut für Radiologische Diagnostik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf ausgeführt. Die Durchführung und Auswertung der PET-Messungen fand für alle Patienten und Kontrollpersonen im PET-Labor der Neurologischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf statt.

#### **3.1 Patienten**

Zwischen 1991 und 1994 wurde bei 321 Patienten, die an einer fokalen, medikamentös nicht befriedigend therapierbaren Epilepsie litten, der zerebrale Glukosemetabolismus im Rahmen der prächirurgischen Epilepsiediagnostik mit der Positronen-Emissions-Tomographie untersucht. Aus dieser Grundgesamtheit wurden für die vorliegende Arbeit diejenigen Patienten ausgewählt, die im klinischen Ablauf ihrer Anfälle regelmäßig frühzeitig eine fokal motorische Anfallssymptomatik zeigten. Dabei galten tonische oder klonische Anfälle des Gesichtes, einer Extremität oder einer Körperhälfte, aber auch bilateral asymmetrisch tonische Anfälle, Versivsymptomatik sowie hypermotorische Anfälle als fokal motorische Anfallsaktivität und damit als Kriterium für die Aufnahme in die Patientengruppe.

Die Analyse und Klassifizierung des klinischen Anfallsgeschehens, an der diese Auswahl orientiert ist, führten die Epileptologen des Epilepsiezentrum Bethel anhand von Aufzeichnungen mehrerer habitueller Anfälle jedes Patienten mittels Video-EEG-Monitoring durch. Die Auswahl aus der Grundgesamtheit erfolgte nach dem Erkenntnisstand des nicht invasiven Monitorings (Phase I), das von allen Patienten durchlaufen wurde. Sofern Patienten sich im weiteren Verlauf der Diagnostik noch einem invasiven oder semiinvasiven Monitoring oder einer epilepsiechirurgischen Operation unterzogen, wurden deren Ergebnisse im Rahmen des „Methodenvergleichs“ berücksichtigt.

Ausgeschlossen von der Studie wurden Patienten, die fokal motorische Symptome selten oder erst im späteren Verlauf ihrer habituellen Anfälle zeigten und Patienten mit deutlichen strukturellen Mißbildungen (Infarkte, Tumore, ausgeprägte lokale oder generalisierte kortikale oder subkortikale Atrophie, ausgeprägte Gyrierungsstörungen, Defektzustände nach Trauma, Enzephalitis oder vorausgegangener Operation) einer oder beider Hemisphären. Ausgeschlossen wurden außerdem Patienten, deren PET-Messungen wegen technischer Probleme oder wegen Schwierigkeiten bei der Blutentnahme nicht quantifizierbar waren, sowie Patienten, die während oder kurz vor der PET-Messung einen epileptischen Anfall hatten. Patienten mit regelmäßigen psychomotorischen oder primär generalisierten Anfällen und Patienten, die im EEG-Monitoring typische Befunde einer Temporallappenepilepsie zeigten, wurden ebenfalls nicht in die Patientengruppe aufgenommen. Ansonsten blieb die Epilepsieklassifikation bei der Auswahl der Patienten unberücksichtigt.

Die wie beschrieben ermittelte Gesamtgruppe bestand aus 48 Patienten, 34 männlichen und 14 weiblichen. Zum Untersuchungszeitpunkt betrug ihr durchschnittliches Alter 21,5±10,6 Jahre. Zum Zeitpunkt der PET-Messung standen alle Patienten unter antiepileptischer Medikation, überwiegend in Polytherapie. Die am häufigsten eingenommenen Medikamente waren Carbamazepin (2/3 der Patienten) und Phenytoin (1/3 der Patienten), mit durchschnittlichen Dosierungen im empfohlenen therapeutischen Bereich von 800-1200 mg/d für Carbamazepin und 200-300 mg/d für Phenytoin. Keiner der Patienten hatte während oder im Zeitraum von 24 Stunden vor der PET-Messung einen epileptischen Anfall.

### **3.1.1 Untergruppen**

Die so identifizierten 48 Patienten (Alter: m= 21,5 Jahre, sd= 10,6 Jahre) wurden für die weiteren Analysen entsprechend der jeweils vorherrschenden Anfallssymptome in Untergruppen aufgeteilt, wobei sich folgende Einteilung ergab:

Gruppe 1: unilateral klonische Anfälle

Gruppe 2: tonische Anfälle

Gruppe 3: hypermotorische Anfälle

Gruppe 4: Versivanfälle

Da einige der Patienten verschiedene Typen habitueller Anfälle zeigten und bei anderen im Verlauf ihrer habituellen Anfälle verschiedene fokale motorische Manifestationen in wechselnder Reihenfolge aufeinander folgten, ohne daß eine davon als führend zu bezeichnen gewesen wäre, ergaben sich bei der Gruppeneinteilung einige Überschneidungen. In die Gruppen 1, 3 und 4 wurden die Patienten auch dann aufgenommen, wenn sie zusätzlich zu den Symptomen, die die Gruppenzugehörigkeit definierten, noch andere fokale motorische Anfallssymptome zeigten, wohingegen Patienten mit zusätzlich klonischer Symptomatik von der Aufnahme in Gruppe 2 ausgeschlossen waren. Für die Gruppenanalyse wurde die Gruppe 1 weiter unterteilt in Patientengruppen mit unilateralen Kloni rechts- oder linkshemisphärischen Ursprungs.

### **3.2 Kontrollgruppe**

Die Kontrollgruppe setzte sich aus 12 freiwilligen, gesunden Probanden beiderlei Geschlechts zusammen (neun Männer und drei Frauen). Ihr Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Untersuchung betrug 38,0 Jahre mit einer Standardabweichung von 10,7 Jahren.

Die Anamnese der Probanden ergab keine Hinweise auf neurologische oder psychiatrische Vorerkrankungen, die neurologische Untersuchung war in allen Fällen unauffällig. Vor der Untersuchung wurden die Probanden informiert, daß es Ziel der Studie sei, die Verteilung der rCMRGlucose im wachen Ruhezustand zu messen. Alle gaben, entsprechend den Richtlinien der Deklaration der Menschenrechte, Helsinki 1975, schriftliche Einverständniserklärungen ab. Die Untersuchungen erfolgten mit Zustimmung der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

### **3.3 Untersuchungen zur prächirurgischen Diagnostik**

Bei allen Patienten wurde im Epilepsiezentrum Bethel mindestens ein mehrtägiges kontinuierliches Video-EEG-Monitoring durchgeführt. Es wurden mehrere habituelle Anfälle des Patienten auf Videoband aufgezeichnet, eine simultane Registrierung des ictalen EEG erfolgte computergestützt. Darüber hinaus wurde eine umfangreiche automatisierte Aufzeichnung interiktaler EEGs vorgenommen. Alle Patienten unterzogen sich einer bildgebenden Diagnostik in Form von kranialer MRT und interiktaler FDG-PET sowie einer umfangreichen neuropsychologischen Testung. Bei nicht eindeutigen Befunden wurde auf einer interdisziplinären Fallkonferenz über ein invasiveres diagnostisches Vorgehen entschieden, ebenso erfolgte nach abgeschlossener Diagnostik die Indikationsstellung zur Operation. Die chirurgischen Eingriffe wurden in der neurochirurgischen Abteilung des Epilepsiezentrums Bethel, Klinik Gilead (Leiter: Prof.Dr. Oppel) durchgeführt, eine neuropathologische Aufarbeitung der Resektate erfolgt im Neuropathologischen Institut des Epilepsiezentrums (Leiter: Dr. Lahl).

#### **3.3.1 Anamneseerhebung**

Die allgemeine Bedeutung von Anamnese und klinischer Untersuchung in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik wurde bereits in der Einleitung erwähnt. In dieser Studie war eine sorgfältige Anamneseerhebung nicht zuletzt deshalb wichtig, weil Zusammenhänge zwischen habitueller Anfallssymptomatik und den Befunden der interiktalen PET-Untersuchung herausgearbeitet werden sollten. Um sicher zu sein, daß die während des Monitoring beobachteten klinischen Symptome wirklich der habituellen Symptomatologie entsprachen, war besonders bei den Patienten, deren Anfälle mit Bewußtseinsverlust einhergingen, neben der Eigenanamnese auch eine sorgfältige Fremdanamnese erforderlich.

#### **3.3.2 Video-EEG-Monitoring**

Die Station für prächirurgische Epilepsiediagnostik des Epilepsiezentrums Bethel bietet in mehreren Patientenzimmern die Möglichkeit, Patienten kontinuierlich durch Videobildaufzeichnung zu überwachen und simultan auch die EEG-Amplitudensignale zu registrieren. Dem in Bethel üblichen Vorgehen entsprechend lagen auch bei der Untersuchung der in diese Studie eingeschlossenen Patienten beide Signale unabhängig voneinander, aber in fester zeitlicher Zuordnung vor und wurden ständig durch einen technischen Assistenten auf klinische oder elektroenzephalographische Anzeichen von Anfallsaktivität hin überwacht. Die routinemäßige Speicherung der Aufzeichnungen für mehrere Minuten ermöglichte, daß, wenn Zeichen ictaler Aktivität registriert wurden, nicht nur der Anfall, sondern auch die dem Anfall vorausgehende Zeit fest aufgezeichnet und einer Auswertung zugeführt werden konnte. Zusätzlich standen die Patienten über eine Rufanlage mit den Assistenten in Verbindung und waren angehalten, sich zu melden, wenn sie Anzeichen eines Anfalls oder einer Aura verspürten. Außerdem wurden in regelmäßigen Abständen automatisch einige Minuten des interiktalen EEG registriert. Die Aufzeichnungen wurden computergestützt analysiert und nach etablierten Kriterien überprüft (Awad et al., 1991; Gotman et al., 1978).

### **3.3.2.1 Nicht- invasives Video-EEG-Monitoring (= Phase I)**

Routinemäßig wurde das Oberflächen-EEG nach dem internationalen 10-20-System (Jasper, 1958, Gibbs und Gibbs, 1984) abgeleitet. Wenn bereits Verdacht auf Anfallsursprung in einem bestimmten Hirnareal bestand, so wurden in dieser Region häufig zusätzliche, sogenannte Special-Scalp-Elektroden angebracht. Bei Patienten, bei denen die Abklärung der EEG-Aktivität in temporalen Hirnregionen von größerer Bedeutung schien, wurde eine bessere Beurteilbarkeit der temporo-basalen Strukturen durch Verwendung der wenig invasiven Sphenoidal-Elektroden erreicht.

### **3.3.2.2 Semiinvasive und invasive EEG-Ableitung (= Phase II)**

Invasive und semiinvasive Methoden der EEG-Ableitung wurden eingesetzt, wenn die Ergebnisse der nichtinvasiven prächirurgischen Diagnostik zwar einerseits den Patienten weiterhin als geeigneten Kandidaten für einen epilepsiechirurgischen Eingriff erscheinen ließen, andererseits aber zur Indikationsstellung oder genauen Operationsplanung noch nicht ausreichten.

Da invasive Verfahren der EEG-Ableitung mit dem Risiko teilweise schwerwiegender Komplikationen wie intrakranieller Blutungen oder Infektionen belastet sind, war für jeden Einzelfall vor Einsatz dieser Methoden eine sorgfältige Abschätzung von potentielltem Nutzen und möglichen Risiken durchzuführen (Rosenbaum und Laxer, 1989)

### **3.3.3 Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT)**

Alle Patienten und Kontrollpersonen wurden in einem Siemens 1.5 Tesla Magnetom untersucht, wobei sagittale Aufnahmen in 3-D Flash-Sequenz mit einer isotropen Auflösung von 1,3 mm sowie axiale, coronare und sagittale T1-gewichtete Bilder (TR: 2,00 ms, TE: 20 ms), axiale und koronare T2-gewichtete Bilder (TR: 2,00 ms, TE: 80 ms) und protonengewichtete Bilder erstellt wurden. Die Schichtdicke betrug jeweils 8 mm. Die Auswertung der MRT-Bilder führten unabhängig voneinander ein Neurologe und ein Neuroradiologe durch. Besondere Aufmerksamkeit galt dem eventuellen Vorliegen von raumfordernden oder infiltrierenden Läsionen, Anzeichen für Störungen der Kortextentwicklung wie zum Beispiel tubulären oder laminären Formen der kortikalen Dysplasie sowie lokalisierten Atrophien. Beide Untersucher waren nur darüber informiert, daß es sich um Patienten mit fokalem Anfallsleiden handelte, nicht aber über die speziellere Klinik der einzelnen Patienten oder die Ergebnisse der weiteren prächirurgischen Diagnostik.

### 3.3.4 Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

#### 3.3.4.1 PET-Untersuchung

Die FDG-PET-Messungen wurden mit einer SCANDITRONIX PC 4096 / 7WB PET-Kamera durchgeführt. Diese Kamera verfügt über vier Detektorringe und kann damit 46 mm des Untersuchungsobjektes in axialer Richtung in 7 axialen Schichten erfassen, die 6,5 mm Abstand haben. Die Bildrekonstruktion erfolgte unter Anwendung eines Hanning-Filters von 5mm (full width half maximum, FWHM), was eine transaxiale räumliche Auflösung von 7,1 mm ermöglichte (Rota Kops et al., 1990).

Vor Beginn der ersten Patienten- oder Probandenmessung jedes Meßtages wurde zur Kontrolle von gerätebedingter Strahlungsabschwächung eine „Leermessung“ des Gerätes, die Blankmessung, mit einer rotierenden stabförmigen Strahlenquelle aus  $^{68}\text{Ge}$  durchgeführt.

Die Untersuchung der Patienten erfolgte wie bei Seitz et al. (1994) beschrieben: Vor Injektion des Tracers wurden Hand und Unterarm der Seite, auf der die Blutproben zur Ermittlung der FDG-Input-Funktion entnommen werden sollte, mit einem Heizkissen für etwa 45 min auf ca. 40°C erwärmt. Über eine Dilatation von arteriovenösen Shunts wurde so eine Arterialisierung des Venenblutes mit einer O<sub>2</sub>-Sättigung des peripheren Venenblutes von über 90% erreicht, die eine Abschätzung der arteriellen FDG-Input-Funktion aus venös entnommenen Blutproben zuließ, so daß eine arterielle Punktion vermieden werden konnte (Phelps et al., 1979; Theodore et al., 1982). Die ausreichende O<sub>2</sub>-Sättigung von mehr als 90% wurde durch eine Blutgasanalyse kontrolliert. Um die Arterialisierung beizubehalten, wurde die Erwärmung der Hand mittels Heizkissen bis zu Abschluß der letzten Blutentnahme beibehalten.

Zur Untersuchung wurden Patienten wie Kontrollpersonen in bequemer, entspannter Körperhaltung auf der gepolsterten Liege der PET-Kamera gelagert. Mit zweidimensionalem Laser wurde die Kopfhaltung überprüft und die Kantomeatallinie rechtwinklig zur Detektorebene der PET-Kamera ausgerichtet. Die zu untersuchenden Personen wurden dazu angehalten, sich während der Untersuchung nicht zu bewegen, nicht zu sprechen und nicht einzuschlafen. Sie wurden informiert, daß die Untersuchung dazu dienen sollte, die regionalen Muster des zerebralen Glukosemetabolismus im Zustand wacher Ruhe darzustellen und daß, um eine Vergleichbarkeit der Befunde zu gewährleisten, während der Untersuchungszeit die Augen geöffnet und die Ohren unverschlossen bleiben mußten. Die Raumbelichtung wurde gedämpft und der Geräuschpegel auf ein Minimum reduziert.

Vor Injektion des Tracers wurde zur Kontrolle und Korrektur der Strahlungsabschwächung durch die Schädelstrukturen in jeder der Messpositionen eine Transmissionsmessung mit der auch für die Blankmessung verwendeten Strahlenquelle aus  $^{68}\text{Ge}$  durchgeführt.

Über eine Venenkanüle am nicht erwärmten Arm wurde zu Beginn der Messung ein Bolus von etwa 200 Mbq  $^{18}\text{F}$ -FDG appliziert. Zeitgleich mit der Injektion des Tracers wurden zur Ermittlung der Blutaktivitätskurve mit der fortlaufenden Entnahme von Blutproben über eine Braunüle aus einer dorsalen Handvene des erwärmten Armes begonnen. Die Entnahme von insgesamt 23 Blutproben zu je 2 ml folgte einem definierten Zeitschema mit sehr kurzen Abständen zu Beginn (sechs Blutentnahmen in der ersten Minute), um den Spitzenwert der Blutaktivitätskurve zu

erfassen, und dann zunehmend längeren Intervallen. Nach Entnahme wurden die heparinisierten Blutproben zentrifugiert, die Bestimmung der Aktivitätskonzentration erfolgte aus dem Plasma unter Berücksichtigung der Entnahmezeit, des zeitlichen Abstands zur Injektion und der Halbwertszeit des  $^{18}\text{F}$ .

Fünfundzwanzig Minuten nach Injektion der FDG wurde die Datenaquisition über die PET-Kamera gestartet. Da die benutzte PET-Kamera nur die Erfassung von 46 mm des Gehirns in axialer Richtung erlaubt, konnte die Aktivitätsverteilung des  $^{18}\text{F}$  nicht im gesamten Gehirns zur gleichen Zeit gemessen werden. Um auch das in der ersten Meßposition nicht erfaßte Hirnvolumen abzudecken, wurde die Untersuchungsliege nach 10 Minuten Aquisitionszeit um 46 mm in axialer Richtung in eine zweite Position verschoben. Die Meßdauer in dieser zweiten Position betrug 20 Minuten. Anschließend wurde die PET-Liege zurück in die Ausgangsposition gebracht und in dieser ersten Position wurden erneut über zehn Minuten Daten gesammelt. Dieses Meßprotokoll führte zu einer Gesamtmeßzeit von 20 Minuten in jeder der beiden Positionen, mit dem Mittel der Aquisitionszeiten jeweils in der 45. Minute nach Injektion des Tracers, wodurch den Anforderungen an Messungen in Steady-State-Bedingungen hinsichtlich der FDG- Kinetik (Huang et al., 1980) Rechnung getragen wurde.

#### **3.3.4.2 Bildrekonstruktion**

In einem ersten Schritt wurden aus den Daten von Emissions-, Transmissions- und Blankmessung Aktivitätsbilder rekonstruiert. Die Quantifizierung der gemessenen Aktivitätsverteilung erfolgte durch Berechnung der regionalen zerebralen Glukose-Stoffwechselraten nach Phelps et al. (1979), mit den kinetischen Konstanten und der sogenannten Lumped Constant von 0,52 nach Reivich et al. (1985).

Zur Quantifizierung wurden außerdem die Werte der Blutaktivitätskurve sowie der über den Untersuchungszeitraum gemittelte Blutglukosewerte verwendet.

#### **3.3.4.3 Strahlenbelastung**

Als nuklearmedizinische Methode, die energiereiche Gammaquanten zur Bildgebung nutzt, ist die PET zwangsläufig mit einer Strahlenbelastung verbunden. Bei der Bewertung der Strahlenexposition muß unterschieden werden zwischen Belastung des Personals, das mit Produktion, Weiterverarbeitung, Transport und Applikation des Positronenstrahlers, Blutentnahmen oder weiterer Betreuung des Patienten beschäftigt ist, Strahlenbelastung der Patienten sowie Belastung der Umwelt.

In der Produktion liegen Probleme besonders in den, durch die kurzen physikalischen Halbwertszeiten der Positronenstrahler notwendigen, hohen Ausgangsaktivitäten. Im Bereich der Produktion läßt sich die Strahlenexposition des Personals allerdings durch Abschirmungsmaßnahmen und Automatisierung der Produktionsprozesse weitgehend reduzieren. Nach Schober und Lottes (1994) beträgt die durchschnittliche Ganzkörper-Jahresdosis für regelmäßig am PET-Scanner arbeitendes medizinisches Personal zwischen 1,4 und 3,8 mS, was etwa der Strahlenbelastung interventionell arbeitender Radiologen entspricht, die



Strahlenbelastung je Untersuchung ohne Blutentnahme liegt nach Chiesa et al. (1997) bei 6-12  $\mu$ S.

Die Belastung der erwachsenen Patienten durch eine FDG-PET-Untersuchung wird mit 5 bis 10 mS angegeben (Schober und Lottes, 1994), was ungefähr in Größenordnung der jährlichen natürlichen Strahlenbelastung liegt. Bei Erwachsenen Patienten ist die Harnblasenwand mit 0,059-0,11 mSv / MBq das Organ mit der höchsten, das Herz mit etwa 0,043 mS / MBq das Organ mit der zweithöchsten Strahlenbelastung (Jones et al., 1982, Mejia et al., 1991). Bei Kindern ist die Verteilung der effektiven Strahlendosen etwas anders, mit einer relativ höheren Aktivitätsanreicherung im Gehirn und einer geringeren Belastung der Blase, wobei das Herz zum Organ mit der höchsten absorbierten Dosis wird (Ruotsalainen et al., 1996). Die durchschnittliche Ganzkörperdosis hängt von der Menge der injizierten Aktivität ab und wird von manchen Autoren für die Untersuchung von Kindern als höher (Schober und Lotte, 1994), von anderen als niedriger (Ruotsalainen et al., 1996) angegeben als die Strahlenbelastung erwachsener Patienten. Die Belastung der Blase kann deutlich reduziert werden, wenn die untersuchte Person etwa eine Stunde nach Injektion der FDG oder, wenn dies wegen des Meßprotokolls nicht möglich ist, direkt nach Abschluß der Untersuchung die Blase entleert. Während der Untersuchung sollte die Blase möglichst gut gefüllt sein, damit die dort akkumulierte Aktivität auf ein möglichst großes Volumen verteilt wird (Jones et al., 1982).

### **3.4 Bildauswertung**

Zur Auswertung der PET-Bilder wurden zwei verschiedenartige Ansätze gewählt.

Im ersten Ansatz wurden zunächst die Bilder jedes einzelnen Patienten und jeder Person der Kontrollgruppe ohne Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit in einer festgelegten Zahl anatomisch orientierter Regionen ausgewertet (Henry et al. 1990). In einem zweiten Schritt wurden die so erhobenen Werte jedes einzelnen Patienten auf ihre Abweichungen von den Mittelwerten der Kontrollgruppe überprüft. Die oben beschriebene Gruppeneinteilung der Patienten entsprechend ihrer klinischen Symptome wurde schließlich benutzt, um danach Gruppenmittelwerte für die verschiedenen Regionen zu bilden und diese mit den entsprechenden Werten der Kontrollgruppe zu vergleichen.

Im zweiten Ansatz wurden, um eine Beeinflussung der Ergebnisse durch die relativ subjektive Grenzziehung der Regionen auszuschließen, die individuellen Bilder zunächst räumlich standardisiert und dann zu Gruppenbildern zusammengefaßt. Die Patientengruppenbilder wurden dann durch t-Wert-Analyse Voxel für Voxel mit dem Gruppenbild der Kontrollgruppe verglichen. Ergebnis eines solchen Vergleichs sind Bilder, die nur noch die Regionen zeigen, in denen signifikante Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen bestehen.

Abschließend wurden die Ergebnisse der Einzel- und der Gruppenanalyseverfahren auf Übereinstimmungen und Abweichungen hin verglichen.

#### **3.4.1 Individualbildanalyse**

Die Analyse der Bilder der einzelnen Patienten und Kontrollpersonen erfolgte geblindet, das heißt, die Bilder wurden in randomisierter Reihenfolge zur Analyse aufgespielt, ohne daß zum Zeitpunkt

der Auswertung Informationen über die klinische Symptomatik, Ergebnisse anderer Untersuchungen oder die Zugehörigkeit zu einer der Gruppen bekannt waren.

Um die Abgrenzung und Positionierung der Regionen zu standardisieren, wurden zunächst in der Arbeitsgruppe Kriterien erstellt, wie die Abgrenzung zu erfolgen habe. Im weiteren Verlauf der Auswertung wurde bei anatomisch schwierigeren Bildern die Abgrenzung der Regionen durch Vergleich mit den zugehörigen MRT-Bildern des Patienten kontrolliert.

Die Reproduzierbarkeit der Auswertung wurde kontrolliert, indem 25 zufällig ausgewählte Bildsätze doppelt ausgewertet wurden. Fünfundzwanzig weitere Bildsätze wurden, ebenfalls geblindet, zusätzlich durch einen zweiten Untersucher ausgewertet.

### **3.4.1.1 Auswahl von Regions of Interest (ROI)**

In den rekonstruierten Metabolismusbildern der Patienten und Kontrollpersonen wurden zur individuellen Bildanalyse die Werte für den regionalen zerebralen Glukosemetabolismus (rCMR<sub>Glu</sub>) in den folgenden Regionen bestimmt:

dZ : dorsaler perirolandischer Kortex (Hand-Arm-Region)

vZ : ventraler perirolandischer Kortex (Gesichts-Region)

Fl : dorsofrontolateraler Kortex

Fm : Frontomesialer Kortex

Fo : orbitofrontaler Kortex

Fop : frontales Operkulum

alns : anteriorer insulärer Kortex

aCing : anteriorer cingulärer Kortex

pCing : postreiorer cingulärer Kortex

Tm : temporomesialer Kortex

TI : temporo-lateraler Kortex

TP : Kortex des temporo-parietalen Übergangsbereichs

P : Parietalkortex

Calc : primär visueller Kortex/ okzipital

Th : Thalamus

Bgl : Nucleus caudatus, Putamen und Globus pallidus

Cer : Kleinhirn

Das Einzeichnen der Regionen auf den Hirnschnittbildern erfolgte anatomisch orientiert nach dem anatomisch orientierten Hirnatlas (Bohm et al., 1986) und dem Hirnatlas von Talairach und Tournoux (1988). Dabei wurde darauf geachtet, daß für jede der Regionen bezüglich Form und Lage in rechter und linker Hemisphäre weitgehend Spiegelsymmetrie zur Mittellinie bestand. Da die Größe einer ausschließlich anhand von Isokonturlinien abgegrenzten anatomischen Struktur im PET-Bild nicht nur von der tatsächlichen räumlichen Ausdehnung dieser Struktur, sondern auch von ihrem Aktivitäts- beziehungsweise Metabolismustniveau abhängt (Henry et al., 1990), wurde außerdem darauf geachtet, daß die Fläche einer entsprechenden Region in rechter und linker Hemisphäre nicht mehr als 10% differierte. Jede Region wurde, der anatomischer Ausdehnung entsprechend, in zwei oder drei benachbarten Schichten ausgemessen, wobei der Größenunterschied der entsprechenden Region zwischen zwei Schichten weniger als 10% betrug.

Aus den Werten des rCMRGlu, die für eine Region in benachbarten Schichten ermittelt wurden, wurde zur weiteren Analyse jeweils der Mittelwert gebildet.

### **3.4.1.2 Relativer Metabolismus, Lateralisationsindices und Standardabweichungs-Index**

Der Mittelwert des rCMRGlu für jede Region wurde in Relation zum individuellen globalen CMRGlu gesetzt, um auch bei Patienten mit Minderung des globalen Stoffwechsels diejenigen Regionen zu erfassen, die eine Reduktion des rCMRGlu über das Maß der globalen Minderung hinaus aufweisen.

Außerdem wurden für die einander entsprechenden Regionen der rechten und linken Hemisphäre Lateralisationsindices (LI) nach der Formel  $LI = 2x |(L-R)| / (L+R)$  berechnet.

Für das Kontrollkollektiv wurden Mittelwerte des relativen Metabolismus und des Lateralisationsindex für die ausgewerteten Regionen berechnet.

Da auch bei den Kontrollpersonen die Seitendifferenzen des rCMRGlu regional unterschiedlich ausgeprägt waren, waren die LI-Werte aus verschiedenen Regionen nicht direkt miteinander vergleichbar. Zur einfacheren Abschätzung der Signifikanz einer gegebenen Seitendifferenzen wurde deshalb aus den Lateralisationswerten ein Standardabweichungs-Index (SI) nach der Formel  $SI = |LI P - LI K| / Sd K$  berechnet. Dieser Score gibt an, um wieviele Standardabweichungen der LI-Wert eines Patienten (LI P) in einer bestimmten Region vom Mittelwert der LI-Werte des Kontrollkollektivs (LI K) in dieser Region abweicht. Sd K bezeichnet die Standardabweichung des LI K für die entsprechende Region (Ranke, 1993).

### **3.4.1.3 Bestimmung des durchschnittlichen globalen zerebralen Glukosemetabolismus**

Zur Ermittlung des durchschnittlichen globalen zerebralen Glukosemetabolismus (CMRGlu) wurden auf allen 14 gemessenen Schichten computergestützt Isokonturlinien gezogen, die so gewählt waren, daß sie alle Pixel einschlossen, deren Aktivitätsniveau mindestens 20% des zuvor für das gesamte Hirn bestimmten maximalen Stoffwechselwertes betrug. Auf diese Weise wurde gewährleistet, daß die so entstandenen Regionen einheitlich die weiße Substanz, den Kortex und subkortikale Kerngebiete ein-, aber Anschnittflächen der Ventrikelräume ausschlossen. Die Berechnung des CMRGlu erfolgte aus den einzelnen Schichten unter Berücksichtigung des Anteils der Fläche jeder Schicht an der Gesamtfläche beziehungsweise dem Gesamtvolumen.

### **3.4.1.4 Statistische Auswertung der Individualbildanalyse**

Abweichungen der Werte einzelner Patienten um mehr als 2 Standardabweichungen vom Mittelwert des Kontrollkollektivs für den normalisierten Metabolismus beziehungsweise den Lateralisationsindex für eine Region wurden als pathologisch betrachtet (Sachs, 1984; Swartz et al., 1995; Theodore et al., 1988). Signifikante Regionen wurden aufgeteilt in solche mit 2-3 Standardabweichungen und solche mit mehr als 3 Standardabweichungen Unterschied vom Mittelwert der Kontrollgruppe in der Region.

Der Altersvergleich von Kontrollgruppe und Patientengruppe erfolgte mittels eines Mann-Whitney U-Tests, wegen der geringen Anzahl von Untersuchungsgruppen wurde auf eine Korrektur für multiple Tests verzichtet (Theodore et al., 1988).

Sowohl für die zweifache Auswertung von Bildern durch einen Untersucher wie auch für die Bildanalyse identischer Bilder durch verschiedene Auswerter wurden Reliabilitätskoeffizienten entsprechend Bartko und Carpenter (1976) berechnet.

### **3.4.2 Bildauswertung im Computerisierten Hirnatlas (CBA)**

Der computerisierte Hirnatlas (computerized brain atlas, CBA) enthält die digitalisierten anatomischen Daten eines in situ formalinfixierten, makroskopisch und mikroskopisch genauestens ausgemessenen, gefriereschnittenen menschlichen Gehirns als dreidimensionale computerisierte Matrix mit einem Bildvolumen von 512 x 512 x 280 Voxeln (Greitz et al., 1991). Er erlaubt es, PET-Bilddaten von Gehirnen individueller Personen, die in Größe und Proportionierung beträchtliche Abweichungen voneinander zeigen können, räumlich zu standardisieren.

Zur räumlichen Standardisierung wurden zunächst die inneren und äußeren Oberflächenstrukturen des CBA-Standardhirns auf einer SPX 3100/M76 VAX-STATION durch Verschiebungen, Kippung, lineare und nicht lineare elastische Transformation räumlich so verändert, daß sie möglichst vollständig mit den Strukturen des zu standardisierenden Gehirns kongruent waren. Auch die Übereinstimmung der Lage subkortikaler Strukturen wie zum Beispiel der Thalami und der Basalganglien wurde kontrolliert. Dann folgte eine automatisierte Umkehrung des Verformungsvorgangs, wodurch, unter Einbeziehung der individuell bestimmten Deformationsparameter, die individuellen PET-Bilddaten in den dreidimensionalen Raum der Atlas-Datenbasis überführt wurden (Bohm et al. 1986; Seitz et al., 1990; Greitz et al. 1991). Dabei entstanden räumlich standardisierte, parametrische Bildsätze, die, wie die Ausgangs-Bildsätze, aus 14 Schichten mit einem Schichtabstand von 6,5mm und einer Pixelgröße von 2,55 x 2,55 mm bestanden, bei einer Bildmatrix von 128 x 128 Pixeln.

Bilder, die auf diese Weise standardisiert wurden, konnten mit anderen, ebenso an die Atlasstrukturen angepaßten Bildern, Pixel für Pixel verglichen werden. Außerdem bestand die Möglichkeit der Berechnung von Gruppen-Mittelwertsbildern, bei denen jeder Pixel den Mittelwert der entsprechenden Pixel der individuellen Datensätze repräsentierte und entsprechender Bilder zur Darstellung der Standardabweichung. Dabei blieb die Bildauflösung in der Größenordnung des PET-Auflösungsvermögens erhalten (Seitz et al., 1990). Solche Gruppen-Mittelwertsbilder wurden für die Kontrollgruppe und die vier oben beschriebenen Patientengruppen erstellt. Die individuellen PET-Bilder wurden für die Bildung der Mittelwertsbilder nicht linear auf den globalen Hirnstoffwechsel normalisiert, es wurde mit den Absolutwerten des rCMRGlu gearbeitet (Seitz und al., 1994).

Durch Änderung des Vorzeichens einer Atlaskoordinate (SCX) war es möglich, das individuelle PET-Bild während der automatisierten Standardisierung gleichzeitig an der Mittellinie zu spiegeln, also rechts und links zu „vertauschen“. Um die Gruppen-t-Bilder mit möglichst großen Gruppen rechnen zu können, die den Gruppen der Einzelbildanalyse entsprachen, wurde dieser Vorgang für 6 Patienten der Gruppe mit klonischen und 2 Patienten der Gruppe mit tonischen Anfällen

durchgeführt. Grundlage war die Vorstellung, daß eine klar lateralisierte klonische oder tonische Symptomatik wahrscheinlich durch umschriebene epileptische Aktivität in der kontralateralen Hemisphäre entstand. Da von den 28 Patienten, die klinische Lateralisationszeichen boten, 20 zur linken und nur 8 zur rechten Hemisphäre zu lateralisieren waren, wurden die Bilder der Patienten mit rechtshemisphärischer Lage des Fokus wie beschrieben gespiegelt, um den angenommenen unilateralen Hauptbefund für alle Patienten auf der gleichen Seite des Gehirns darzustellen.

Um eine Verfälschung der Ergebnisse durch die Aufnahme von „gespiegelten“ Bildern in die Gruppenmittelwertsbilder auszuschließen, wurden für beide Gruppen zusätzlich Mittelwertsbilder gerechnet, die alle Patienten mit linksseitig motorischer Symptomatik ausschlossen und somit eine geringere Patientenzahl umfaßten.

Weil bei hypermotorischen Anfällen die führende klinische Symptomatik prinzipiell nicht lateralisiert ist und weil die lateralisierende Wertigkeit von Versivanfällen umstritten ist, wurden in diesen beiden Gruppen die PET-Bilder in originaler Orientierung und nicht gespiegelt in die Berechnung der Gruppenmittelwertsbilder einbezogen. Weil viele Autoren in Versivanfällen ein Lateralisationszeichen zur kontralateralen Hemisphäre sehen, wurde für diese Gruppe ein zusätzliches Mittelwertsbild berechnet, für das die Bilder der Patienten, die Versivbewegung nach links zeigen, gespiegelt wurden.

### 3.4.2.1 Gruppen-t-Bilder

Um die Gruppen mit Hilfe des computerisierten Hirnatlas auf statistisch signifikante Unterschiede im Metabolismus hin zu untersuchen, wurden die Gruppen-Mittelwertsbilder mit den zugehörigen Standardabweichungsbildern Pixel für Pixel einer t-Test Analyse zu unterzogen (Bohm et al.1986). Nach der t-Test-Formel, die die jeweiligen Gruppengrößen berücksichtigt, wurden aus den Gruppenmittelwertsbildern und den Bildern, die die Standardabweichung des Mittelwerts in der Gruppe für jeden Voxel zeigten (Seitz und Roland, 1992) deskriptive t-Wert-Bilder erzeugt.

Die t-Test-Formel nach der die Berechnung der Bilder erfolgte, lautet:

$$t = \frac{mX - mY}{\sqrt{\frac{nX + nY}{nX \times nY} \times \frac{(nX - 1) SX^2 + (nY - 1) SY^2}{nX + nY - 2}}}$$

Erläuterung: X steht für die Kontrollgruppe, Y für die jeweilige Patientengruppe. mX und mY sind die Mittelwerte des Metabolismus der Gruppen, SX und SY die Standardabweichungen. nX gibt die Zahl der Kontrollpersonen an, nY die Zahl der Patienten in der jeweiligen Patientengruppe.

Bei der großen Zahl von Bildpunkten, in die das Bildvolumen aufgeteilt ist, würde bei Berechnung des t-Test eine nicht unerhebliche Zahl von Pixeln rein zufällig die Signifikanzschwelle überschreiten (Sachs, 1984). Auf Grund des geringen räumlichen Auflösungsvermögens der PET-Kamera zeigen benachbarte Pixel eine positive Korrelation der Metabolismuswerte. Auch anatomisch-physiologische Vorstellungen von der Aktivierung beziehungsweise Hemmung von Nervenzellen in Form neuronaler Zellverbände legen nahe, daß signifikante Änderungen des

Metabolismus sich nicht punktförmig, sondern als Cluster benachbarter Pixel darstellen (Roland et al., 1993). Statistisch ist die Wahrscheinlichkeit eines zufällig signifikanten Befundes daher um so geringer, je mehr zusammenhängende Pixel den gewählten t-Wert überschreiten. Zur Berücksichtigung dieser Überlegungen wurden entsprechend Roland et al. (1993) und Wunderlich et al. (1997) nur Cluster von mindestens zwölf einander direkt benachbarten Pixeln, die alle den gewählten t-Wert überschritten, bei der weiteren Auswertung der Bilder berücksichtigt. Dies geschah durch Anwendung einer Größenschwelle auf die t-Bilder, deren t-Niveau zuvor so gewählt wurde, daß dargestellte Regionen einem  $p < 0,001$  bei zweiseitigem t-Test entsprachen (ohne Bonferroni-Korrektur). Dieses Verfahren entspricht einer Korrektur für multiple Vergleiche und berücksichtigt die Rauigkeit der Bildmatrix (Friston et al., 1994).

Auf den Ergebnisbildern stellten sich nur noch Regionen dar, deren t-Werte oberhalb der gewählten Schwelle lagen und deren Größe mindestens zwölf Pixel betrug. Durch Überlagerung dieser Bilder mit den Mittelwertsbildern von Kontrollgruppe und jeweiliger Patientengruppe ließen sich für die Patientengruppen Lage, Volumen und Ausmaß der Stoffwechsellinderungen bestimmen. Die genaue Lage der Regionen im Vergleich zu anatomischen Strukturen wurde durch Überlagerung mit den Strukturen des CBA ermittelt und die Talairach-Koordinaten wurden bestimmt.

#### **3.4.2.2 Talairach-Koordinaten**

Die Strukturen des computerisierten Hirnatlas sind räumlich so angeordnet und proportioniert, daß sie in das Koordinatensystem des international gebräuchlichen stereotaktischen Raumes nach Talairach und Tournoux (1988) überführt werden können (Seitz et. al., 1990). Entsprechend war es möglich, den Regionen, die sich aus den Gruppen-t-Bild-Analysen ergaben, Koordinatenwerte im stereotaktischen Raum zuzuordnen, die dem Schwerpunkt der Region entsprachen (Seitz et al., 1994).

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Klinische Daten

Bei Einsetzen der Epilepsie waren die Patienten im Durchschnitt 7,2+-5,0 Jahre alt, die durchschnittliche Dauer der Epilepsie am Tag der Untersuchung betrug 14,7+-8,6 Jahre. Die mittlere Anfallsfrequenz in der Patientengruppe lag bei 6,4+-7,1 Anfällen pro Tag. Die Verteilung dieser klinischen Daten für die verschiedenen Patienten- Untergruppen kann der folgenden Tabelle entnommen werden :

**Tabelle 1:**

Gruppe	Alter (Jahre)	Geschlecht (m/w)	Alter bei Epilepsiebeginn	Dauer der Epilepsie (Jahre)	Anfallshäufigkeit (Anfälle/ Tag)
<b>1. Klonische Anfälle (n=22)</b>	20,8+-11,8	16/6	8,1+-5,9	12,9+-8,7	6,6+-6,5
<b>2. Tonische Anfälle (n=19)</b>	23,1+-9,5	14/5	6,8+-4,5	17,1+-7,6	6,1+-7,6
<b>3. hypermot. Anfälle (n=18)</b>	21,4+-9,3	12/6	6,3+-4,6	15,7+-7,5	6,6+-7,3
<b>4. Versivanfälle (n=12)</b>	23,7+-10,9	10/2	7,7+-3,6	16,0+-9,7	5,8+-7,0

Tab.1 : Vergleich der Patientengruppen bezüglich Alter, Geschlechterverhältnis, Alter bei Epilepsiebeginn, Epilepsiedauer und Anfallshäufigkeit. In der Spalte „Geschlecht“ ist das Zahlenverhältnis von männlichen und weiblichen Patienten in der jeweiligen Gruppe aufgelistet, in den übrigen Spalten der jeweilige Wert als Gruppenmittelwert +- Standardabweichung.

In Hinblick auf die Faktoren Alter zum Untersuchungszeitpunkt, Alter bei Epilepsiebeginn, Dauer der Epilepsie und Anfallshäufigkeit fanden sich zwischen den Untergruppen der Patienten keine signifikanten Unterschiede (Mann-Whitney U-Test). Es gab aber zwischen den Patientengruppen einige Überschneidungen, die im folgenden näher beschrieben werden sollen:

Von den zweiundzwanzig Patienten der Gruppe mit habituellen unilateral klonischen Anfällen (Gruppe 1) erlebten siebzehn im Verlauf ihrer Anfälle selten bis regelmäßig auch tonische Symptome, waren aber, wie unten näher beschrieben, wegen ihrer klonischen Symptome aus der zweiten Gruppe ausgeschlossen, so daß sich hier keine Gruppenüberschneidung ergab. Sieben hatten regelmäßige Versivanfälle und wurden deshalb auch gleichzeitig der Gruppe 4 zugeordnet, und drei Patienten wurden wegen ebenfalls häufig auftretender hypermotorischer Anfälle auch Gruppe 3 zugeordnet. Außerdem gehörte für sieben dieser Patienten eine somatosensible Aura zum typischen Anfallsablauf. Nur zwei der zweiundzwanzig Patienten zeigten eine rein klonische Anfallssymptomatik, ohne daß jemals andere Anfallssymptome hinzutraten. Für alle zweiundzwanzig Patienten dieser Gruppe waren aber unilateral klonische Symptome regelmäßiger und dominierender Anteil der frühen Phase ihrer habituellen Anfälle.

Die zweite Gruppe umfaßte neunzehn Patienten mit vorherrschend fokal tonischer Anfallssymptomatik. Elf der Patienten dieser Gruppe erlebten hypermotorische Anfälle, sechs

zumindest zeitweise auch Versivanfälle. Von diesen wurden 4 wegen regelmäßiger Versivanfälle auch in Gruppe 4 eingeteilt. Für keinen Patienten der Gruppe 2 gehörten klonische Symptome zur habituellen Symptomatik.

Aus der Patientengruppe mit hypermotorischen Anfällen (Gruppe 3) waren elf Patienten wegen ebenfalls regelmäßig auftretender tonische Symptome gleichzeitig auch in Gruppe 2 vertreten. Klonische Symptome traten bei drei Patienten dieser Gruppe, also wesentlich seltener auf, Versivanfälle bei vier der achtzehn Patienten.

In der Gruppe der Patienten mit Versivsymptomatik war nur ein Patient (PB), der nicht auch gleichzeitig einer der anderen Gruppen zugeordnet wurde. Für alle anderen waren neben Drehbewegungen auch andere fokale motorische Symptome wichtige klinische Zeichen ihres Anfallsablaufs. Sechs Patienten zeigten zusätzlich klonische, einer klonische und hypermotorische, ein Patient tonische und 3 Patienten zeigten tonische und hypermotorische Symptome.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß fünfundzwanzig der achtundvierzig Patienten nur einer Gruppe zugeteilt waren, siebzehn Patienten zwei Gruppen, davon acht den Gruppen 2 und 3, sechs den Gruppen 1 und 4, zwei den Gruppen 1 und 3 und einer den Gruppen 2 und 4. Vier der achtundvierzig Patienten erfüllten die Aufnahmekriterien für drei Gruppen. Drei von ihnen hatten nebeneinander tonische, hypermotorische und Versivanfälle und einer klonische, hypermotorische und Versivanfälle.

Die Definition der Ein- und Ausschlußkriterien für die Gesamtgruppe der Patienten führte außerdem zur Aufnahme von zwei Patienten (KN und DK) in die Studie, die dann keiner der Untergruppen zugeteilt werden konnten. Beide wurden aufgenommen, weil sie frühzeitig im Verlauf ihrer Anfälle fokale tonische Symptome zeigten und keines der Ausschlußkriterien erfüllten. Zusätzlich präsentierten aber beide eine ausgeprägte unilaterale klonische Symptomatik, allerdings mit wechselnder Seitenbetonung. Diese führte einerseits zum Ausschluß aus Gruppe 2, war aber andererseits, wegen der annähernd gleich häufigen Beteiligung von rechter und linker Körperseite, zur Aufnahme in Gruppe 1 nicht hinreichend. Da beide Patienten weder hypermotorische noch versive Symptome boten, bestand auch keine Zugehörigkeit zu Gruppe 3 oder 4. Diese beiden Patienten wurden also beim Gruppenvergleich mit dem computerisierten Bildatlas nicht mit berücksichtigt und wurden auch in der Individualbildanalyse nur beim Vergleich der einzelnen Patienten beziehungsweise der Gesamtpopulation mit der Kontrollgruppe berücksichtigt. Ähnliches galt für den oben erwähnten Patienten PB, wobei dieser regelmäßig frühzeitig im Anfall eine Kopfversion nach rechts zeigte und deshalb in Gruppe 4 aufgenommen wurde.



**Tabelle 2:**

Patient	Gruppe 1: klonisch	Gruppe 2: tonisch	Gruppe 3: hypermotor	Gruppe 4: Versiv	Klinik interiktal	Klinik iktal
EH	ja	nein	nein	ja ( R )	links	links, Z
TG	nein	ja	ja	ja ( L )	NB	nl, Fm
HM	ja	nein	nein	nein	links	links, Z
SM	nein	nein	ja	nein	NB	nl
GB	nein	ja	nein	nein	NB	nl, Fm
KH	ja	nein	nein	nein	links	links, Z
WL	ja	nein	nein	nein	rechts	rechts, Z
EE	ja	nein	nein	ja ( R )	NB	rechts, Z
ET	ja	nein	nein	ja ( L )	NB	rechts, Z
HR	nein	ja	ja	ja ( R )	NB	nl, Fm
SS	ja	nein	nein	ja ( R )	links	links, Z
ES	ja	nein	nein	nein	links	links, Z
FS	ja	nein	nein	nein	NB	links, Z
WP	ja	nein	nein	nein	rechts	rechts, Z
GW	ja	nein	ja	ja ( R )	rechts	rechts, Z
OK1	nein	ja	ja	nein	NB	nl, Fm
BM	nein	ja	ja	ja ( R )	NB	links, Fm
TK	nein	ja	ja	nein	NB	nl, Fm
MR	ja	nein	nein	nein	NB	links, Z
AG	nein	ja	nein	nein	NB	nl, Fm
VH	nein	ja	ja	nein	Neurofibromatose (nl)	nl, Fm
FG	nein	ja	nein	nein	NB	nl, Fm
KN	nein	nein	nein	nein	NB	rechts
PB	nein	nein	nein	ja ( R )	Quadrantenanopsie unten rechts	nl
UG	nein	ja	nein	nein	NB	nl, Fm
SH	ja	nein	nein	nein	NB	links, Z
HB	ja	nein	nein	ja ( L )	links	links, Z
CP	nein	ja	nein	nein	NB	links, Fm
KW	nein	nein	ja	nein	NB	nl
TS	ja	nein	nein	nein	links	links, Z
RP	ja	nein	nein	nein	NB	links, Z
UH	nein	ja	ja	nein	links	nl, Fm
OK2	ja	nein	ja	nein	NB	links, Z
FM	ja	nein	nein	nein	NB	links, Z
WM	nein	ja	nein	ja ( L )	NB	nl, Fm
SB	nein	ja	nein	nein	NB	rechts, Fm
TE	nein	ja	nein	nein	rechts	nl, Fm
DK	nein	nein	nein	nein	NB	nl
TR	nein	ja	ja	nein	NB	nl, Fm
MB	ja	nein	nein	ja ( R )	NB	links, Z
NA	nein	nein	ja	nein	NB	nl
EK	ja	nein	nein	nein	NB	links, Z
MM	ja	nein	nein	nein	NB	links, Z
JD	ja	nein	ja	nein	NB	rechts, Z
DH	nein	ja	ja	nein	NB	links, Fm
JK	nein	ja	ja	nein	NB	links, Fm
FO	nein	nein	ja	nein	NB	nl
MA	nein	ja	ja	nein	rechts	nl, Fm

Tab. 2.: Gruppenzuordnung und Lateralisationshinweise durch iktale und interiktale klinische Symptome Die Seitenangabe „rechts“ oder „links“ bezeichnet die Hemisphäre, zu der hin die Befunde das Anfallsleiden lateralisierten. „Links“ bedeutet fokale motorische Entäußerungen der rechten Körperseite und umgekehrt. Versivbewegungen blieben hier unberücksichtigt. Für die Patienten der Gruppe 4 ist die Richtung der Version (nicht die wahrscheinlich betroffene Hemisphäre) in Klammern aufgeführt. (R) = Version nach rechts, (L) = Version nach links. NB bedeutet Normalbefund, nl steht für nicht lateralisierte Anfallssymptomatik.

### **4.1.1 Anfallssemiologie**

Entsprechend den Aufnahmekriterien zeigten alle Patienten frühzeitig im Verlauf der habituellen Anfälle fokale motorische Entäußerungen, Hinweise bezüglich der Lateralisation ergaben sich allerdings nur bei 27 der 48 Patienten. Die übrigen Patienten zeigten bilaterale tonische oder hypermotorische Symptome, die keine Lateralisation erlaubten.

Von den 48 Patienten der Gesamtgruppe erlebten 16 regelmäßig vor klinischem Beginn ihrer habituellen Anfälle eine somatosensible Aura. Bei 8 Patienten waren diese Auren unilateral, davon in 6 Fällen eine Hand oder einen Arm betreffend und in 2 Fällen mit Ausdehnung über eine Körperhälfte. Acht weitere Patienten erlebten eine bilaterale Aura ohne besondere Betonung einer Seite, die bei 3 Patienten beide Hände oder Arme, bei 2 Patienten beide Beine, bei 2 Patienten die periorale Region und bei einem den Rücken betraf.

Bei allen Patienten mit unilateraler somatosensibler Aura zeigten die folgenden Anfälle eine weitere unilaterale motorische Symptomatik, für 5 der 8 Patienten handelte es sich um unilaterale Klone der zuvor von der Aura betroffenen Körperseite. Bei einer Wertung unilateraler somatosensibler Auren als Lateralisationshinweis zur kontralateralen Hemisphäre stimmt dies in allen 8 Fällen mit den Lateralisationshinweisen der sonstigen Anfallssymptomatik überein. Bilaterale Somatosensible Auren gingen bei 5 der 8 davon betroffenen Patienten in hypermotorische Anfälle über, zwei Patienten entwickelten nach bilateraler Aura einen unilaterale klonischen Anfall.

Die 48 Patienten, ihre Zuordnung zu den verschiedenen Gruppen und Lateralisationshinweise durch ictale und interiktale klinische Symptomatik sind in Tabelle 2 (Seite 49) aufgelistet.

### **4.1.2 Neurologische Symptome**

Die neurologische Untersuchung ergab bei 34 Patienten unauffällige Befunde. Bei einem dieser Patienten bestand allerdings der Verdacht auf das Vorliegen einer Neurofibromatose mit Café-au-lait Flecken und subkutanen linsengroßen Resistenzen. Von den insgesamt 14 Patienten mit Auffälligkeiten in der interiktalen neurologischen Untersuchung wurde bei einem Patienten mit parieto-okzipitaler Epilepsie eine Quadrantenanopsie nach unten rechts festgestellt. Bei den dreizehn weiteren Patienten zeigten sich Störungen der Motorik, zumeist in Form einer milden Hemiparese mit Koordinationsstörungen und / oder Ungeschicklichkeit der betroffenen Hand und zum Teil mit Absinken des betroffenen Armes im Armhalteversuch.

Neun der Patienten mit interiktalen motorischen Störungen wurden bei der Bildung der Untergruppen der ersten Gruppe zugeordnet (klonische Anfälle), drei der Gruppe von Patienten mit tonischen Anfällen (Gruppe 2). Ein Patient war keiner der Gruppen zuzuordnen.

Für 10 der 13 Patienten, die im interiktalen klinischen Befund eine dezente Hemisymptomatik zeigten, fanden sich in der Anfallssemiologie Lateralisationshinweise, die mit der Lateralisation durch den interiktalen Befund übereinstimmten. Bei den restlichen 3 Patienten mit interiktaler Hemisymptomatik sowie bei dem Patienten mit Quadrantenanopsie erlaubte die Analyse der motorischen Anfallssymptome keine Aussage zur Lateralisation.

## **4.2 Ergebnisse des Video-EEG-Monitoring**

Bei allen Patienten wurde ein nicht-invasives Video-EEG-Monitoring mit einer durchschnittlichen Dauer von 8,2 Tagen (2-11 Tage) durchgeführt, wobei im Mittel 22,4 Anfälle je Patient (3-68 Anfälle), außerdem bei einem Patienten ein Status mit Kloni im Mundboden-Gesichtsbereich während der gesamten Aufzeichnung, bei einem weiteren Patienten zwei Serien mit tonischen und hypermotorischen Anfällen) mittels Video-EEG-Monitoring registriert wurden. Im Anschluß erfolgte eine Klassifizierung nach epileptischen Syndromen. Diese lautete für 18 Patienten Frontallappenepilepsie oder Epilepsie der supplementärmotorischen Region, für 29 Patienten fokale Epilepsie und für einen Patienten Epilepsie des parieto-okzipitalen Kortex.

Bei 21 Patienten ermöglichte das ictale EEG keine Lateralisierung. Dabei fand sich in 12 Fällen ein parasagittales oder bilateral frontales Anfallsmuster. Bei den übrigen 9 Patienten war entweder kein oder nur ein weder lateralisiertes noch lokalisiertes Anfallsmuster aufzuzeichnen.

Für 7 der 27 Patienten mit Lateralisierung des ictalen EEG war keine Lokalisierung innerhalb der betroffenen Hemisphäre möglich. Die EEG-Befunde der restlichen Patienten zeigten zumeist eine Lokalisation der ictalen Veränderungen nach frontal, frontozentral oder zentroparietal, ohne daß sich für die Untergruppen der Patienten besondere Schwerpunkte fanden.

Auf die im Rahmen des Video-EEG-Monitoring gewonnenen klinischen Hinweise wurde bereits im Abschnitt 4.1 (Klinische Daten) näher eingegangen.

### **4.2.1 EEG**

Das ictale Oberflächen-EEG ermöglichte bei 20 von 48 Patienten eine Lokalisation und Lateralisation des elektroenzephalographischen Anfallsursprungs, bei 7 Patienten eine Lateralisation, aber keine Lokalisation innerhalb der betroffenen Hemisphäre, bei 12 Patienten eine Lokalisation, in der Regel nach frontozentral paramedian, aber keine Lateralisation und bei den verbleibenden 9 Patienten fanden sich weder klare lokalisierende noch lateralisierende Hinweise. Das interiktale Oberflächen-EEG konnte in 13 Fällen mit fehlender Lateralisation und/oder Lokalisierung durch das ictale EEG zusätzliche Hinweise erbringen. Für 8 Patienten wichen die Ergebnisse des interiktalen EEG von denen des ictalen EEG ab.

Bei 21 der Patienten wurden im Anschluß an die Phase 1 des Monitoring noch invasivere Methoden der EEG-Ableitung in Form von PEG- und Foramen-ovale-Elektroden beziehungsweise in Form subduraler Plattenelektroden angewendet, um genauere Hinweise auf den Ort des Anfallsursprungs zu gewinnen.

#### 4.2.2 Vergleich von interiktalen klinischen Symptomen, EEG, MRT und PET

Das iktale EEG zeigte für 9 der 14 interiktal neurologisch auffälligen Patienten einen übereinstimmend lateralisierten Befund.

Für 4 der insgesamt 13 Patienten mit milden unilateralen Störungen der Motorik in der interiktalen neurologischen Untersuchung fanden sich in der MRT Signalveränderungen mit Verdacht auf Vorliegen einer Gyrierungsstörung im Bereich des frontolateralen oder frontomesialen Kortex oder der Zentralregion, jeweils kontralateral zur neurologisch auffälligen Körperseite, bei zwei weiteren zeigten sich diffusere subkortikale Veränderungen. Für den Patienten mit Quadrantenanopsie nach rechts unten, aber ohne Störungen der Motorik war der Hauptbefund der MRT eine diskrete Läsion im linken oberen okzipitalen Kortex.

Die PET-Untersuchung erbrachte für 13 der 14 interiktal neurologisch auffälligen Patienten einen kontralateralen Befund. Ausnahme war eine Patientin (UH), bei der, bei ausgedehnten Stoffwechsellinderungen in der PET-Untersuchung, ein Schwerpunkt des Hypometabolismus in der rechten Hemisphäre bestand, die aber im interiktalen neurologischen Befund eine leichte Hemiparese der rechten Körperseite zeigte. Bei dieser Patienten fand sich in der PET nebenbefundlich ein Hypometabolismus im Bereich der linken Zentralregion. Die sonstigen erhobenen Befunde erlaubten keine sichere Zuordnung des Fokus zu einer Hemisphäre.

In der Gruppe 1 ist mit einem Anteil von 9/22 die Zahl der Patienten mit diskreten fokal motorischen Auffälligkeiten im interiktalen Befund relativ hoch. Dabei handelte es sich in zwei Fällen um unilaterale Sensibilitätsstörungen, bei den restlichen Patienten um milde Hemiparesen, unilaterale Störungen von Koordination und Feinmotorik oder um Seitendifferenzen des Reflexniveaus der Muskeleigenreflexe. Um zu überprüfen, ob diese Tatsache die im Gruppenmittelwert errechneten Lateralisationsindices wesentlich beeinflusst (Darstellung des metabolischen Korrelats eines interiktalen Funktionsdefizits im Gegensatz oder zusätzlich zur iktal symptomatogenen Zone), wurden für die 9 neurologisch auffälligen Patienten die Lateralisationsindices getrennt berechnet und mit denen der gesamten Gruppe 1 verglichen. Die folgende Graphik (Abbildung 3) zeigt die Ergebnisse dieses Vergleichs für die Regionen, in denen die Gruppe 1 in der individuellen regionalen Analyse signifikante Lateralisation zeigt (d.h.: für mindestens 30% der Patienten der Gruppe 1 weicht der Lateralisationsindex für die jeweilige Region um mindestens 2 Standardabweichungen vom mittleren Lateralisationsindex der Kontrollgruppe in dieser Region ab). In keiner der Regionen kam es zu einer signifikanten Abweichung der Lateralisationsindices.

**Abbildung 3:**

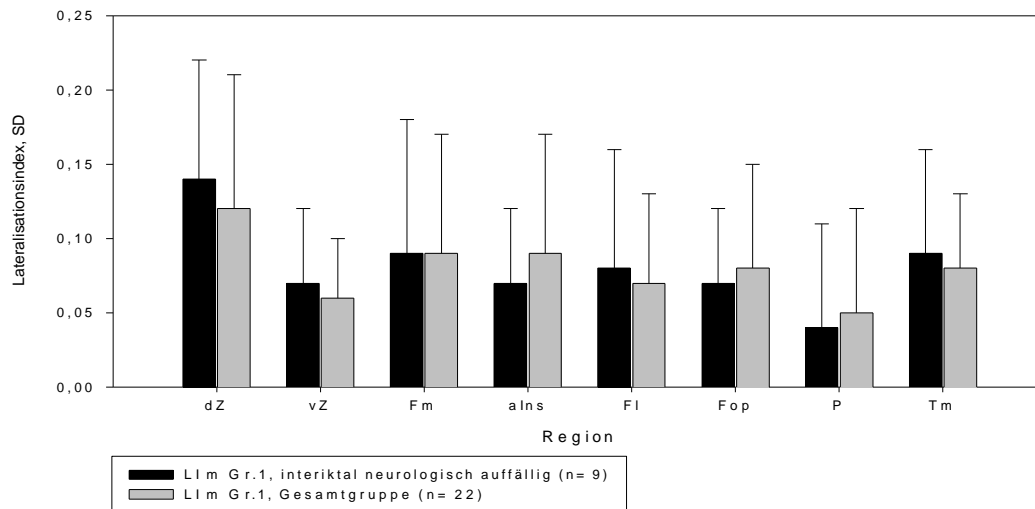


Abb. 3: Vergleich der für die Gruppe 1 signifikanten Lateralisationindices mit den mittleren LI-Werten der Patienten aus Gruppe 1, die im interiktalen Intervall neurologische Symptome bieten.

### 4.3 Ergebnisse der MRT-Auswertung

Die visuelle Analyse der MRT-Scans ergab bei 24 der 48 Patienten, also in 50%, Hinweise auf eine umschriebene Läsion als möglichen epileptogenen Fokus. Dabei bestand bei 17 Patienten durch den Nachweis verschmächtigter oder verplumpter Gyri, von Regionen mit unscharfer Mark-Rinden-Grenze oder von Herden grauer Substanz im Bereich des Marklagers der Verdacht auf das Vorliegen einer fokalen kortikalen Dysplasie (bei 7 Patienten frontozentral, bei 3 Patienten frontoorbital oder frontopolar, bei je 2 Patienten frontomesial, zentroparietal oder im Bereich der Inselrinde und bei einem Patienten parietookzipital). Bei 7 lag eine fokale Läsion anderer Ursache vor, in 5 Fällen frontal, bei 2 Patienten parietookzipital.

Bei einem Patienten zeigte das MRT ein Mißbildungssyndrom, das die gesamte linke Hemisphäre umfaßte, so daß zwar eine Lateralisation, aber keine Lokalisierung ermöglicht wurde.

Bei 4 weiteren Patienten zeigte die Kernspintomographie multifokale bilaterale Veränderungen, davon bei einem multiple Marklagerläsionen, bei den restlichen drei Patienten kleinere kortikale Läsionen. Diese betrafen bei einem Patienten den rechten frontalen sowie den linken okzipitalen Kortex (FG) und bei zwei weiteren Patienten den fronto-zentro-parietalen Kortex, so daß in diesen Fällen bei fehlender Lateralisation eine Lokalisierung des Befundes möglich war.

## 4.4 Ergebnisse der PET-Untersuchungen

### 4.4.1 Globaler Stoffwechsel

Für die Kontrollgruppe, die Gesamtgruppe der Patienten sowie die verschiedenen Untergruppen ergaben sich folgende Mittelwerte des globalen zerebralen Glukosemetabolismus:

**Tabelle 3:**

Gruppe	CMRGlu-Mittelwert (in $\mu\text{mol}/100\text{g}/\text{min}$ )	CMRGlu-Standardabweichung (in $\mu\text{mol}/100\text{g}/\text{min}$ )
Kontrollgruppe	31,4	5,7
Patienten-Gesamtgruppe	26,9	7,1
klonische Anfälle (n=22)	26,2	6,4
tonische Anfälle (n=19)	26,8	8,1
hypermot. Anfälle (n=18)	27,7	8,7
Versivanfälle (n=12)	27,0	6,2

Tab. 3: Mittelwert und Standardabweichung des globalen zerebralen Glukosemetabolismus für die Kontrollgruppe und die Patientengruppen.

Damit lagen die Mittelwerte des globalen Metabolismus in der Kontrollgruppe höher als die der Patienten-Gesamtgruppe (im U-Test  $p=0,03$ ) und der Untergruppen mit klonischen oder tonischen Anfällen (im U-Test für Gruppe 1  $p=0,02$ , für Gruppe 2  $p=0,02$ ). Die globalen Metabolismuswerte der Patienten mit hypermotorischen Anfällen oder Versivanfällen unterschieden sich nicht signifikant von der Kontrollgruppe (im U-Test für Gruppe 3  $p=0,08$ , für Gruppe 4  $p=0,06$ ).

### 4.4.2 Regionale Bildanalyse der einzelnen Patienten

#### 4.4.2.1 Qualitative Ergebnisse der regionalen Analyse

1. Patienten mit klonischen Anfällen: Bei jeweils 5 Patienten war im Bereich der Zentralregion der regionale Metabolismus nur im oberen, beziehungsweise nur im unteren Anteil der Zentralregion lateralisiert. Bei 11 Patienten dieser Gruppe bestanden Seitendifferenzen über die gesamte Zentralregion, davon in 9 Fällen mit deutlichem Schwerpunkt im Bereich der oberen Zentralregion. Insgesamt zeigte die regionale Individualanalyse also bei 21 der 22 Patienten mit klonischen Anfällen signifikant lateralisierte Befunde in der Zentralregion, wobei in 14 Fällen der Schwerpunkt der Metabolismusminderung im oberen Teil der Zentralregion lag.

Diese signifikanten Minderungen betrafen in 20 Fällen die Hemisphäre kontralateral zu der Körperseite, auf der die Klone auftraten. Bei einem Patienten (MB) war die Metabolismusreduktion ipsilateral zur Seite der Klone. Dieser Patient zeigt in der unteren Zentralregion eine Lateralisation mit einem Standardabweichungsindex (SI) von 2,19.

2. Patienten mit tonischen Anfällen: Eine Besonderheit dieser Gruppe war das häufige Auftreten von bilateraler Reduktion des Glukosemetabolismus im Bereich des frontomesialen Kortex, 7 der 19 Patienten zeigten in diesem Bereich bilateral eine signifikante Minderung des rCMRGlu. Auch bei 3 der 7 Patienten, die in dieser Region keine signifikante Lateralisation zeigten, waren die

rCMRGlu-Werte frontomesial bilateral signifikant reduziert. Zwei weitere Patienten wiesen, bei beidseits niedrigen Werten, eine nur unilateral signifikante Reduktion des Metabolismus auf. Insgesamt fanden sich damit bei 17 der 19 Patienten signifikante Auffälligkeiten im Bereich des frontomesialen Kortex.

3. Patienten mit hypermotorischen Anfällen: bei Berechnung des Lateralisationsindex für die Mittelwerte von durchschnittlich drei in dieser Region je Seite ausgemessenen Schichten zeigte sich im oberen Anteil des anterioren Cingulums nur bei 6 von 18 Patienten eine signifikante Lateralisation. Bei 4 von ihnen sowie 6 weiteren Patienten dieser Gruppe fiel auf, daß sie in der Einzelbildanalyse deutlich lateralisierte Befunde mit teilweise von Schicht zu Schicht wechselnder Seitenbetonung hatten, so daß bei Mittelwertberechnung über mehrere Schichten ein deutlich geringerer Seitenunterschied meßbar war als auf den Einzelschichten. Die Berechnung über die einzelnen Schichten ergab einen Lateralisationsindex, der sich mit einem Standardabweichungsindex von 3,65 von dem entsprechend bestimmten LI der Kontrollgruppe unterschied. Dieses Phänomen für die Patientengruppe mit hypermotorischen Anfällen stärker ausgeprägt als für die anderen Gruppen (Standardabweichungsindex über die Einzelschichten für Gruppe 1 in dieser Region = 0,39, für Gruppe 2= 2,10 und für Gruppe 4= 2,58). Ein signifikanter Unterschied im Kruskal-Wallis-Test ergab sich aber nur zu Gruppe 1 ( $p < 0,015$ ).

4. Patienten mit Versivsymptomatik: Im Vergleich zu den anderen Gruppen waren extrafrontale Regionen, insbesondere der parietale und okzipitale Kortex deutlich häufiger betroffen. Zudem wurden relativ hohe Standardabweichungsindices erreicht. Während sich in den anderen Gruppen eine sehr gute Übereinstimmung in der Lateralisation durch Anfallssymptomatik und PET-Befund fand, fiel in dieser Gruppe auf, daß keine Zusammenhänge zwischen der Richtung der Version und der Lateralisation des PET-Befundes erkennbar waren. Für 7 der 12 Patienten war die Richtung der Drehbewegung kontralateral zur Seite des Haupt PET-Befundes, für 5 Patienten ipsilateral.

#### **4.4.2.2 Lateralisationsindices und Standardabweichungsindex**

Bei der Analyse der individuellen PET-Bilder fanden sich bei fast allen Patienten Regionen mit unilateraler Minderung des Glukosemetabolismus, die zumeist Kortexareale mit primär oder sekundär motorischer Funktion ipsilateral zur Seite des vermuteten epileptogenen Fokus betrafen. In der entsprechenden Region der kontralateralen Hemisphäre erschien der Metabolismus zumeist unverändert, was bei Berechnung der Lateralisationsindices für diese Regionen zu signifikanten Abweichungen von den Mittelwerten der Kontrollgruppe führte. In einigen Fällen bestanden aber, besonders bei Patienten mit frontomesialem Hypometabolismus, auch umschriebene bilaterale Stoffwechsellinderungen. Wegen des beidseits reduzierten rCMRGlu ergaben sich hier zumeist nur geringe Seitendifferenzen und damit unauffällige LI-Werte. Bei einem Patienten (OK) fand sich für keine Region eine statistisch signifikante Seitendifferenz der Metabolismuswerte und bei einem anderen (VH) lagen ausgeprägtere bihemisphärische Auffälligkeiten vor, die keine sichere Lateralisation erlaubten.

Mit Hilfe von anatomisch orientierten Regions of Interest konnten bei 47 der 48 Patienten Regionen ermittelt werden, für die der LI den Mittelwert der LIs der Kontrollpersonen in der entsprechenden Region um mindestens 2 Standardabweichungen überstieg, also ein  $SI > 2$  vorlag, davon bestanden bei 45 Patienten in mindestens einer Region sogar Abweichungen um mehr als 3 Standardabweichungen. Von den jeweils bestimmten 18 Lateralisationsindices zeigten je Patient im Durchschnitt 6,15 eine signifikante Abweichung von den Werten der Kontrollgruppe. In 46 Fällen war eine klare Lateralisation des Befundes vorhanden, davon allerdings bei 15 Patienten mit geringer ausgeprägten, aber ebenfalls signifikanten Befunden auch in der kontralateralen Hemisphäre. Signifikante Reduktionen des rCMRGlucose kontralateral zum Hauptbefund der PET-Untersuchung fanden sich am häufigsten temporomesial (bei 8 der 15 Patienten) und frontomesial (bei 4 der 15 Patienten).

Für die verschiedenen Untergruppen ergaben sich folgende Regionen mit pathologischem Lateralisationsindex. Dabei werden nur Regionen berücksichtigt, die bei mindestens 30% der Patienten einer Gruppe pathologisch lateralisiert waren und somit als fraglos lateralisiert zu werten sind.

1. Patienten mit klonischen Anfällen (n=22):

Durchschnittlich zeigten bei jedem Patient 6,7 Regionen pathologische Lateralisation. In absteigender Häufigkeit waren betroffen:

obere und untere Zentralregion (je 16 / 22), SI im Gruppenmittel für dZ = 4,70, für vZ = 3,07

frontomesialer Kortex (15 / 22), SI im Gruppenmittel = 6,40

temporomesiale Strukturen (13 / 22), SI im Gruppenmittel = 3,14

anteriore Inselrinde (11 / 22), SI im Gruppenmittel = 2,88

frontolateraler und frontoorbitaler Kortex (je 10 / 22), SI im Gruppenmittel: FI = 3,69, Fo = 2,97

frontoorbitales Operkulum (9 / 22), SI im Gruppenmittel = 1,88

parietaler Kortex (8 / 22), SI im Gruppenmittel = 2,98

In den folgenden Diagrammen sind für die Gruppe 1 die nach den genannten Kriterien signifikanten Regionen zunächst gegen die Anzahl der Patienten in der Gruppe aufgetragen, die in der jeweiligen Region signifikante LI zeigen (Abbildung 4), das darunterstehende Diagramm zeigt die Standardabweichungsindices für diese Regionen im Gruppenmittel (Abbildung 5).



**Abbildung 4:**

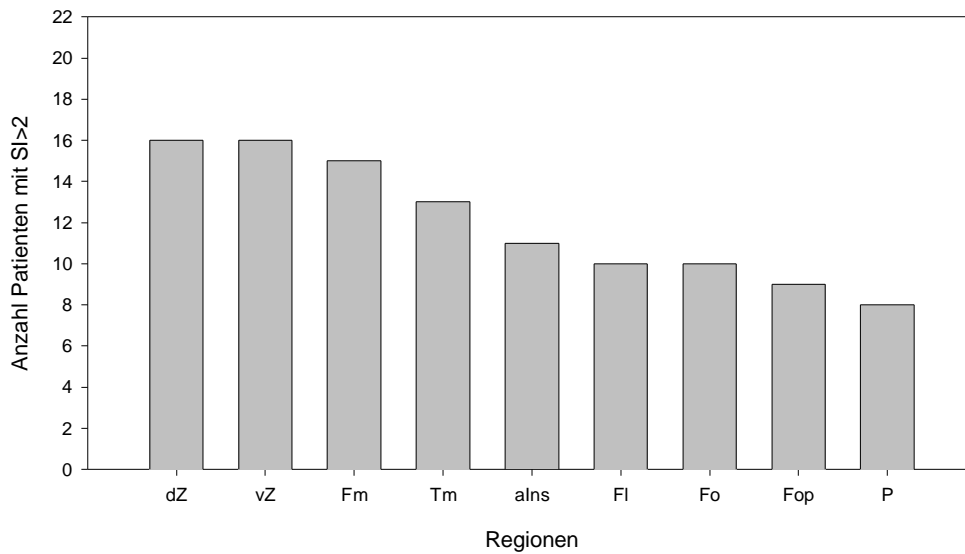


Abb. 4: Regionen, in denen mindestens 30% der Patienten aus Gruppe 1 einen Lateralisationsindex zeigten, der um >2 Standardabweichungen vom mittleren LI der Kontrollgruppe für die entsprechende Region abwich (d.h. Standardabweichungsindex SI >2). Auf der x-Achse sind die Regionen aufgelistet, auf der y-Achse die Anzahl der Patienten mit signifikanter Lateralisation in der jeweiligen Region.

**Abbildung 5:**

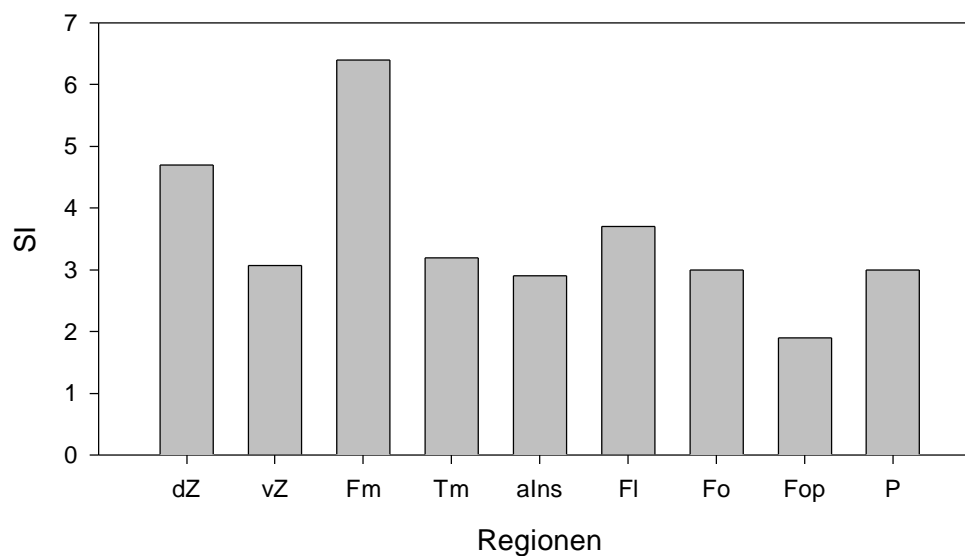


Abb. 5: mittlere Standardabweichungsindices (SI) der Patienten aus Gruppe 1, aufgetragen gegen die in Abbildung 4 aufgezeigten Regionen.

2. Patienten mit tonischen Anfällen (n=19):

In dieser Gruppe fanden sich je Patient im Durchschnitt 5,5 Regionen mit signifikanter Lateralisation. Am häufigsten betroffen waren:

frontomesialer Kortex (12 /19), SI im Gruppenmittel = 4,66

untere Zentralregion (11 /19), SI im Gruppenmittel = 2,71

temporomesiale Strukturen (10 /19), SI im Gruppenmittel = 2,89

oberes anteriores Cingulum (8 / 19), SI im Gruppenmittel = 2,10

frontolateraler, parietaler, oberer temporolateraler Kortex, obere Zentralregion und Kleinhirn (je 7 /19), SI im Gruppenmittel: FI = 2,74, P = 2,13, TI = 1,70, dZ = 1,49, Cer = 1,36

Die folgenden Diagrammen zeigen für die Gruppe 2 die für >30% der Patienten signifikant lateralisierten Regionen zunächst gegen die Anzahl der Patienten in der Gruppe aufgetragen, die in der jeweiligen Region eine signifikante Lateralisation mit SI >2 zeigten (Abbildung 6), das darunterstehende Diagramm (Abbildung 7) zeigt die Standardabweichungsindices für diese Regionen im Gruppenmittel.

**Abbildung 6:**

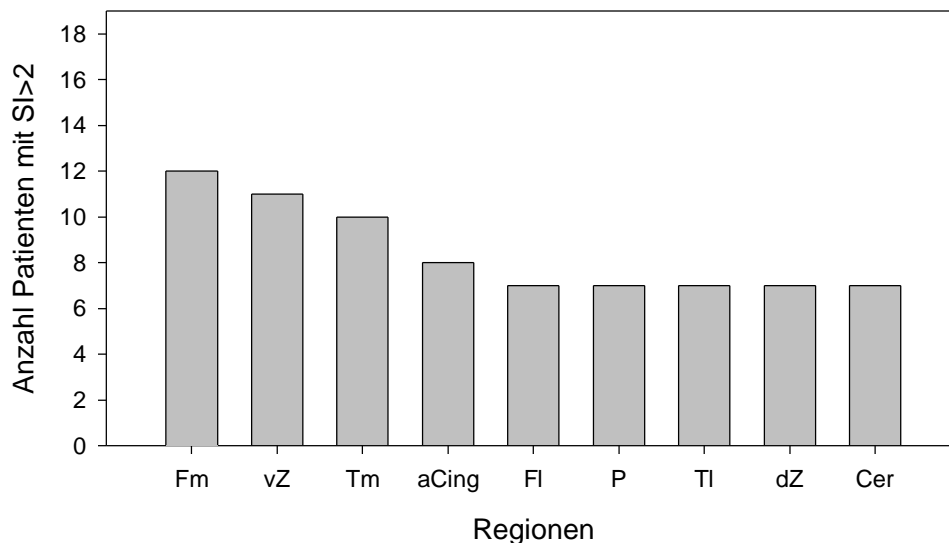


Abb. 6: Entsprechend Abbildung 4 Auflistung der Regionen mit signifikanter Lateralisation (SI >2) für die Patienten der Gruppe 2 (n=19).

**Abbildung 7:**

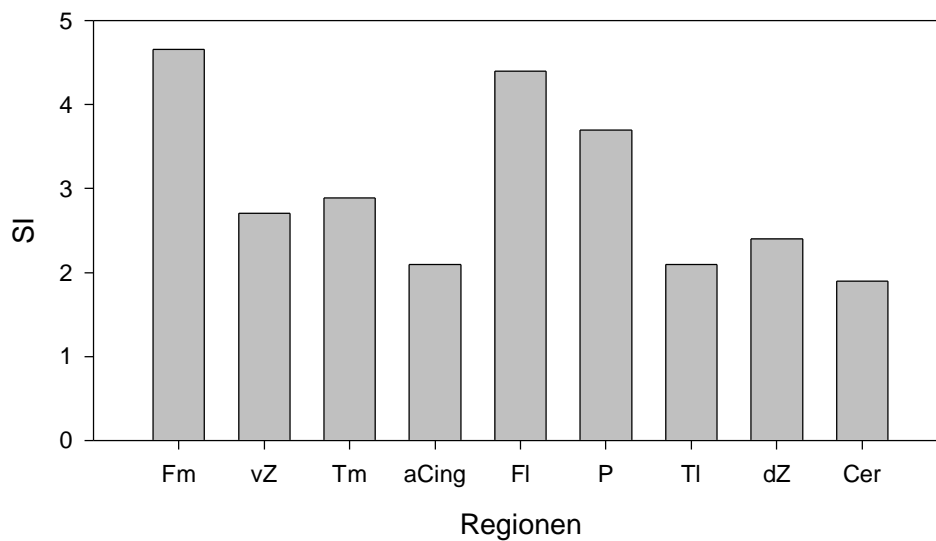


Abb. 7: mittlere Standardabweichungsindices (SI) der Patienten aus Gruppe 2 für die in Abbildung 6 aufgezeigten Regionen.

### 3. Patienten mit hypermotorischen Anfällen

In der Gruppe von Patienten mit hypermotorischen Anfällen fanden sich im Durchschnitt 4,9 Regionen mit signifikanter Lateralisation. In abnehmender Häufigkeit waren dies:

untere Zentralregion und frontomesialer Kortex (je 9/18), SI im Gruppenmittel: vZ = 2,15, Fm = 3,68

frontolateraler Kortex (8/18), SI im Gruppenmittel = 3,49

anteriore Inselrinde und temporomesiale Strukturen (je 7/18), SI im Gruppenmittel: aIns=1,84, Tm= 1,48

anteriores Cingulum und obere Zentralregion (je 6/18), SI im Gruppenmittel: aCing = 1,56, dZ = 1,09

Für Gruppe 3 sind in den folgenden Diagrammen die signifikanten Regionen zunächst gegen die Anzahl der Patienten in der Gruppe aufgetragen (Abbildung 8), die in der jeweiligen Region signifikante Lateralisation zeigen, das darunterstehende Diagramm (Abbildung 9) zeigt eine Auftragung der Standardabweichungsindices für diese Regionen im Gruppenmittel.

**Abbildung 8:**

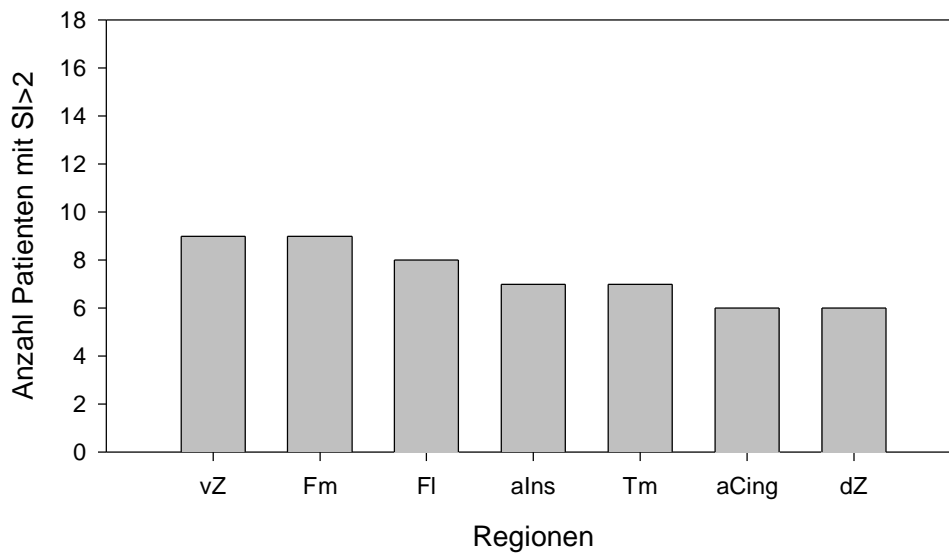


Abb. 8: Regionen, für die bei mindestens 30% der Patienten aus Gruppe 3 der Lateralisationsindex um  $>2$  Standardabweichungen vom mittleren LI der Kontrollgruppe für die entsprechende Region abwich (d.h. Standardabweichungsindex SI  $>2$ ). Wie auf Abbildung 4 und 6 zeigt die x-Achse die Regionen, die y-Achse die Anzahl der Patienten mit signifikanter Lateralisation in der jeweiligen Region.

**Abbildung 9:**

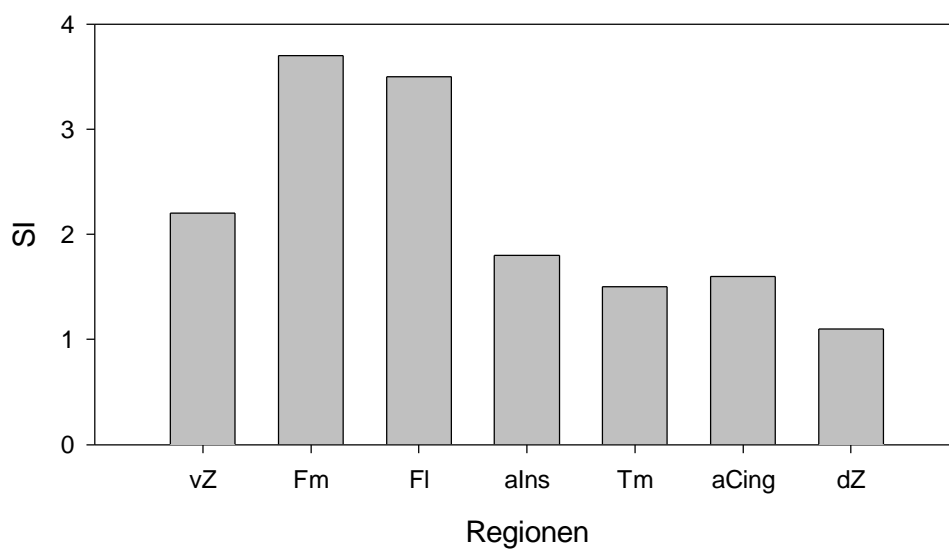


Abb. 9: mittlere Standardabweichungsindices (SI) der Patienten aus Gruppe 3 für die in Abbildung 8 aufgezeigten Regionen.

#### 4. Patienten mit Versivsymptomatik

Diese Patienten zeigten durchschnittlich in 6,41 Regionen signifikante Lateralisation des rCMRGlü. In abnehmender Häufigkeit waren betroffen:

frontomesialer Kortex (9/12), SI im Gruppenmittel = 6,18

obere und untere Zentralregion und frontolateraler Kortex (je 8/12), SI im Gruppenmittel: dZ = 4,08, vZ = 3,33, FI = 3,94

temporomesiale Strukturen (7/12), SI im Gruppenmittel = 3,12

frontoorbitaler, parietaler und okzipitaler Kortex (je 5/12), SI im Gruppenmittel: Fo = 3,09, P = 4,08, Calc = 2,16

anteriore Inselrinde (4/12), SI im Gruppenmittel = 1,33

Wie zuvor für die Gruppen 1-3 sind hier für Gruppe 4 die signifikanten Regionen zunächst (Abbildung 10) gegen die Anzahl der Patienten in der Gruppe aufgetragen, die in der jeweiligen Region signifikante Lateralisation zeigen, das darunterstehende Diagramm (Abbildung 11) zeigt eine Auftragung der Standardabweichungsindices für diese Regionen im Gruppenmittel.

**Abbildung 10:**

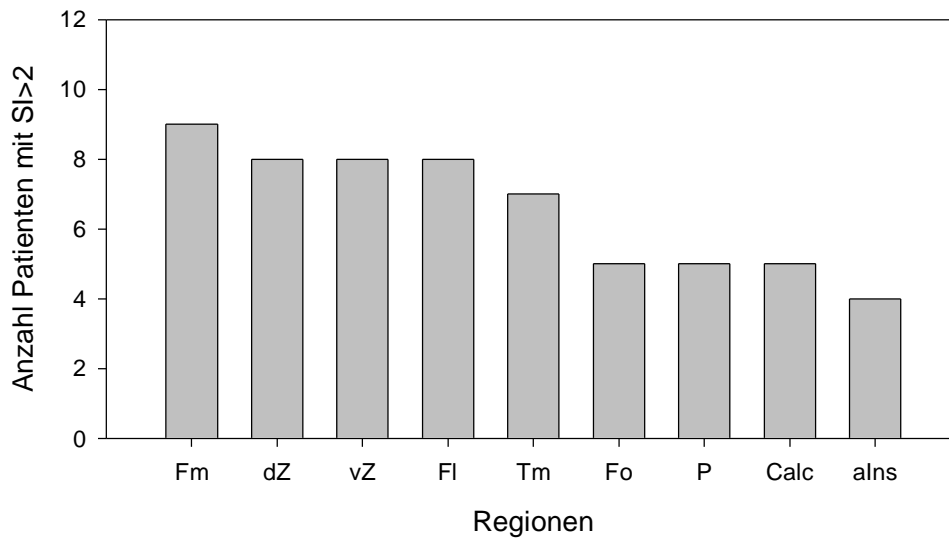


Abb. 10: Regionen mit signifikanter Lateralisation (SI > 2) für die Patienten der Gruppe 4, auf der y-Achse ist die Anzahl der Patienten mit SI > 2 für die jeweilige Region aufgetragen.

**Abbildung 11:**

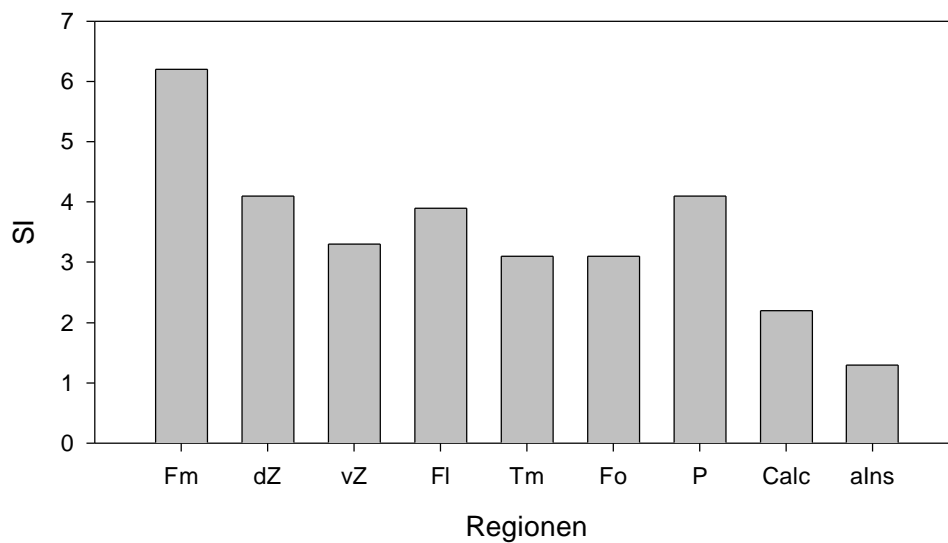


Abb. 11: mittlere Standardabweichungsindices (SI) der Patienten aus Gruppe 4 für die in Abbildung 10 aufgezeigten Regionen.

#### **4.4.2.3 Reliabilitätskoeffizienten**

Die Berechnung der Reliabilitätskoeffizienten für die wie oben beschrieben durchgeführte Bestimmung der Mittelwerte der regionalen Glukosemetabolismusraten ergab sowohl für doppelte Auswertung durch einen Untersucher ( $r = 0,96$ ) als auch für den Vergleich mit den Werten eines zweiten Auswerters ( $r = 0,93$ ) eine sehr gute Reproduzierbarkeit der regionalen Individualanalyse.

#### **4.4.3 Analyse der Hirnatlas-gestützten Bildauswertung**

Bei der atlasgestützten Auswertung der Gruppenmittelwertsbilder ergaben sich für jede der Patientengruppen charakteristische Muster der Stoffwechselaktivitätsminderung im Vergleich zum Metabolismmuster der Kontrollpersonen (Abbildungen 12 bis 14).

Für die Gruppe 1 (Patienten mit unilateral klonischen Anfällen der rechten Körperseite) lag die ausgedehnteste Region mit signifikanter Minderung des Glukosemetabolismus im oberen Abschnitt der linken perirolandischen Region, also kontalateral zur Seite der Klone (Abbildung 12).

**Abbildung 12:**

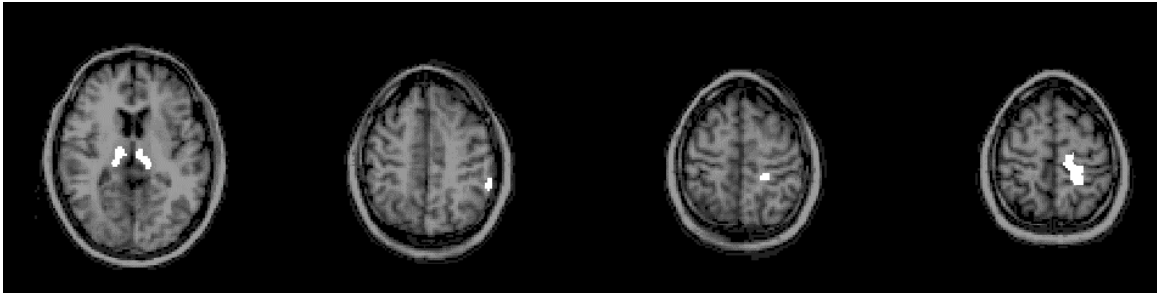


Abb. 12: Nicht konsekutive Schichten, die die wesentlichen signifikanten Metabolismusminderungen des Gruppenmittelwertsbildes von Gruppe 1 im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigen (in weiß). Zur anatomischen Orientierung erfolgte eine Überlagerung mit einem koregistrierten MRT.

Bei Gruppe 2 fand sich als Hauptbefund eine ausgeprägte Reduktion des Metabolismus im linken frontomesialen Kortex, die sich auf das mittlere und hintere Cingulum ausdehnte. Außerdem zeigte diese Gruppe Auffälligkeiten links parietal, links frontolateral, temporolateral bilateral, in den basalen Schichten rechtsbetont, im oberen temporolateralen Kortex dagegen linksseitig, mesiotemporal rechts sowie bilateral in Kleinhirn und Thalami (Abbildung 13). Bei gleichem Signifikanzniveau waren die hypometabolen Bezirke ausgedehnter als in den anderen Untergruppen.

**Abbildung 13:**

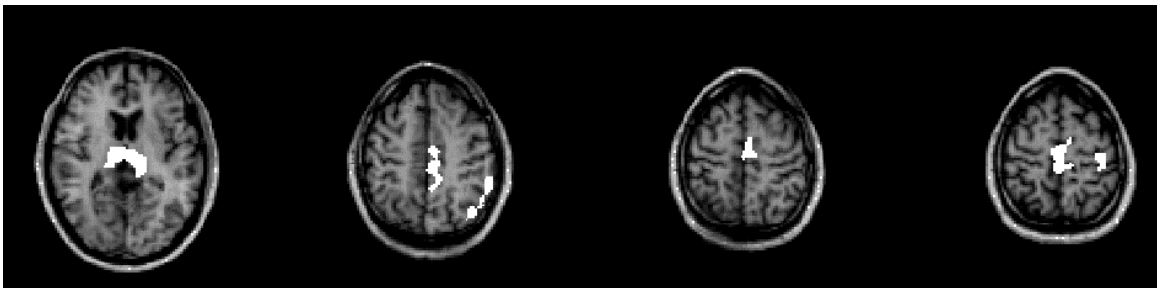


Abb. 13: Entsprechend Abb. 12 sind die wesentlichen signifikanten Metabolismusminderungen des Gruppenmittelwertsbildes von Gruppe 2 (fokal tonische Anfälle) im Vergleich zur Kontrollgruppe gezeigt.

Für die Gruppe 3 (Patienten mit hypermotorischen Anfällen) fand sich eine Metabolismusreduktion bilateral in perirolandischen und frontomesialen Arealen, rechtsseitig im Bereich der anterioren Inselrinde, des frontalen Operkulum und des Thalamus und bilateral im Kleinhirn (Abbildung 14).

**Abbildung 14:**

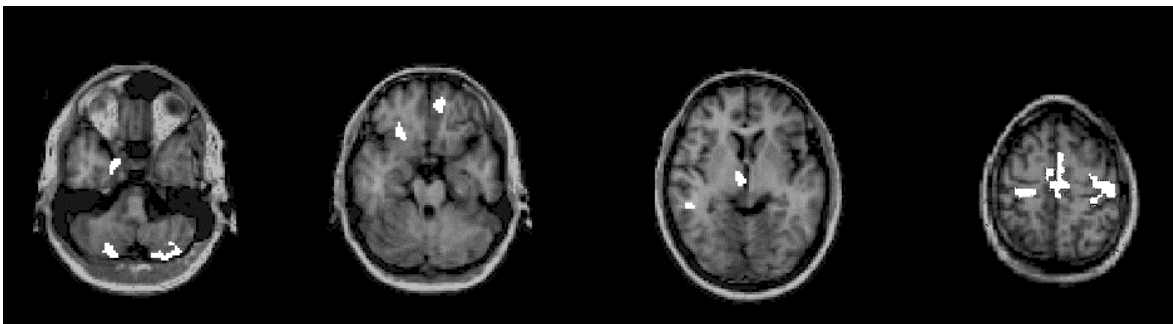


Abb. 14: Ebenfalls nicht konsekutive Schichten, die die wesentlichen im Metabolismus signifikant reduzierten Regionen aus dem Gruppenmittelwertsbild von Gruppe 3 im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigen

(in weiß). Zur anatomischen Orientierung erfolgte auch hier eine Überlagerung mit einem koregistrierten MRT.

Für die Gruppe 4 (Patienten mit Versivsymptomatik) ließen sich mit Hilfe der Gruppenbildanalyse keine signifikant reduzierten Regionen aufzeigen.

Für die Gruppen 1-3 ist eine genaue Auflistung aller in der Gruppenbildanalyse signifikant im Glukosemetabolismus reduzierten Regionen mit Größe, Metabolismuswerten, Signifikanzniveau und Lage der Regionen im Talairach-Koordinatensystem der folgenden Tabelle 4 zu entnehmen:

**Tabelle 4:**

Gruppe	Region	Schichten	Größe (in cm <sup>3</sup> )	Talairach- Koordinaten X / Y / Z	Metabolismus Patienten (µmol/100g /min) m / s	Metabolismus Kontrollgruppe (in µmol/100g/min) m / s
1. klon	Zentralregion	12, 13	2,11	20 / -25 / 50	16,26 / 1,78	28,38 / 2,13
	G.supramarg.	11	0,36	51 / -34 / 40	21,77 / 3,11	34,99 / 3,40
	Operkulum	8, 9	0,99	57 / -13 / 24	23,63 / 2,94	36,67 / 2,75
	G.temp.sup.	1, 2, 3	0,96	-48 / 8 / -18	16,54 / 3,94	29,04 / 3,36
	Thalamus	6, 7	1,22	-9 / -15 / 11	24,86 / 2,91	37,92 / 4,25
	Thalamus	7	0,81	13 / -17 / 16	25,96 / 2,27	39,01 / 2,88
	Pons	1	0,57	5 / -25 / -25	14,25 / 2,97	22,99 / 2,12
	Kleinhirn	1	0,42	44 / -72 / -27	17,69 / 4,39	31,77 / 3,53
2. ton.	frontomesial bis Cingulum	9 bis 13	15,37	5 / -6 / 40	25,80 / 3,02	36,59 / 3,58
	G.front.inf.	9	0,39	45 / 24 / 26	30,01 / 1,89	42,04 / 1,88
	G.front.inf.	7	0,60	49 / 10 / 15	29,13 / 2,02	41,15 / 2,09
	G.front.inf./med.	6, 7, 8	2,16	43 / 33 / 13	28,09 / 3,68	42,72 / 3,30
	G.supramarg.	8 bis 13	13,10	49 / -16 / 36	23,81 / 3,54	35,11 / 3,92
	G.präcentralis	12	0,68	32 / -18 / 48	22,29 / 4,23	32,65 / 4,04
	G.präcentralis	8, 9, 10	1,77	47 / -7 / 28	26,17 / 2,13	36,76 / 2,58
	par. Operkulum	7	1,25	50 / -4 / 15	29,64 / 0,65	40,16 / 0,99
	par. Operkulum	6, 7	3,33	-45 / -12 / 12	28,98 / 1,82	39,77 / 2,54
	G.brev.insulae	5	1,72	-37 / 19 / -1	29,26 / 2,81	40,23 / 3,39
	G.orbitalis	3	1,59	-28 / 40 / -12	22,51 / 5,07	34,70 / 3,94
	G.subfrontalis	3, 4	1,74	6 / 37 / -12	28,55 / 1,84	40,53 / 2,66
	G.temp.sup.	1 bis 5	5,90	-50 / 2 / -13	24,21 / 2,63	43,75 / 2,43
	G.temp.sup.	4 bis 7	3,25	57 / -22 / 1	24,75 / 3,38	35,59 / 3,54
	G.temp.med.	7, 8	1,46	-45 / -48 / 20	27,39 / 3,57	37,90 / 3,73
	G.temp.inf.	3	0,88	-44 / -44 / -10	25,14 / 1,14	34,84 / 1,30
	G.occ.-temp.lat	4	0,57	-30 / -38 / -11	24,26 / 1,39	32,51 / 1,63
	G.occ.-temp.lat.	4	0,39	-25 / -67 / -11	28,64 / 0,42	37,48 / 0,78
	G.occ.-temp.med	4, 5, 6	4,45	25 / -37 / -3	19,17 / 2,74	27,91 / 3,22
	Hippokampus	2, 3	1,87	-10 / -9 / -15	15,25 / 3,12	22,83 / 3,06
	Thalamus	6, 7	2,89	-11 / -11 / 11	23,42 / 3,68	35,55 / 5,04
	Thalamus	6, 7	3,20	14 / -14 / 11	22,95 / 4,53	33,80 / 6,43
	Putamen	5, 6	1,27	23 / -1 / 1	28,42 / 2,29	38,23 / 3,1
	N.caudatus	4, 5	1,56	-10 / 10 / -5	26,14 / 4,44	37,07 / 3,87
	N.ruber	5	1,64	6 / -25 / -2	20,26 / 2,86	28,73 / 3,72
	Pons	1, 2, 3	4,03	4 / -25 / -19	13,61 / 2,52	21,04 / 2,38
	Kleinhirn	1, 2, 3	7,83	-17 / -80 / -20	22,82 / 1,75	33,28 / 1,75
	Kleinhirn	1 bis 4	13,70	36 / -75 / -19	20,37 / 4,58	31,90 / 4,24
	Kleinhirn	2, 3	2,11	-39 / -60 / -16	24,53 / 1,31	33,67 / 1,24
	Kleinhirn	3	0,44	3 / -65 / -15	21,74 / 0,96	29,96 / 0,99



Fortsetzung Tabelle 4:

Gruppe	Region	Schichten	Größe (in cm <sup>3</sup> )	Talairach- Koordinaten X / Y / Z	Metabolismus Patienten ( $\mu$ mol/100g /min) m / s	Metabolismus Kontrollgruppe (in $\mu$ mol/100g/min) m / s
<b>3. hypermot. (n = 18 )</b>	Lobulus paracentralis	14	0,23	7 / -10 / 62	22,72 / 0,98	30,88 / 0,79
	Lob. paracentr.	14	0,26	3 / -12 / 62	28,73 / 0,61	36,82 / 0,87
	Lob. paracentr.	13	0,23	7 / -33 / 56	22,59 / 2,55	30,06 / 2,38
	ob. Zentralregion	14	0,26	-35 / -22 / 63	27,45 / 0,52	36,36 / 0,87
	ob. Zentralregion	13	0,26	28 / -27 / 55	27,55 / 1,35	35,20 / 1,33
	unt. Zentralregion	9	0,68	-51 / -2 / 27	29,05 / 1,27	37,14 / 1,90
	unt. Zentralregion	9	0,29	55 / -12 / 25	28,63 / 1,56	28,65 / 1,23
	Präcuneus	13	0,52	8 / -46 / 56	24,99 / 3,40	33,43 / 3,52
	Präcuneus	12	0,39	6 / -38 / 50	29,07 / 4,36	39,78 / 5,20
	Cingulum	11	0,29	6 / -22 / 41	35,81 / 2,45	46,63 / 2,28
	G.front.med.	5	0,29	-44 / 45 / 0	26,74 / 2,85	38,58 / 2,20
	front. Operkulum	6	0,39	35 / 22 / 6	29,92 / 4,70	41,59 / 4,78
	front. Operkulum	6	0,39	45 / 2 / 6	31,43 / 1,40	41,42 / 0,93
	G.occ.-temp.lat.	3	0,52	-37 / -47 / -14	21,69 / 1,19	33,41 / 0,83
	G.temp.inf.	3, 4	1,30	-46 / -51 / -12	19,76 / 2,78	29,83 / 2,83
	Thalamus	7	0,52	-7 / -12 / 15	30,62 / 1,83	42,66 / 2,20
	Pons	1, 2, 3	2,24	4 / -27 / -21	15,89 / 1,70	23,73 / 1,73
	Kleinhirn	1, 2	3,30	-31 / -54 / -21	18,20 / 3,29	31,32 / 3,33
	Kleinhirn	1, 2, 3	1,82	-17 / -78 / -21	23,18 / 1,19	34,77 / 1,39
Kleinhirn	1, 2	0,75	37 / -52 / -26	17,64 / 3,46	29,10 / 3,07	
Kleinhirn	3	0,57	-15 / -61 / -15	20,46 / 1,16	29,28 / 1,35	
Kleinhirn	3	0,49	11 / -76 / -16	23,27 / 0,97	34,64 / 1,01	
<b>4. versiv</b>	keine signifikanten Regionen					

Tab. 4: Talairach-Koordinaten der in der Hirnatlas-gestützten Bildanalyse signifikanten Regionen ( $p < 0,001$  im zweiseitigen t-Test). Die Koordinaten bezeichnen den Schwerpunkt der jeweiligen Region im Talairach-Koordinatensystem. Dabei bezeichnen positive Werte der X-Koordinate Regionen in der linken Hemisphäre, negative Werte die rechte Hemisphäre. m/s bezeichnet Mittelwert und Standardabweichung.

Die Regionen in den unteren 1-2 Schichten waren aus methodischen Gründen nur eingeschränkt verwertbar, denn bei einem Teil der Patienten und Kontrollpersonen waren Kleinhirn und/oder temporobasaler Kortex bei der PET-Messung nur unvollständig erfaßt.

Eine Berechnung von Gruppenvergleichs-t-Bildern für die Patientengruppen mit unilateral klonischer oder mit tonischer Anfallssymptomatik unter Beschränkung auf die Bilder der Patienten mit fokal motorischen Entäußerungen der rechten Körperseite ergab eine prinzipiell gleiche Verteilung der hypometabolen Areale wie oben beschrieben, allerdings wegen der geringeren Gruppengröße nur auf einem niedrigerem Signifikanzniveau.

Für die Gruppe der Patienten mit Versivsymptomatik ergaben sich auch dann keine signifikanten Minderungen, wenn die Bilder der Patienten, die nach rechts gerichtete Drehbewegung zeigten, vor Berechnung der Mittelwertbilder „gespiegelt“ wurden, so daß die PET-Bilder bezüglich der Drehrichtung für alle Patienten gleich ausgerichtet waren.

#### **4.4.4 Vergleich von Gruppenbildern und Individualbildanalyse**

Im folgenden werden die Ergebnisse der individuellen regionalen Analyse denen der atlasgestützten Gruppenbildanalyse gegenübergestellt. Beim Vergleich ist zu beachten, daß sich, auf Grund des unterschiedlichen methodischen Ansatzes, die anatomischen Grenzen der genannten Regionen für die verschiedenen Verfahren nicht genau entsprachen. Während in der individuellen Bildanalyse die Grenzen der Regionen entsprechend der anatomischen Strukturen gewählt wurden, unabhängig von der Ausdehnung eventuell vorhandener Stoffwechsellinderungen, wurden die Grenzen der durch Gruppenbildanalyse ermittelten Regionen durch die statistischen Gruppenmittelwerts-Differenzen der Metabolismuswerte zwischen Patientengruppe und Kontrollgruppe vorgegeben. Wie oben beschrieben, erfolgte die anatomische Zuordnung der so ermittelten Stoffwechsellinderungen erst sekundär durch Überlagerung mit den Strukturen des CBA sowie durch Überlagerung mit einem zugehörigen MRT-Referenzgehirn. Dabei war es häufig so, daß die nach Signifikanzkriterien ermittelten Regionen kleiner waren als die anatomische Struktur, der sie zugeordnet wurden, in anderen Fällen wurden Grenzen benachbarter anatomischer Strukturen überschritten.

In der Tabelle 5 (Seite 67) werden den Regionen, für die in der Individualbildanalyse mindestens 30% der Patienten der jeweiligen Gruppe eine signifikante Lateralisation ( $SI > 2$ ) zeigten, die Ergebnisse der CBA-gestützten Bildauswertung gegenübergestellt.

#### **4.5 Herdbefunde im Methodenvergleich**

In diesem Abschnitt wird zunächst die Sensitivität der verschiedenen Methoden sowie die Zuordnung des Anfallsursprungs zur rechten oder linken Hemisphäre durch klinische Symptomatik, iktale EEG-Aufzeichnungen, MRT und FDG-PET miteinander verglichen. Im Weiteren wird für die Untergruppen mit verschiedenen fokal motorischen Anfallssymptomen überprüft, ob ihnen typische regionalen Auffälligkeiten im EEG, MRT oder FDG-PET zuzuordnen sind, es wird also ein Versuch der Lokalisation typischer Befunde für verschiedene Formen motorischer Anfälle unternommen.

In Tabelle 11 (Seite 77) werden die Gruppenzuordnung der Patienten und die Einordnung der Hauptbefunde von klinischer Symptomatik, iktalem EEG, interiktaler PET und MRT bezüglich Lateralisation und Lokalisation zusammengefaßt.

Tabelle 5:

Gruppe	Regionen	LI Kontr. m	LI Kontr. s	LI Pat. m	SI Pat.	Gruppen t-Bild
<b>1. klonische Anfälle</b>	Perirolandisch oZ	0,03	0,02	0,12	4,5	s
	uZ	0,02	0,02	0,06	2,0	s
	frontomesial	0,02	0,01	0,09	7,0	ns
	anteriore Insel	0,04	0,02	0,09	2,5	ns
	frontolateral	0,02	0,01	0,07	5,0	ns
	frontoorbitales Operkulum	0,03	0,03	0,08	1,7	s
	parietal	0,02	0,01	0,05	3,0	s
	temporomesial	0,02	0,02	0,08	3,0	ns
<b>2. tonische Anfälle</b>	frontomesial	0,02	0,01	0,07	5,0	s
	oberes ant. Cingulum	0,02	0,02	0,07	2,5	s
	perirolandisch oZ	0,03	0,02	0,06	1,5	s
	uZ	0,02	0,02	0,06	2,0	s
	parietal	0,02	0,01	0,04	2,0	s
	frontolateral	0,02	0,01	0,05	3,0	s
	parahippocampal	0,02	0,02	0,07	2,5	s
	hoch temporolateral Kleinhirn	0,01 0,02	0,02 0,02	0,04 0,05	1,5 1,5	s s
<b>3. hypermot. Anfälle (Atlas-Analyse n=18)</b>	perirolandisch oZ	0,03	0,02	0,05	1,0	s
	uZ	0,02	0,02	0,05	1,5	s
	frontomesial	0,02	0,01	0,06	4,0	s
	frontolateral	0,02	0,01	0,06	4,0	s
	anteriores Cingulum	0,02	0,02	0,05	1,5	s
	ant.Inselrinde/frontales Operkulum	0,04	0,02	0,07	1,5	s
	parahippocampal	0,02	0,02	0,05	1,5	ns
<b>4. Versivanfälle</b>	frontomesial	0,02	0,01	0,08	6,0	ns
	perirolandisch oZ	0,03	0,02	0,11	4,0	ns
	uZ	0,02	0,02	0,07	2,5	ns
	frontolateral	0,02	0,01	0,07	5,0	ns
	frontoorbital	0,02	0,02	0,07	2,5	ns
	parietal	0,02	0,01	0,07	5,0	ns
	okzipital	0,02	0,02	0,06	2,0	ns
	anteriore Inselrinde	0,04	0,02	0,06	1,0	ns
	parahippocampal	0,02	0,02	0,08	2,0	ns

Tab. 5: Vergleich der Verteilung von Regionen mit signifikanter Metabolismusreduktion in der Individualbild- und der Hirnatlas-gestützten Gruppenbildanalyse. Als „Regionen“ sind diejenigen Regionen aufgeführt, für die in der Individualbildanalyse bei mindestens einem Drittel der Patienten der jeweiligen Gruppe eine signifikante Lateralisierung bestand. In der CBA-gestützten Gruppenbildanalyse fanden sich zusätzlich für alle Gruppen zumeist bilaterale Metabolismusreduktionen in Kleinhirn und Thalami, die hier nicht erwähnt sind.

„LI Kontr. m“ und „LI Kontr. s“ bezeichnen die Mittelwerte bzw. Standardabweichungen der Lateralisationsindices der Kontrollgruppe für die jeweilige Region, in der Spalte „LI Pat m“ und „SI Pat“ sind die entsprechenden Werte für die Patientengruppen aufgelistet. Im Gruppenmittel signifikant sind alle Regionen mit  $SI > 2,0$ . Für die Spalte „Gruppenbildanalyse“ bedeutet s = signifikant (mit  $p < 0,001$ ), ns = nicht signifikant.

### 4.5.1 Sensitivität

Die Sensitivität (S) einer Untersuchungsmethode beschreibt die Wahrscheinlichkeit, mit der bei Vorliegen einer Krankheit (K) pathologische Befunde (P) erhoben werden. Sie errechnet sich nach der Formel  $S = P / K$  und betrug in der Gesamtgruppe der untersuchten Patienten für das iktales EEG, das bei 40 der 48 Patienten pathologisch verändert war  $S = 40/48 = 0,83$ , was einer Häufigkeit pathologischer Befunde von 83% entsprach. Dabei fanden sich allerdings nur in 27 Fällen, also bei 56% der Patienten lateralisierte Befunde.

Entsprechend errechnete sich für die MRT eine Sensitivität von  $S = 28/48 = 0,58$  (58%). Hier fanden sich lateralisierte Befunde in 20 Fällen beziehungsweise in 42%. Für die PET betrug die Sensitivität  $S = 47/48 = 0,98$  (das entspricht pathologischen Stoffwechsellinderungen bei 98% der Patienten). Dabei war der Hauptbefund in 46 Fällen (96%) lateralisiert.

Abbildung 15 veranschaulicht die relative Häufigkeit der Erhebung pathologischer Befunde durch die verschiedenen Untersuchungsmethoden. Bei lateralisierten Befunden ist noch keine Aussage dazu getroffen, ob die Lateralisation zur Seite des Fokus erfolgt, diese Frage wird in den folgenden Kapiteln untersucht.

**Abbildung 15:**

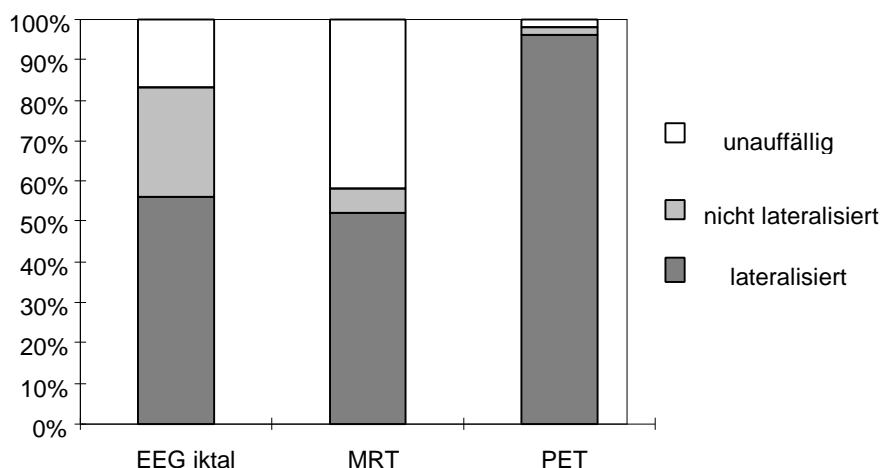


Abb.15: Relative Häufigkeit pathologischer und unauffälliger Befunde durch iktales EEG, MRT und FDG-PET in der Gesamtgruppe der Patienten. Die pathologischen Befunde sind unterteilt in solche mit bzw. ohne Lateralisation.

### 4.5.2 Lateralisation

Die Lateralisation der Anfälle durch die Anfallssymptomatik, das iktales EEG, die Magnetresonanztomographie und die interiktale PET-Untersuchung sind für die Gesamtgruppe der Patienten in Tabelle 6 zusammengefasst.

**Tabelle 6:**

	<b>Klinik iktal</b>	<b>iktales EEG</b>	<b>MRT</b>	<b>FDG- PET</b>
<b>rechte Hemisphäre</b>	8	10	8	18
<b>linke Hemisphäre</b>	19	16	17	28
<b>keine Lateralisation</b>	21	22	23	2

Tab. 6: Häufigkeit lateralisierter Befunde in der Gesamtgruppe der Patienten in Abhängigkeit von der verwendeten Untersuchungsmethode.

Als fokal motorische iktale Symptomatik mit lateralisierender Bedeutung wurden unilaterale Kloni, unilateral tonische Symptome oder bilateral tonische Symptome mit deutlicher Asymmetrie und Betonung einer Körperseite jeweils als Hinweis auf Anfallsursprung in der kontralateralen Hemisphäre gewertet. Da die Bedeutung von Versivbewegungen für Lateralisation in der Literatur umstritten ist, wurden Versivanfälle, ebenso wie hypermotorische Anfälle, nur dann als lateralisiert eingestuft, wenn sonstige lateralisierenden Symptome vorhanden waren.

Ausgedehntere bihemisphärische Befunde wurden für alle Methoden dann als lateralisiert eingestuft, wenn sich ein klarer Schwerpunkt in einer Hemisphäre zeigte und die kontralaterale Hemisphäre deutlich geringer betroffen war. Andernfalls wurden die Befunde als nicht lateralisiert gewertet.

Für 8 der 48 Patienten kamen alle vier Methoden zum gleichen Ergebnis bezüglich der Lateralisation des Anfallsursprungs.

In 18 Fällen wiesen drei der Methoden auf die gleiche Hemisphäre, während die vierte keine Lateralisation erbringen konnte. Bei 7 dieser 18 Patienten zeigte das klinische Anfallsgeschehen, bei 6 das MRT und bei 5 das EEG keinen lateralisierenden Befund.

Für 11 Patienten erbrachten jeweils zwei der Methoden eine Lateralisation zur gleichen Hemisphäre, die verbleibenden zwei zeigten keine Lateralisation. Hier waren in 9 Fällen das EEG, in 7 Fällen die MRT, bei 5 Patienten die iktale Symptomatik und in einem Fall die PET ohne Seitenhinweis.

Bei 5 der 48 Patienten erbrachte von den hier verglichenen Verfahren einzig die Positronen-Emissions-Tomographie einen signifikant lateralisierten Befund.

Gegensätzliche Lateralisation durch verschiedene Verfahren ergab sich bei 6 Patienten. Bei 3 von ihnen ermöglichten MRT und iktale Symptome keine Seitenzuordnung, EEG und PET widersprachen sich in der Lateralisation. In einem Fall wiesen Klinik der Anfälle und PET auf unterschiedliche Hemisphären, EEG und MRT waren nicht lateralisiert. In je einem Fall widersprach die Lateralisation durch PET beziehungsweise EEG der Lateralisation durch zwei weitere der verbleibenden Methoden. Für einen Patienten (VH) konnte durch keine der vier Methoden eine sichere Lateralisation der Befunde erreicht werden (Tabelle 11, Seite 77).

#### **4.5.2.1 Untergruppen**

Die prozentuale Häufigkeit lateralisierter Befunde durch die verschiedenen Methoden war in den Subgruppen der Patienten sehr unterschiedlich ausgeprägt, was die Abbildung 16 veranschaulichen soll:

Abbildung 16:

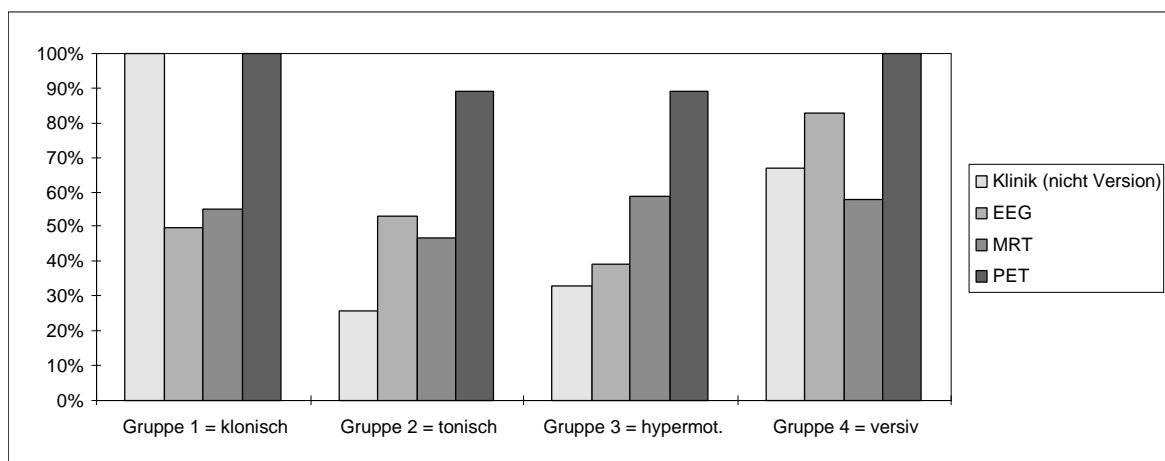


Abb. 16: Prozentuale Häufigkeit lateralisierter Befunde in Abhängigkeit von der Untersuchungsmethode

Eine zusätzliche Aufschlüsselung der Daten nach Richtung der Lateralisation kam für die Untergruppen der Patienten zu folgenden Ergebnissen (Tabellen 7-10):

1. Gruppe 1: Patienten mit unilateral klonischen Anfällen (n=22):

Tabelle 7:

Patient	Klinik iktal	EEG iktal	FDG- PET	MRT	Übereinstimmungen/ Widerspruch
EH	links	links	links	nl	3
HM	links	nl	links	nl	2
KH	links	nl	links	links	3
WL	rechts	nl	rechts	nl	2
EE	rechts	rechts	rechts	nl	3
ET	rechts	rechts	rechts	rechts	4
SS	links	links	links	links	4
ES	links	links	links	links	4
FS	links	nl	links	nl	2
WP	rechts	nl	rechts	nl	2
GW	rechts	nl	rechts	rechts	3
MR	links	nl	links	nl	2
SH	links	nl	rechts	links	2/ W
HB	links	links	links	links	4
TS	links	links	links	nl	3
RP	links	nl	links	links	3
OK2	links	links	links	links	4
FM	links	links	links	nl	3
MB	links	nl	rechts	nl	W
EK	links	links	links	links	4
MM	links	links	links	links	4
JD	rechts	nl	rechts	rechts	3

Tab. 7: Ergebnisse der verglichenen Untersuchungsmethoden für die einzelnen Patienten von Gruppe 1 bezüglich des Vorliegens lateralisierter Befunde. Bei lateralisierten Befunden bezeichnet rechts bzw. links die Hemisphäre, der der Hauptbefund zugeordnet wurde. „nl“ bedeutet nicht lateralisiert. In der Spalte Übereinstimmungen/Widerspruch stehen die Ziffern 0 bis 4 für die Anzahl unterschiedlicher Methoden, die zum gleichen Ergebnis bezüglich der Lateralisation kommen, ein „W“ bedeutet, daß widersprüchliche Ergebnisse bezüglich der Lateralisation erzielt wurden.

Zusammengefaßt bedeutet dies: Für 7 der 22 Patienten aus Gruppe 1 stimmten alle vier Methoden in der Lateralisation überein. Bei jeweils 4 Patienten konnte, bei Übereinstimmung der sonstigen Methoden, entweder das ictale EEG oder der MRT-Befund keine Seitenzuordnung treffen. Für 5 Patienten bestanden übereinstimmende Lateralisationshinweise durch Anfallssymptomatologie und PET-Befund, während ictales EEG und MRT-Befund keine Lateralisation erlaubten.

Widersprüche ergaben sich für 2 Patienten (SH und MB). Sie sind weiter unten genauer erläutert.

## 2. Gruppe 2: Patienten mit tonischen Anfällen (n=19):

**Tabelle 8:**

Patient	Klinik ictal	EEG ictal	FDG- PET	MRT	Übereinstimmungen/ Widerspruch
TG	nl	rechts	links	nl	W
GB	nl	nl	links	links	2
HR	nl	links	links	links	3
OK1	nl	links	nl	links	2
BM	links	links	links	nl	3
TK	nl	rechts	links	nl	W
AG	nl	rechts	rechts	rechts	3
VH	nl	nl	nl	nl	0
FG	nl	rechts	links	nl	W
UG	nl	links	links	links	3
CP	links	links	links	nl	3
UH	nl	nl	rechts	nl	1
WM	nl	rechts	links	links	2/W
SB	rechts	nl	rechts	nl	2
TE	nl	rechts	rechts	rechts	3
TR	nl	nl	links	nl	1
DH	links	nl	links	links	3
JK	nl	nl	rechts	rechts	2
MA	nl	nl	rechts	nl	1

Tab. 8: Ergebnisse der verschiedenen Untersuchungsmethoden für die Patienten von Gruppe 2. Wie in Tabelle 7 ist die Lateralisation zu einer Hemisphäre mit rechts oder links bezeichnet, nl bedeutet fehlende Lateralisation. In der letzten Spalte ist die Anzahl übereinstimmender Lateralisierungen beziehungsweise das Auftreten widersprüchlicher Lateralisationen ( W ) aufgezeigt.

In dieser Gruppe, in der die klinische Anfallssymptomatik nur für 5 der 19 Patienten eine Lateralisierung der Anfälle erlaubte, konnte in keinem Fall eine gleichlautende Lateralisierung durch alle vier Methoden erzielt werden, da für jeden der Patienten zumindest ein Verfahren keine Lateralisierung erbrachte (Tabelle 8).

Für 7 Patienten wiesen drei Methoden zur gleichen Hemisphäre, während die vierte keinen lateralisierten Befund erbrachte. Dabei war 4 x die Anfallssemiologie, 2 x das MRT und in einem Fall das EEG ohne sicheren Seitenhinweis. Für 4 Patienten wiesen je zwei der Methoden auf die gleiche Hemisphäre, während die anderen ohne Lateralisation blieben.

In 4 Fällen zeigte die PET als einzige der hier verglichenen Untersuchungsmethoden lateralisierte Befunde.

Widersprüche in der Lateralisation ergaben sich in Gruppe 2 für 4 Patienten (TG, TK, FG, WM), sie werden ebenfalls im folgenden genauer beschrieben.

3. Gruppe 3: Patienten mit hypermotorischen Anfällen (n=18):

**Tabelle 9:**

Patient	Klinik iktal	EEG iktal	FDG- PET	MRT	Übereinstimmungen/ Widerspruch
TG	nl	rechts	links	nl	W
SM	nl	nl	rechts	nl	1
HR	nl	links	links	links	3
GW	rechts	nl	rechts	rechts	3
OK1	nl	links	nl	links	2
BM	links	links	links	nl	3
TK	nl	rechts	links	nl	W
VH	nl	nl	nl	nl	0
KW	nl	nl	rechts	nl	1
UH	nl	nl	rechts	nl	1
OK2	links	links	links	links	4
TR	nl	nl	links	nl	1
NA	nl	rechts	rechts	rechts	3
JD	rechts	nl	rechts	rechts	3
DH	links	nl	links	links	3
JK	nl	nl	rechts	rechts	2
FO	nl	links	links	links	3
MA	nl	nl	rechts	nl	1

Tab. 9: Lateralisation durch die verschiedenen Untersuchungsmethoden für die Patienten der Gruppe 3, Auflistung der Ergebnisse entsprechend Tabelle 7.

Auch in dieser Gruppe war die Zahl der Patienten, bei denen die iktale Symptomatik keine klaren Seitenhinweise ergab, hoch (13 von 18, Tabelle 9). Das iktale EEG war häufiger als in den anderen Gruppen nicht lateralisiert, allerdings war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant (U-Test).

Nur für einen Patienten (OK2) konnten alle vier Verfahren gleichlautende Lateralisation erbringen, für einen Patienten (VH) war mit keiner Methode eine Lateralisation möglich. Für 7 Patienten wiesen 3, für zwei weitere deuteten 2 Verfahren zur gleichen Hemisphäre. Nicht lateralisierend waren am häufigsten iktales EEG und Anfallssymptomatik.

Für fünf Patienten, also fast in einem Drittel aller Fälle, war die Positronen-Emissions-Tomographie als einziges Verfahren in der Lage, eine Lateralisation zu erbringen. Widersprüche ergaben sich bei zwei Patienten (TG, TK), die beide auch tonische Anfälle haben und im Abschnitt „Patienten mit abweichender Lateralisation“ erläutert werden.

4. Gruppe 4: Patienten mit Versivanfällen

Beim Vergleich mit EEG, MRT und FDG-PET stimmten ohne Berücksichtigung der Versivbewegungen für 3 Patienten alle, für 6 Patienten je drei Methoden überein (Tabelle 10). Das iktale EEG zeigte relativ häufig, nämlich bei 8 der 12 Patienten lateralisierte Befunde. Für 3 Patienten ( MB, WM, TG ) ergaben sich Widersprüche, die unten näher erläutert sind.

Um auch Versivbewegungen in dieser Tabelle zu berücksichtigen, wurde der Annahme gefolgt, daß sie als Lateralisationszeichen zur kontralateralen Hemisphäre aufzufassen sind. In der Spalte „Version“ bedeutet „R“ Drehbewegung nach rechts und wird als Lateralisationshinweis zur linken Hemisphäre gedeutet, „L“ entsprechend als Hinweis auf die rechte Hemisphäre. Die Lateralisierung durch die sonstige Anfallssemiotik wurde unter dieser Annahme für 5 Patienten bestätigt, für 3 Patienten ergaben sich Widersprüche und für 4 Patienten, deren klinisches



Anfallsgeschehen ohne sonstige Seitenhinweise war, wurde eine Lateralisierung möglich. Diese stimmte bei zwei Patienten mit der Lateralisation durch die übrigen Verfahren überein, bei den beiden übrigen Patienten gab es Widersprüche unter den sonstigen Verfahren.

Wurde die Versivbewegung zur Beurteilung der klinischen Lateralisation benutzt, fanden sich bei 6 der 12 Patienten, also in 50%, Unstimmigkeiten zwischen verschiedenen Methoden. Dabei zeigte die Lateralisation durch MRT und PET die beste Übereinstimmung, die meisten Widersprüche bestanden zwischen der Seitenzuordnung durch die Versionsrichtung und die PET.

**Tabelle 10:**

Patient	Version	Klinik iktal	EEG iktal	FDG- PET	MRT	Übereinstimmungen/ Widerspruch
EH	R	links	links	links	nl	3
TG	L	nl	rechts	links	nl	W
EE	R	rechts	rechts	rechts	nl	2/W
ET	L	rechts	rechts	rechts	rechts	4
HR	R	nl	links	links	links	3
SS	R	links	links	links	links	4
GW	R	rechts	nl	rechts	rechts	3
BM	R	links	links	links	nl	3
PB	R	nl	links	links	links	3
HB	L	links	links	links	links	4
WM	L	nl	rechts	links	links	2/W
MB	R	links	nl	rechts	nl	2

Tab. 10: Lateralisation durch die verschiedenen Untersuchungsmethoden für die Patienten der Gruppe 4.

Die Zuordnung der Anfallssemiologie zur rechten oder linken Hemisphäre in der Spalte „Klinik iktal“ läßt, den Einschlußbedingungen entsprechend, Versivbewegungen unberücksichtigt. Auch unter „Übereinstimmungen/Widerspruch“ wurden Versivbewegungen nicht einbezogen. In der Spalte „Version“ ist in Tabelle 10 die Richtung der Versivbewegung angegeben.

### 4.5.3 Patienten mit abweichender Lateralisation

#### 4.5.3.1 Gruppe 1

Für 2 der 22 Patienten aus Gruppe 1 ergaben sich Widersprüche zwischen der Lateralisation durch die Anfallssemiologie und der durch das FDG-PET. Die eine Patientin (SH) zeigte Anfälle, die mit einer kurzen somatosensiblen Aura im Bereich des rechten Arms begannen und dann in einen tonischen Anfall mit gleichzeitigen rechtsseitigen Kloni im Mund-Gesichtsbereich übergingen. Das iktale EEG dieser Patientin bot als Anfallsmuster eine generalisierte Abflachung und Verlangsamung der hirnelektrischen Aktivität, zum Teil eingeleitet durch kurzandauernde schnelle Aktivität frontozentral median und parasagittal beidseits, das Anfallsmuster war also nicht lateralisiert. Das MRT zeigte demgegenüber eine Gyrierungsstörung im Bereich der linken Zentralregion.

Der relativ komplexe Befund der PET-Untersuchung wurde als rechtshemisphärisch lateralisiert gewertet. Es zeigte sich ein ausgedehnter Hypometabolismus mit deutlichen Schwerpunkten im frontomesialen Kortex rechts (LI dort 0,18, entsprechend einem SI von 14,91) und rechtsseitig temporomesial. Abweichend davon fand sich in der unteren Zentralregion eine linksseitige

Reduktion des rCMRGlucose mit einem Lateralisationsindex von 0,08 (entsprechend einem SI von 4,06), also ebenfalls ein eindeutig signifikanter Befund. Im Bereich des parietalen Kortex fand sich bei dieser Patientin keine signifikante Lateralisation, aber eine bilaterale, linksbetonte Minderung des relativen Metabolismus.

Der zweite Patient (MB) zeigte Anfälle, die mit Versivbewegung nach rechts und gleichzeitigen Kloni des rechten Armes begannen. Selten traten auch Anfälle mit Versivbewegung nach links und Kloni des linken Armes auf, anamnestisch überwogen aber deutlich die Anfälle mit rechtsseitiger Symptomatik. Das EEG-Anfallsmuster begann generalisiert, wechselte dann nach links parietal oder rechts temporo-parietal. Im MRT fanden sich geringe unspezifische Veränderungen in Form einer okzipital- paramedianen Asymmetrie der Sinus, es war damit ohne sicher lateralisierten Befund. Der PET-Befund zeigte eine klare Lateralisation zur rechten Seite, allerdings mit Schwerpunkt frontolateral (SI = 3,23) und mit etwas geringerer Seitendifferenz im Bereich der unteren Zentralregion (SI= 2,19). In den oberen Schichten der Zentralregion bestand keine signifikante Lateralisierung.

#### **4.5.3.2 Gruppe 2**

In Gruppe 2 ergaben sich für 4 der 19 Patienten Widersprüche in der Lateralisation durch die Anfallssemiologie, das ictale EEG, das MRT und/oder die PET.

In drei Fällen (TG, TK, FG) wurden durch ictales EEG und PET gegensätzliche Lateralisationshinweise gewonnen. Bei diesen Patienten zeigte die Anfallssemiologie eine fokal tonische Symptomatik ohne sichere Seitenbetonung. Bei allen lag der PET-Befund linkshemisphärisch, für zwei von ihnen (TG, TK) mit Schwerpunkt im frontomesialen und perirolandischen Kortex. Der dritte Patient (FG) zeigte deutliche, zur linken Hemisphäre lateralisierte Stoffwechsellinderungen okzipital, perirolandisch und temporomesial sowie eine ausgeprägte bilaterale Minderung des Metabolismus im frontomesialen Kortex, allerdings ohne signifikante Lateralisation. Bei diesem Patienten fanden sich im MRT-Befund eine allgemeine Kleinhirnatrophie sowie Hinweise auf Störungen der Kortexarchitektur mit Schwerpunkt links okzipital und rechts frontal. Die MRT-Untersuchungen der beiden anderen waren unauffällig. Bei allen drei Patienten waren im ictalen EEG rechtshemisphärische Anfallsmuster ohne genauere Lokalisation zu erkennen.

Ein weiterer Patient (WM) zeigte ebenfalls eine gegensätzliche Lateralisation durch ictales EEG und PET, mit dem Unterschied, daß sein MRT-Befund in klarer Übereinstimmung mit dem PET-Befund eine linksseitige Läsion zeigte. Zudem fand sich bei deutlich linkshemisphärischem Schwerpunkt der in der PET dargestellten Hypometabolismen nebenbefundlich eine rechts temporomesiale Stoffwechsellinderung, die in ihrer Lateralisation und Lokalisation dem Befund des ictalen EEG entsprach.

### **4.5.3.3 Gruppen 3 und 4**

Die unter „Material und Methoden“ beschriebenen Überschneidungen zwischen den verschiedenen Untergruppen der Patienten brachten es mit sich, daß einer der Patienten mit unstimmgigen Befunden aus Gruppe 1 (MB), sowie 2 Patienten aus Gruppe 2 mit Widersprüchen zwischen EEG und PET beziehungsweise zwischen EEG auf der einen und PET und MRT auf der anderen Seite (TG, WM) außer in den genannten Gruppen auch in den Gruppen 3 und 4 vertreten waren. Die aus den verglichenen Untersuchungsmethoden für diese Patienten resultierenden Ergebnisse wurden bereits in den vorausgegangenen Abschnitten näher erläutert.

Wurde bei den Patienten der Gruppe 4 die Richtung der Drehbewegung als hinweisend auf die kontralaterale Hemisphäre betrachtet, stand dies für 3 Patienten (EE, GW, HB) im Gegensatz sowohl zu der Lateralisation durch sonstige Merkmale der Anfallssemiologie als auch zu der Lateralisation durch EEG, PET und MRT, sofern diese eine Lateralisation erbrachten.

Für 4 Patienten (TG, HR, PB, WM) war in Hinsicht auf die Anfallssemiologie das Auftreten von Versivbewegungen der einzige Hinweis mit möglicherweise lateralisierender Bedeutung. Eine Wertung der Versivbewegung als Hinweis auf die kontralaterale Hemisphäre erbrachte für zwei von ihnen (HR und PB) eine Übereinstimmung mit den Lateralisationshinweisen durch EEG, MRT und PET. Für zwei weitere Patienten (TG und WM), bei denen ohnehin Widersprüche zwischen EEG und PET (TG), beziehungsweise zwischen EEG einerseits und PET und MRT andererseits (WM) bestanden, stand die Lateralisation durch die Versivbewegung in Übereinstimmung mit der durch das EEG.

### **4.5.4 Lokalisation**

Sofern bei einem Patienten mehrere der hier verglichenen Methoden der prächirurgischen Epilepsiediagnostik eine Lokalisation der Befunde innerhalb einer Hemisphäre erbrachten, bestand häufig eine gute Übereinstimmung (Tabelle 11).

Für nur fünf Patienten zeigten alle vier verglichenen Methoden sowohl lateralisierte als auch lokalisierte Befunde, die in sehr guter Übereinstimmung standen. Alle fünf Patienten gehörten zur Untergruppe mit fokal klonischer Anfallssymptomatik, drei zeigten zusätzlich auch Versivsymptomatik .

Bei fünf weiteren Patienten ergab sich eine ähnlich gute Übereinstimmung. Hier erbrachten drei Methoden eine gleichlautende Lateralisation bei übereinstimmender Lokalisation innerhalb der verdächtigten Hemisphäre, die vierte zeigte entweder bei gleicher Lateralisation keine Lokalisation oder bei gleichlautender Lokalisation (nach frontomesial) keine Lateralisation.

Bei 11 Patienten stimmten drei Methoden in der Zuordnung auffälliger und eventuell epileptogener Areale zu einer Hemisphäre und in der Lokalisation innerhalb dieser Hemisphäre überein, die vierte Methode blieb ohne verwertbaren Befund (je 4x MRT und EEG, 3x Symptomatik der Anfälle). Diese Konstellation ergab sich für 7 Patienten der Gruppe 1, einen Patienten der Gruppe 2, 5 Patienten von Gruppe 3 und 3 Patienten der Gruppe 4.

Eine hohe diagnostische Sicherheit durch sehr gute Übereinstimmung der Befunde der hier verglichenen Methoden der prächirurgischen Diagnostik ergab sich damit bei 21 Patienten. Bei allen waren die Befunde der Positronen-Emissions-Tomographie sowohl lateralisiert, als auch in

Übereinstimmung mit den übrigen Methoden lokalisiert. Diese hohe Übereinstimmung fand sich besonders bei Patienten mit klonischen Anfällen (14 von 22 Patienten), seltener bei Versivanfällen (6 von 12 Patienten) oder hypermotorischen Anfällen (7 von 18 Patienten). Bei Patienten mit tonischen Anfällen war sie nur selten zu sehen (3 von 19 Patienten).

Für 10 der verbleibenden Patienten zeigten die PET sowie jeweils eine weitere Methode gleichlautende Lateralisation und Lokalisation. Bei 3 dieser 9 Patienten erbrachten die beiden verbleibenden Methoden keine zusätzliche Auskunft, bei den übrigen 7 zeigte zumindest eine weitere Methode eine übereinstimmende Lateralisation (bei fehlender Lokalisationsmöglichkeit) oder Lokalisation (bei nicht möglicher Zuordnung zu einer Hemisphäre).

Bei einem Patienten (SM) war die Positronen-Emissions-Tomographie die einzige Methode, die einen umschriebenen, lateralisierten Herdbefund zeigte, während EEG, Anfallsclinik und MRT ohne verwertbaren Befund blieben. Für vier Patienten konnte ein entsprechender PET-Befund durch eine oder mehrere Methoden in der Lokalisation bestätigt werden, wobei aber keine Lateralisation möglich war.

In einem Fall (VH) wiesen, bei unauffälligem MRT-Befund, die Klinik der Anfälle, das ictale EEG und die PET übereinstimmend auf einen Anfallsursprung im frontomesialen Kortex, es war aber mit keinem Verfahren eine Zuordnung zu einer Hemisphäre möglich.

Für die restlichen Patienten fanden sich Differenzen zwischen den Ergebnissen der verglichenen diagnostischen Methoden. Die 6 Patienten, bei denen es zu widersprüchlich lateralisierten Befunden kam (SH, MB, TG, TK, FG, WM), wurden bezüglich Lateralisation und Lokalisation im vorausgehenden Abschnitt bereits im Detail besprochen.

Unter den verbleibenden 5 Patienten gab es keine widersprüchliche Lateralisation der Befunde, aber abweichende Lokalisation innerhalb der vermutlich betroffenen Hemisphäre (Tabelle 11). Bei einem Patienten (WP) deutete eine linksseitig klonische Anfallssemiologie auf den rechten perirolandischen Kortex, während die PET einen rechts frontomesial gelegenen Hypometabolismus zeigte. Im ictalen EEG fand sich ein nicht lateralisiertes frontomesiales Anfallsmuster. In den restlichen vier Fällen sprach die Symptomatik des Anfallsablaufs jeweils für den Frontallappen als ictal symptomatogene Zone, während zumindest eine der weiteren Methoden als wesentlichen Befund Auffälligkeiten im Bereich des Temporal- oder Parietallappen zeigte.

**Tabelle 11:**

Patient	klon	ton.	hyper	Vers.	Klinik iktal	EEG iktal	FDG- PET	MRT
EH	ja	nein	nein	ja ( R )	links, Z	links, FZ	links, Z (re Fm,Tm)	nl
TG	nein	ja	ja	ja ( L )	nl, Fm	rechts	links, Fm,Z,Fo	nl
HM	ja	nein	nein	nein	links, Z	nl, parasag.	links, Fm,Z	nl
SM	nein	nein	ja	nein	nl	nl	re , Cing.,Z,a.Ins.	nl
GB	nein	ja	nein	nein	nl, Fm	nl	links, Fo,T,Fm	links, F
KH	ja	nein	nein	nein	links, Z	nl	links, Fm,Z	links, F
WL	ja	nein	nein	nein	rechts, Z	nl	rechts, Z ( li TI)	nl
EE	ja	nein	nein	ja ( R )	rechts, Z	rechts	rechts, Z,Tm,Fm,FI	nl
ET	ja	nein	nein	ja ( L )	rechts, Z	rechts, FZ	rechts,FI,Tm (li a.Ins)	rechts, FZ
HR	nein	ja	ja	ja ( R )	nl, Fm	li, FZ,parasag.	links, Fm,Z (re Tm)	links, FZ
SS	ja	nein	nein	ja ( R )	links, Z	links, FZ,T	links, Fm,Z,TPO	links, F
ES	ja	nein	nein	nein	links, Z	links,FZP	links, Fm,Z, (re Tm)	links, Z
FS	ja	nein	nein	nein	links, Z	nl, ZP	li, Tm,TI,Z,Fo(re Fm)	nl, Z
WP	ja	nein	nein	nein	rechts, Z	nl, parasag.	rechts, Fm	nl
GW	ja	nein	ja	ja ( R )	rechts, Z	nl	re ,Fo,FI,Cing,Ins,Z	rechts, F
OK1	nein	ja	ja	nein	nl, Fm	links, T	nl	links, ZP
BM	nein	ja	ja	ja ( R )	links, Fm	links, F	links, Fm,a.Ins.	nl
TK	nein	ja	ja	nein	nl, Fm	rechts	links, Tm,Fm,Z,TI	nl
MR	ja	nein	nein	nein	links, Z	nl, F	links, P,Fm,Cing,Fo	nl
AG	nein	ja	nein	nein	nl, Fm	rechts, FZ	rechts, Fm,Z,FI,P	rechts, F
VH	nein	ja	ja	nein	nl, Fm	nl, FZ	nl: li Tm,TI ; re Fm	nl
FG	nein	ja	nein	nein	nl, Fm	rechts	links, Occ,Z,Tm	nl,re F u. li O
KN	nein	nein	nein	nein	rechts	rechts, ZPO	rechts, Z,Fm	rechts, PO?
PB	nein	nein	nein	ja ( R )	nl	links, PO	links, Occ,P,Z	links, O
UG	nein	ja	nein	nein	nl, Fm	links, FT	links,P,Cing (re Tm)	links, P
SH	ja	nein	nein	nein	links, Z	nl, parasag.	rechts, Fm,Tm,Occ (li uZ,a.Ins.)	links, ZP
HB	ja	nein	nein	ja ( L )	links, Z	links, parasag.	links, P,Fm,Z	links, ZP
CP	nein	ja	nein	nein	links, Fm	links	links, TI (re Tm)	nl
KW	nein	nein	ja	nein	nl	nl, F	rechts, FI,Tm,Cing	nl
TS	ja	nein	nein	nein	links, Z	links, FZ	links, FI,Z,Tm,Fm	nl
RP	ja	nein	nein	nein	links, Z	nl, parasag.	links, Ins,Fo,Z	links, F
UH	nein	ja	ja	nein	nl, Fm	nl, parasag.	re, Fm,FI,Cing (li Z)	nl, F
OK2	ja	nein	ja	nein	links, Z	links	links,Fo,TI,FI,Z,Cing, a.Ins.	links, F
FM	ja	nein	nein	nein	links, Z	links, ZP	links, Z,Fm	nl
WM	nein	ja	nein	ja ( L )	nl, Fm	rechts	links, P,Z,FI (re Tm)	links
SB	nein	ja	nein	nein	rechts, Fm	nl, ZP	rechts, FI,Fm	nl
TE	nein	ja	nein	nein	nl, Fm	rechts, FZ	rechts,a.Ins.,Fo,FI,Z, P,Tm,Cing	rechts
DK	nein	nein	nein	nein	nl	links, PO	links, P,Z,TP,Fm	nl
TR	nein	ja	ja	nein	nl, Fm	nl, F	links, Z	nl
MB	ja	nein	nein	ja ( R )	links, Z	nl	rechts, FI,Occ,Fm,uZ	nl
NA	nein	nein	ja	nein	nl	rechts, FZ	rechts, FI,Fm (li Tm)	rechts, FZ
EK	ja	nein	nein	nein	links, Z	links, F	links,Fo,TI,a.Ins., Z	links, T
MM	ja	nein	nein	nein	links, Z	links, F	links,P,TP,Z (re Tm)	links,PO
JD	ja	nein	ja	nein	rechts, Z	nl	rechts, FI,Ins,Z	rechts, FZ
DH	nein	ja	ja	nein	links, Fm	nl	li, TI,Fo (re Cing,Fm)	links, Ins
JK	nein	ja	ja	nein	rechts, Fm	nl, FZT	rechts, TP,P,uZ,Cing	rechts, FZT
FO	nein	nein	ja	nein	nl	links, F	links, Fm	links, F
MA	nein	ja	ja	nein	nl, Fm	nl, parasag.	rechtsTI,(Z, Fm bds.)	nl

Tab. 11: Gruppenzuordnung und Einordnung der Hauptbefunde von iktaler Symptomatik, iktalem EEG, interiktaler PET und MRT bezüglich Lateralisation und Lokalisation. Die Seitenangabe „rechts“ oder „links“

bezeichnet jeweils die Hemisphäre zu der hin die Methode das Anfallsleiden lateralisiert. Bei den klinischen Angaben bedeutet daher „links“: fokale motorische Entäußerungen auf der rechten Körperseite und umgekehrt. Wie unter „Material und Methoden“ erläutert, blieb die Richtung von Versivbewegungen dabei unberücksichtigt. Für die Patienten der Gruppe 4 ist die Richtung der Version (nicht die wahrscheinlich betroffene Hemisphäre) in der Spalte „Vers.“ in Klammern aufgeführt. (R) = Version nach rechts, (L) = Version nach links. In der Spalte FDG-PET sind die Regionen mit der ausgeprägtesten Lateralisation in der individuellen regionalen Auswertung aufgeführt, zusätzlich eventuelle weitere signifikante Befunde in motorisch bedeutsamen Regionen. Wenn bei deutlich lateralisiertem PET-Befund nebenbefundlich kontralaterale Reduktionen des rCMRGlü zu beobachten waren, stehen diese in Klammern. Bilaterale Befunde ohne klare Seitenbetonung sind für alle Methoden als nicht lateralisiert eingestuft.

#### **4.6 Epilepsiechirurgische Eingriffe und Operationsergebnisse**

Nach Abschluß der prächirurgischen Diagnostik wurde bei 17 der 48 Patienten (EH, TG, HM, GB, KH, WL, ET, HR, SS, ES, OK1, AG, FG, TE, NA, JK und FO) eine kortikale Resektion durchgeführt, die zum Ziel hatte, postoperativ Anfallsfreiheit oder zumindest eine deutliche Besserung der Anfallssituation zu erreichen.

Bei 12 Patienten erfolgte eine Teilresektion des betroffenen Frontallappens, davon in 9 Fällen mit vollständiger Läsionektomie. Bei 3 Patienten konnte eine vorhandene Läsion nur teilweise entfernt werden, da andernfalls schwere postoperative Defizite zu erwarten gewesen wären.

Je 2 Patienten unterzogen sich einer Kortikektomie mit Läsionektomie zentroparietal beziehungsweise parietookzipital und bei einem weiteren Patienten wurde ein temporookzipital gelegenes Angiom entfernt. Die makroskopische Beurteilung und histopathologische Aufarbeitung der Operationspräparate zeigte bei 12 der Patienten Formen der fokalen kortikalen Dysplasie und in jeweils einem Fall eine diffuse neuronale Heterotopie mit zusätzlicher Astrozytose und Gliose, eine spongiös-mikrozystische kortikale Läsion wahrscheinlich vaskulär-ischämischen Ursprungs, eine Kortextrophie mit Mikro- und Ulegyrie sowie ein Angiom. In einem Fall konnte keine histologische Aufarbeitung erfolgen.

Die postoperative Nachbeobachtungszeit betrug im Mittel 24,5 Monate, mit einer Spanne von 6 bis zu 45 Monaten.

Elf der operierten Patienten blieben nach dem Eingriff anfallsfrei oder zeigten eine signifikante Reduktion der Anfallshäufigkeit um >90%. Dies entspricht in der Klassifikation nach Engel (1987) einer Einstufung des Operationsergebnisses als Klasse Ia beziehungsweise IIa. Für 4 der verbleibenden Patienten bewirkte die Operation eine Reduktion der Anfallshäufigkeit um <90% (Klasse III a nach Engel). Zwei Patienten profitierten von der Operation nicht, sie zeigten keine Besserung der Anfallssituation.

In Tabelle 12 werden die wesentlichen Daten bezüglich der Art des Eingriffs, der histologischen Ergebnisse und des postoperativem Follow up für die operierten Patienten zusammengefaßt.

**Tabelle 12:**

Pat.	Operation	follow up (Mon.)	Histo	Erfolg (n.Engel)
<b>EH</b>	kortikale Resekt. G.front.sup.u.med. li incl. SMA, ohne M1	45	Fokale kortikale Dysplasie	nicht signifikant reduziert (III)
<b>TG</b>	kortikale Resektion rechts mesiofrontal (SMA)	43	Fokale kortikale Dysplasie	nicht signifikant reduziert (III)
<b>HM</b>	kortikale Resekt. SMA li u. prim. mot. Beinareal li	45	Fokale kortikale Dysplasie	>90% reduziert, seltene Anfälle nachts (IIa)
<b>GB</b>	Frontallappenteilresektion li mit unvollst. Läsionektomie	29	Fokale kortikale Dysplasie, ausgedehnte Marklagerastrozytose	>90% reduziert, evt. Seltene nächtl. Anfälle (IIa)
<b>KH</b>	Läsionektomie li front.	7	Fokale kortikale Dysplasie	>90% reduziert (IIa)
<b>WL</b>	Kortikektomie re zentro-parietal incl. S1 u. z.T.M1 Hand / Arm	33	Neuronale Heterotopie / dystope Neurone	anfallsfrei (Ia)
<b>ET</b>	Frontallappenteilresektion re (prämot.,SMA,G.cing.)	34	Fokale kortikale Dysplasie	anfallsfrei (Ia)
<b>HR</b>	Frontallappenteilresektion li incl. Teilen von SMA u. G.cing.	25	Fokale kortikale Dysplasie	anfallsfrei (Ia)
<b>SS</b>	Frontallappenteilresektion li mes.	17	spongiös-mikrozyst. Kortikale Läsion, wahrscheinlich vaskulär	nicht signifikant reduziert (III)
<b>ES</b>	kortikale Resektion li zentro-parietal mit Läsionektomie	39	Fokale kortikale Dysplasie	nicht signifikant reduziert (III)
<b>OK 1</b>	Läsionektomie li temp.-occ.	9	Venöses Angiom mit Blutungsresiduen und Astrozytose der Umgebung	keine Besserung (IV)
<b>AG</b>	Frontallappenteilresektion rechts mit Erweiterung nach rostral	14	diffuse neuronale Heterotopie, Astrozytose und Faser gliose	nicht signifikant reduziert (III)
<b>FG</b>	Läsionektomie li occipital	20	Kortexatrophie mit Mikro-Ulegyrie	>90% reduziert (IIa)
<b>TE</b>	Frontallappenteilresektion rechts mit Läsionektomie	18	Fokale kortikale Dysplasie mit Gliazellvermehrung	für 6 Monate seltene Anf., dann anfallsfrei (IIa-Ia)
<b>NA</b>	kortikale Resektion re präzentral mit Läsionektomie	21	Fokale Dysplasie von Kortex und Marklager	anfallsfrei (Ia)
<b>JK</b>	Läsionektomie re parieto-occipital	12	Fokale kortikale Dysplasie	>90% reduziert, seltene Anfälle nachts (IIa)
<b>FO</b>	Frontallappenteilresektion li mit Läsionektomie	6	Fokale Dysplasie von Kortex und Marklager bis an den Absetzungsrand	>90% reduziert, seltene Anfälle nachts (IIa)

Tab. 12: Art des Eingriffs, histopathologische Ergebnisse, Dauer des postoperativem Follow up und Klassifikation des OP-Erfolges für die operierten Patienten.

#### 4.6.1 Übereinstimmung der Untersuchungsergebnisse mit OP-Befunden

Vier der Patienten erreichten nach der Operation Anfallsfreiheit, so daß von einer vollständigen Resektion des epileptogenen Fokus ausgegangen werden kann. Bei keinem von ihnen kam es prächirurgisch zu Widersprüchen in der Lateralisation oder Lokalisation des Fokus.

Für alle 11 Patienten, die erfolgreich operiert wurden, also postoperativ eine signifikante Reduktion der Anfallshäufigkeit um >90% zeigten oder anfallsfrei blieben, lag zumindest ein Teil des Haupt-PET-Befundes im Bereich des später resezierten Gebietes. Histologisch fanden sich in 10 Fällen kortikale Dysplasien, zum Teil kombiniert mit einer Marklagerastrozytose und bei einem Patienten eine Kortexatrophie mit Mikro-Ulegyrie. Soweit Läsionen makroskopisch erkennbar waren, konnten sie, mit einer Ausnahme (GB), vollständig entfernt werden. Allerdings reichten bei

einem der Patienten (FO) die dysplastischen Veränderungen bis an den Absetzungsrand des Resektates.

Im Gegensatz zu den erfolgreich operierten Patienten fanden sich unter den 6 Patienten, die postoperativ keine oder nur eine nicht signifikante Besserung der Anfallssituation erfuhren, zwei, bei denen das Resektionsgebiet in Lateralisation oder Lokalisation nicht mit dem PET-Befund übereinstimmte (EH und TG), ein Patient mit weitgehend unauffälligem PET-Befund (OK) und eine Patientin mit sehr ausgedehntem, stark lateralisierten PET-Befund. Bei dieser Patientin erbrachte die Histologie der Operationspräparate den Verdacht auf eine diffuse neuronale Heterotopie beziehungsweise Mikrodysgenese des Marklagers. Für die weiteren mit nur geringem Erfolg operierten Patienten ergab die histologische Aufarbeitung der resezierten Kortextareale in drei Fällen den Befund einer kortikalen Dysplasie, das Resektat eines Patienten zeigte ein vorwiegend venöses Angiom mit massiven Blutungsresiduen und bei einem Patienten fand sich eine wahrscheinlich ischämisch-vaskuläre bedingte Läsion.



## **5 Diskussion**

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, daß bei Epilepsiepatienten mit initialer fokal motorischer Anfallssymptomatik, wie sie typischerweise bei Anfällen mit Ursprung im Frontallappen zu beobachten ist, mit Hilfe der Positronen-Emissions-Tomographie interiktale Minderungen des Glukosemetabolismus in bestimmten Hirnregionen aufgezeigt werden können, die in einem engen Zusammenhang mit der jeweils vorherrschenden Form motorischer Entäußerungen stehen.

Wie dem Ergebnisteil im Detail zu entnehmen ist, fanden wir bei Patienten mit unilateral klonischen Anfallssymptomen eine Reduktion des regionalen Glukosestoffwechsels im kontralateralen perirolandischen Kortex, bei Patienten mit fokal tonischen Anfällen frontomesiale und perirolandische Stoffwechsellinderungen und bei hypermotorischer Anfallssymptomatik hypometabole Areale frontomesial, im vorderen Cingulum, insulär und im Bereich der Zentralregion. Diese Ergebnisse bestätigten sich sowohl für die einzelnen Patienten im Rahmen einer quantifizierten regionalen Bildanalyse als auch für Gruppen von Patienten, die entsprechend der vorherrschenden Form fokal motorischer Anfallssymptomatik eingeteilt wurden und im Rahmen von Gruppenbildanalysen mit Hilfe des computerisierten Hirnatlas (CBA) Pixel für Pixel im Vergleich zu Normalpersonen ausgewertet wurden.

Dabei war der PET-Befund nicht selten über die genannten Areale hinaus ausgedehnt. So lag bei einigen Patienten lag der Schwerpunkt des Befundes in Übereinstimmung mit anderen Methoden in benachbarten Arealen (z.B. TE) oder sogar außerhalb des Frontallappens (z.B. FG). Dies spricht dafür, daß die interiktale Darstellung eines hypometabolen Areals nicht immer als epileptogener Herd zu werten ist, sondern daß sie auch einer iktal symptomatogenen Zone entsprechen kann, die räumlich getrennt vom epileptischen Fokus liegt.

Diese Tatsache wurde bisher so noch nicht beschrieben und die Kenntnis dieser Zusammenhänge kann helfen, die bisher als komplex und schwer interpretierbar beschriebenen Hirnstoffwechselbilder von Patienten mit Frontallappenanfällen besser zu verstehen und Fehlinterpretationen in Bezug auf epilepsiechirurgische Eingriffe zu vermeiden.

Hier sollen methodische und krankheitsspezifische Gesichtspunkte erörtert werden.

### **5.1 Methodische Aspekte**

#### **5.1.1 Auswahl der Patienten und Zusammensetzung von Patienten- und Kontrollgruppe**

Die Beurteilung der Anfallssemiologie, nach der die Auswahl der Patienten und ihre Einteilung in Untergruppen erfolgte, wurde einheitlich nach der im Epilepsiezentrum Bethel gebräuchlichen Klassifikation (Lüders et al., 1998) durchgeführt, Ein- und Ausschlusskriterien sind unter Material und Methoden genau beschrieben. Sofern die exakte Reihenfolge oder Ausprägung verschiedener Symptome im Anfallsablauf eines Patienten aus den vorliegenden Monitoring-Berichten nicht zweifelsfrei hervorging, wurden die Videoaufzeichnungen habitueller Anfälle der fraglichen Patienten von den Neurologen des Epilepsiezentrums Bethel erneut angesehen. Bei vielen Patienten traten allerdings mehrere Anfallsformen auf mit intraindividuell unterschiedlicher

Abfolge oder Ausprägung fokal motorischer Symptome, was zur Einordnung dieser Patienten in mehr als eine Gruppe führte.

Mögliche systematische Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe sind durch Abweichungen in Alters- oder Geschlechtszusammensetzung der Gruppen denkbar. Das Geschlechtsverhältnis in Patienten- und Kontrollgruppe war aber nahezu identisch, so daß geringe geschlechtsspezifische Unterschiede des Stoffwechsellusters, wie sie von Gur et al. (1995) beschrieben wurden, im Gruppenvergleich keine Rolle spielen dürften.

Das Durchschnittsalter in der Kontrollgruppe war höher als das der Patientengruppe (im Mann Whitney U-Test signifikant mit  $P < 0,01$ ). Würde sich dieser Unterschied auf die Gruppenmittelwerte des Metabolismus auswirken, so wären nach theoretischen Erwägungen niedrigere Werte in der Kontroll- als in der Patientengruppe zu erwarten. So beschrieben Chugani et al. (1987), daß ab dem zweiten Lebensjahr die globalen Metabolismuswerte die Werte Erwachsener überschreiten. Zwischen drittem und neunten Lebensjahr seien die Werte etwa doppelt so hoch wie im Erwachsenenalter, um sich dann bis zum zwanzigsten Lebensjahr dem Niveau anzugleichen. Im weiteren komme es beim gesunden Erwachsenen bis zum höheren Alter dann nur noch zu geringer Reduktion des globalen Stoffwechsellusters (Leenders et al. 1990). Dennoch lagen in dieser Studie die mittleren Metabolismuswerte der Patienten unter denen der Kontrollgruppe. Es ist denkbar, daß bei gleicher Alterszusammensetzung der Gruppen sich die hier erhobenen Befunde noch deutlicher dargestellt hätten.

Auch eine Beeinflussung der Ergebnisse durch altersabhängige Unterschiede im Muster des rCMRGlucose war auszuschließen, denn deutliche Abweichungen vom Stoffwechselluster erwachsener Patienten wurde nur für Säuglinge von weniger als 12 Monaten beschrieben und auf eine in diesem Alter noch unvollständige Ausreifung des Gehirns zurückgeführt. Bereits ab dem Alter von einem Jahr entsprach das Muster des Metabolismus dann dem des Erwachsenen (Chugani et al., 1987). Das jüngste in dieser Studie untersuchte Kind war aber zum Zeitpunkt der PET-Messung bereits sieben Jahre alt.

Weiterhin sahen verschiedene Autoren im Muster des rCMRGlucose eine mit dem Alter zunehmende globale Metabolismusminderung mit frontalem Schwerpunkt (De Santi et al., 1995, Chawluk et al., 1985), die von Wang et al. (1994) bereits für Menschen jenseits des 30. Lebensjahres beschrieben wurde. De Santi et al. (1995) gaben für den dorsolateralen Frontalkortex, der in ihrer Studie die ausgeprägtesten altersabhängigen Veränderungen zeigte, eine Abnahme des rCMRGlucose um  $2,6 \mu\text{mol}/100\text{g}/\text{min}$  bei Erhöhung des Lebensalters um zehn Jahre an.

Das Durchschnittsalter der Kontrollpersonen betrug 38,0 Jahre mit einer Standardabweichung von 10,7 Jahren. Eine eventuell bestehende, altersabhängige Minderung des frontalen Glukosemetabolismus im Gruppenmittelwert der Kontrollgruppe dürfte entsprechend der genannten Überlegungen nur gering ausgeprägt sein und ließe allenfalls eine Unterschätzung des in den Patientengruppen zu beobachtenden frontalen Hypometabolismus erwarten. Falsch positive Ergebnisse waren aber nicht zu befürchten.

## 5.1.2 Methodenvergleich

Diese Arbeit sollte unter anderem eine Einschätzung von interiktaler PET, MRT, iktalem EEG und der initialen fokal motorischen Anfallssymptomatik in Hinsicht auf ihre Wertigkeit für die Lokalisation und Lateralisation des iktalen Fokus erbringen. Dabei zeigte es sich, daß, bei etwa vergleichbarer Spezifität, die Sensitivität der PET der der übrigen Methoden deutlich überlegen war.

Ein abschließender Vergleich der verschiedenen Methoden in Hinsicht auf die Genauigkeit der Lokalisation des epileptogenen Fokus konnte allerdings nicht erbracht werden, denn bis heute gibt es keine Möglichkeit, dieses Areal mit letzter Sicherheit zu identifizieren oder zu beweisen, daß nur ein einziger Fokus vorliegt (Ludwig et al. 1976, Lüders und Awad 1991). Selbst der Erfolg oder Mißerfolg eines epilepsiechirurgischen Eingriffs läßt in der Regel mehrere Interpretationsmöglichkeiten zu. So kann ein Sistieren der Anfälle im Anschluß an einen epilepsiechirurgischen Eingriff zum Beispiel durch eine Unterbrechung der Ausbreitungswege zustande kommen, ohne daß der Fokus reseziert wurde. Ein postoperatives Fortbestehen der habituellen Anfälle kann durch eine unvollständige Fokusresektion, aber auch durch die Ausbildung eines zweiten Fokus verursacht sein. Dieser kann entweder in einem vormals zwar symptomatischen, nicht aber epileptogenen Areal liegen, aber auch in anderen Hirnregionen und kann Ausdruck einer multifokalen Hirnschädigung, einer genetisch prädisponierten erhöhten Anfallsneigung oder einer Schädigung des Gehirns durch häufige Anfälle sein. Entsprechendes gilt für postoperative Anfälle, die nicht dem präoperativ habituellen Muster entsprechen. Eine langsame Reduktion der Anfallshäufigkeit im Anschluß an die Operation bis zum völligen Erlöschen der Epilepsie kann ein Operationserfolg sein, kann aber auch dem natürlichen Verlauf der Krankheit entsprechen (Engel 1987, Broglin et al. 1992).

Sicher wird die Wertigkeit verschiedener Methoden für Lokalisation und Lateralisation ihrerseits von der Fokuslokalisation beeinflusst. So erbringt zum Beispiel bei Patienten mit Frontallappenepilepsien die Anfallssymptomatik deutlich häufiger eine richtige Lateralisation als das Oberflächen-EEG, während bei Temporallappenepilepsien eine Lateralisation eher durch das EEG möglich ist (Saint-Hilaire et al., 1991).

In den folgenden Abschnitten sollen exemplarisch einige Punkte diskutiert werden, die für die verwendeten Methoden bei der Interpretation der Ergebnisse von Bedeutung sind.

### 5.1.2.1 EEG-Ableitung

Einige Vor- und Nachteile verschiedener invasiver und nicht invasiver Methoden der EEG-Ableitung wurden bereits bei der Beschreibung der Untersuchungsmethoden erläutert.

Im Oberflächen-EEG kann zum Beispiel ein Fokus im Interhemisphärenspalt einer Registrierung entgehen, als ausgedehnter bifrontaler Befund ohne Lateralisation imponieren (Quesney et al., 1992) oder sogar durch Entstehung eines schräg liegenden Dipols ein mittelliniennahes elektrisches Maximum über der kontralateralen Hemisphäre verursachen, was als paradoxe Lateralisation bezeichnet wird (Adelmann et al., 1982).

Teilweise ist eine nahezu punktförmige Ausbreitung epileptiformer Aktivität möglich. Dieses kann zur Fehllokalisation der Schrittmacherzone führen, falls der eigentliche Fokus klinisch stumm und

auch im Oberflächen-EEG nicht darstellbar ist (Henry et al., 1991). Anfallsmuster in anderen Ableitungen oder klinische Anfallssymptome zeitlich vor Anfallsbeginn in einer vermuteten Schrittmacherzone sind sicheres Zeichen dafür, das die Anfallsaktivität in diesem Areal nur fortgeleitet ist, nicht aber „Schrittmacher“ (Lüders und Awad, 1991).

Anfälle, die unter Medikamentenentzug registriert wurden, sind wegen der gesenkten Krampfschwelle von geringerer lokalisatorischer Wertigkeit als habituelle Anfälle (Engel et al., 1983a). Es kann sich eventuell um atypische Anfälle handeln, die in Kortexarealen entstehen, die sonst nicht als Fokus wirken.

Bei untypisch erscheinenden Anfallsformen muß differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden, daß es sich um Anfälle handeln kann, die durchaus als habituell zu bezeichnen sind, bisher aber nicht beobachtet wurden, weil sie zum Beispiel überwiegend in der Nacht auftraten, nur von kurzer Dauer oder wenig auffällig waren.

### **5.1.2.2 MRT**

Die Häufigkeit von Auffälligkeiten in der Magnet-Resonanz-Tomographie und auch das Verhältnis von fokalen zu multifokal oder diffus veränderten Befunden in der hier untersuchten Patientengruppe stimmt gut mit den von anderen Autoren für Patienten mit extratemporalen Epilepsien angegebenen Werten überein (Lorenzo et al., 1995; Cascino et al., 1992; Swartz et al., 1990). Eine etwas höhere Sensitivität von 67% berichteten Menzel et al. (1997) für Patienten mit Frontallappenepilepsien. In dieser Studie wurde allerdings mit geringeren Schichtdicken und einer größeren Anzahl spezieller Sequenzen gearbeitet. Während die meisten Autoren gerade bei Patienten mit Epilepsien extratemporalen Ursprungs eine deutliche deutlich bessere Prognose für Patienten mit umschriebenen fokalen Läsionen angaben (Ludwig et al. 1976; Cascino et al. 1991; Williamson, 1995; Lorenzo et al., 1995; Zentner et al., 1996), sahen Swartz et al. (1998) keinen Zusammenhang zwischen dem Erfolg epilepsiechirurgischer Eingriffe und dem eventuellen Vorhandensein fokaler Läsionen im MRT-Befund.

Bei den 17 Patienten der hier untersuchten Gruppe, die sich einer Operation unterzogen, ließen sich keine Zusammenhänge zwischen Operationserfolg und dem MRT-Befund herausarbeiten. Elf der 17 operierten Patienten zeigten in der Magnetresonanztomographie unifokale Läsionen. Von diesen 11 Patienten war der Operationserfolg nach Engel (1987) bei 7 Patienten als Klasse Ia oder IIa einzustufen, für 3 Patienten entsprach er Klasse III und 1 Patient zeigt keine Minderung der Anfallshäufigkeit (Klasse IV). Ein Patient mit multifokalen Läsionen im MRT blieb nach Operation anfallsfrei, von 5 Patienten mit unauffälligem MRT-Befund wurde durch die Operation für 3 eine signifikante Reduktion der Anfallshäufigkeit erreicht, für 2 weitere ergab sich keine signifikante Besserung der Anfallssituation.

### **5.1.3 Einfluß der Untersuchungssituation und der antiepileptischen Therapie auf die Ergebnisse der PET-Messung**

Theoretisch können sich alle Faktoren, die geeignet sind, den zerebralen Metabolismus zu beeinflussen, auf die Ergebnisse der Bildanalyse auswirken, besonders, wenn die verschiedenen untersuchten Personen oder Gruppen ihnen in unterschiedlichem Maße ausgesetzt waren oder unterschiedlich auf sie reagierten. Es wurde deshalb streng darauf geachtet, daß die äußeren Bedingungen vor und während der PET-Messung für alle untersuchten Personen gleich waren.

Dabei war nicht zu verhindern, daß die Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung durchweg unter antiepileptischer Medikation standen, zumeist unter Kombination mehrerer Antiepileptika. Für die verschiedenen Antiepileptika sind mehr oder weniger ausgeprägte Einflüsse auf den Glukosemetabolismus, allgemein in Form einer generalisierten Hirnmetabolismusreduktion bekannt. Demgegenüber nahm keine der Kontrollpersonen Medikamente, die einen Einfluß auf den Hirnstoffwechsel haben könnten. Ein möglicher Medikamenteneinfluß auf die Ergebnisse soll deshalb diskutiert werden.

Das bei den hier untersuchten Patienten bei weitem am häufigsten verwendete Antiepileptikum war Carbamazepin, das von etwa 2/3 der Patienten eingenommen wurde, etwa 1/3 der Patienten standen unter einer Langzeittherapie mit Phenytoin oder einer Kombination aus beiden Präparaten. Seltener und dann meist in Kombination mit den genannten Wirkstoffen erfolgte die Einnahme von Phenobarbital, Valproat, Diazepam-Derivaten oder anderen Antiepileptika.

Besonders Phenobarbital bewirkt ausgeprägte, bilateral symmetrische Minderungen des rCMRGlu im Bereich der gesamten grauen Substanz. Diese Wirkung beruht wahrscheinlich auf Interaktionen mit Glykolyse und Zitronensäurezyklus, in anästhetisch wirksamen Dosen erfolgt außerdem eine Senkung des zerebralen Blutflusses (Theodore et al., 1986c). Nach Phenobarbital-Entzug wurden bis zu 37% höhere globale Metabolismuswerte bestimmt (Theodore et al., 1986c).

Valproat, das besonders bei primär generalisierten, aber auch bei fokalen Epilepsien eingesetzt wird, führt zu einer geringer ausgeprägten Stoffwechsellminderung. Noch weniger ausgeprägt ist der Einfluß von Carbamazepin und Phenytoin auf den CMRGlu (Leiderman et al., 1991; Theodore et al., 1986d; Theodore et al., 1989).

Diazepam senkt, zumindest bei akuter intravenöser Administration, den globalen Metabolismus, ohne das Stoffwechsellmuster zu beeinflussen (Foster et al., 1987). Auch die durch Carbamazepin oder Valproat ausgelöste Stoffwechsellminderung zeigt keine regionalen oder fokalen Schwerpunkte. Dagegen führt Phenytoin eventuell zu mehr regional ausgeprägte Veränderungen. So beschrieben Theodore et al. (1986d) nach Absetzen von Phenytoin einen bilateralen Anstieg des rCMRGlu im parietalen Kortex ohne wesentliche Änderungen in anderen Hirnregionen.

Der Einfluß der Medikamenteneinnahme auf den Hirnstoffwechsel der Patienten läßt sich zwar in seinem Ausmaß nicht genau bestimmen, eine Verfälschung der Ergebnisse ist aber nicht zu befürchten, da die von Theodore et al. (1986d) beschriebenen regionalen Veränderungen durch Phenytoin bilateral symmetrisch ausgeprägt waren und somit, wie die globalen oder kleinhirnbetonten Minderungen durch andere Medikamente, keine pathologisch lateralisierten Befunde vortäuschen können. Medikamenteninduzierte fokale Metabolismusminderungen in der Zentralregion oder im frontomesialen Kortex wurden nicht berichtet.

Neben der Dauer des Anfallsleidens sind die von den Patienten regelmäßig eingenommenen antiepileptischen Medikamente aber sicher eine Ursache für die im Vergleich zur Kontrollgruppe reduzierten cerebellären und globalen Metabolismuswerte (Seitz et al., 1996a).

Für Patienten mit Temporallappenepilepsie und unauffälligem CT, die zum Zeitpunkt der PET-Untersuchung seit mindestens zwei Wochen nicht unter Medikation mit Phenytoin oder Barbituraten standen, beschrieben Theodore et al. (1988), daß sowohl der globale als auch der regionale zerebrale Glukosemetabolismus für keine von 20 untersuchten Regionen signifikant von den Werten eines gesunden Kontrollkollektivs abwichen. Signifikante Unterschiede von der Kontrollgruppe ergaben sich für diese Patienten in den aus den Absolutwerten des regionalen Metabolismus berechneten Lateralisationsindices, während bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Untersuchung Antiepileptika einnahmen, zusätzlich Einflüsse auf den globalen zerebralen Metabolismus im Sinne einer Stoffwechsellminderung zu erkennen waren.

Bei Patienten mit Frontallappenepilepsien sind als mögliche Medikamentenfolge Minderungen des relativen Kleinhirismetabolismus zu erkennen, besonders wenn sie Phasen von Antiepileptika-Intoxikation durchgemacht haben. Außerdem ist die cerebelläre Metabolismusminderung mit dem Alter des Patienten bei Eintritt der Epilepsie korreliert (Seitz et al. 1996a).

Eine Verfälschung der PET-Befunde durch Effekte eines Medikamentenentzugs ist in dieser Studie nicht zu erwarten, da alle Patienten zum Zeitpunkt der PET-Messung mit der für sie üblichen Dosis an Medikamenten eingestellt waren.

Neben Antiepileptika können auch andere Medikamente, wie zum Beispiel Glukokortikoide, den CMRGlu reduzieren. Die Einnahme solcher Medikamente zum Zeitpunkt der Untersuchung war für keine der untersuchten Personen bekannt. Der mittlere Blutglukosespiegel sowie die Oxygenierung des entnommenen Blutes, die beide ebenfalls Einfluß auf die berechneten Metabolismuswerte nehmen können, wurden kontrolliert und lagen für alle Patienten und Kontrollpersonen im Normbereich.

### **5.1.3.1 Hirnelektrische Aktivität während der PET-Messung**

Epileptische Anfälle während oder kurz vor einer PET-Untersuchung können das dargestellte Metabolismusmuster verändern. (Kuhl et al., 1980; Engel et al., 1983b; Franck et al., 1986; Abou-Khalil et al., 1987; Chugani et al., 1994; Sperling, 1993). Es wäre deshalb wünschenswert gewesen, die Anfallsfreiheit während der Untersuchung durch ein EEG zu dokumentieren. Da dieses aus technischen Gründen leider nicht möglich war, wurden die Patienten während der gesamten Untersuchungszeit durch einen anwesenden Neurologen auf klinische Anzeichen von Anfallsaktivität kontrolliert und waren außerdem angehalten, sich zu melden, falls sie eine Aura oder sonstige Symptome eines Anfalls verspürten. Durch eine ausführliche Eigen- und Fremdanamnese wurde sichergestellt, daß die Patienten zumindest 24 Stunden vor der PET-Untersuchung klinisch anfallsfrei waren.

Eine Beeinflussung von PET-Befunden durch klinisch asymptotische interiktale spike-wave Aktivität ist nach Angaben der Literatur aber als gering einzuschätzen (Engel et al., 1982; Engel et al., 1983b; Theodore et al., 1982).

#### **5.1.4 Ratenkonstanten und Lumped Constant zur Berechnung des rCMRGlu**

Das in dieser Studie zur Quantifizierung der PET-Daten verwendete Modell zur Berechnung des zerebralen Glukoseverbrauchs (Sokoloff et al., 1977) wurde zunächst im Tierversuch an Gehirnen gesunder Ratten etabliert. Später wurden Normwerte der Ratenkonstanten und der Lumped Constant für gesunde Menschen in unstimulierter Ruhe ermittelt, die sich nur unwesentlich von den durch Sokoloff et al. ermittelten Werten unterscheiden (Phelps et al., 1979; Huang et al., 1980; Reivich et al., 1985).

Im Einzelfall ist ohne experimentelle Bestimmung der Werte nicht genau bekannt, in wie weit veränderte neuroanatomische oder neurophysiologische Bedingungen sich auf die verschiedenen Konstanten auswirken, so daß in entsprechend veränderten Gebieten die nach dem Sokoloff-Modell unter Annahme fester Werte für die Konstanten berechneten rCMRGlu-Werte eventuell nicht den „wahren“ Werten entsprechen (Reivich et al., 1979). Besonders in infarzierten oder tumorös veränderten Hirnarealen mit sehr niedrigen Metabolismusraten fanden sich zum Teil deutlich erhöhte Werte der Lumped Constant, was bei Verwendung der Standardwerte bei Berechnung des rCMRGlu zu einer Überschätzung der Stoffwechselaktivität in diesen Arealen führte (Wienhard et al., 1989).

Nakai et al. (1987) fanden im Tiermodell an der Katze nach einer Ischämiezeit von vier Stunden eine Absenkung der Ratenkonstanten  $k_1$  um 23% und  $k_3$  um 39% sowie einen Anstieg der Lumped Constant um 78%. Da Patienten mit Hirninfarkten in der Anamnese oder mit im MRT erkennbaren deutlichen strukturellen Läsionen von dieser Studie ausgeschlossen waren, sind derartige Veränderungen hier nicht zu erwarten. Darüber hinaus würden Veränderungen der Konstanten in der oben beschriebenen Weise zu einer Unterschätzung der Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe, nicht aber zu falsch positiven Ergebnissen führen.

#### **5.1.5 Individuelle regionale Analyse**

##### **5.1.5.1 Quantitative Bildauswertung**

Im Vergleich zu PET-Untersuchungen von Patienten mit mesiotemporaler Epilepsie fällt in vielen Studien zu Epilepsien extratemporalen Ursprungs die geringe Sensitivität und die nicht unerhebliche Anzahl falsch lokalisierender Befunde auf (Engel, 1984; Swartz et al. 1992; Henry et al. 1991; Radtke et al., 1994; Engel et al. 1995). Mögliche Ursachen liegen im häufig komplexeren Muster hypometaboler Regionen bei extratemporalen Epilepsien. Zudem wurde in vielen der genannten Studien ausschließlich mit visuellen, nicht quantifizierenden Verfahren der Bildanalyse gearbeitet, was den Befunden bei extratemporalen Epilepsien wahrscheinlich nicht gerecht wird (Radtke et al. 1994; Swartz et al., 1995; da Silva et al., 1997). Um eine möglichst genaue und reproduzierbare Auswertung zu leisten, wurde in dieser Studie eine quantifizierte regionale Bildanalyse durchgeführt, die klar definierten Kriterien folgte.

### **5.1.5.2 Regions of Interest**

Probleme bei der individuellen, anatomisch orientierten Abgrenzung der auszumessenden Hirnregionen entstehen durch die relativ niedrige räumliche Auflösung der PET-Bilder und die damit verbundene geringe anatomische Information sowie durch die interindividuelle Variation der Anatomie des Großhirns (Seitz et al., 1990); eine absolut sichere Zuordnung zu anatomischen Strukturen ist beim alleinigen Betrachten der PET-Bilder nicht zu erreichen. Im Interesse der geblindeten Auswertung wurde allerdings dennoch auf einen primären Vergleich von PET- und MRT-Bildern verzichtet.

Ein Bildvergleich nach Abschluß der geblindeten Auswertung ergab in keinem Fall eine Abweichung der in die PET-Bilder eingezeichneten Regionsgrenzen von den aus den MRT-Bildern ersichtlichen anatomischen Strukturen in dem Maße, daß eine Korrektur der Regionsgrenzen den Mittelwert des Metabolismus in der betreffenden regionalen Auswertung um mehr als 2-3% verändert hätte.

Eine Studie von Resnick et al. (1993) bestätigt, wie robust die Ergebnisse einer anatomisch orientierten regionalen Auswertung von PET-Bildern in Bezug auf die Kriterien zur Wahl der Regionsgrenzen sind. In dieser Studie wurden PET-Bilder von zwei Untersuchern doppelt ausgewertet, wobei die Regionsgrenzen einmal anhand der auf den PET-Bildern erkennbaren Strukturen gewählt und ein zweites Mal nach Koregistrierung und Überlagerung entsprechend der auf dem individuellen MRT abgrenzbaren Strukturen eingezeichnet wurden. Dabei fanden sie keine signifikanten Unterschiede der Ergebnisse für die verschiedenen Verfahren der Auswertung, solange keine wesentlichen strukturellen Veränderungen vorlagen, so daß eine sehr gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse bei Auswertung durch verschiedene Untersucher bestand.

Auch in der hier vorliegenden Studie ergab sich für die geblindete Auswertung der Bilder einer randomisiert ausgewählten Subgruppe von Patienten durch zwei unabhängige Untersucher eine hohe Intra- und Interobserverreliabilität, die im Bereich der von Resnick et al. (1993) angegebenen Werten lag.

Die beschriebenen Schwierigkeiten bei der Abgrenzung von Regionen im Bereich grober struktureller Läsionen kamen in der hier vorgestellten Arbeit nicht zum Tragen, weil Patienten mit ausgeprägteren strukturellen Läsionen wie Infarkten, Tumoren, ausgeprägter lokaler oder generalisierter kortikaler oder subkortikaler Atrophie, ausgeprägten Gyrierungsstörungen, Defektzuständen nach Schädel-Hirntrauma, Enzephalitis oder vorausgegangenen Operationen einer oder beider Hemisphären ausgeschlossen waren. Außerdem war durch die Anpassung aller individuellen Bilder an die Strukturen des Hirnatlas eine zusätzliche Kontrolle der anatomischen Zuordnung möglich.

#### **5.1.5.2.1 Abgrenzung der Regionen**

In der Literatur ist umstritten, nach welchen Kriterien die „regions of interest“ für eine individuelle regionale Bildanalyse am besten abgegrenzt und positioniert werden sollten. Etabliert ist sowohl die Verwendung von Regionen, die in der Form anatomisch orientiert sind (Henry et al., 1990), wie auch die Verwendung von geometrischen, also zum Beispiel quadratischen, kreisförmigen oder



ellipsoid geformten Regionen (Theodore et al. 1988; Hajek et al., 1993). Geometrisch geformte Regionen bieten den Vorteil, in Größe und Form benutzerunabhängig zu sein. Es wird aber, je nach Größe und Positionierung der vorgewählten Schablone, ein unterschiedlich großer Teil der gewünschten anatomischen Struktur erfaßt und eventuell werden benachbarte Strukturen mit einbezogen.

Die hier vorliegende Studie orientiert sich an der von Henry et al. (1990) beschriebenen Methode des anatomisch orientierten Einzeichnens von Regionen. Allerdings wurden bei Henry et al. der Mittelwert des Metabolismus in einer Region und die Größe der Region getrennt voneinander als Maßstab für Stoffwechselaktivität gewertet, wobei die Größe einer Region und ihr Metabolismus-Mittelwert wegen des Partialvolumeneffekts positiv miteinander korrelieren. Hier wurde dagegen beim Einzeichnen der Regionen darauf geachtet, daß die Größe korrespondierender Regionen in rechter und linker Hemisphäre nicht mehr als 10% voneinander abwich. Auf diese Weise wurde erreicht, daß bei der weiteren Analyse nur noch die Stoffwechselwerte, nicht aber die Größe der Regionen zu betrachten waren.

Durch die Bestimmung der rCMRGlu-Werte über zwei oder drei Schichten, wobei die Größe einer bestimmten Region in benachbarten Schichten ebenfalls um maximal 10% differierte und durch anschließende Mittelwertbildung wurde ein konservativer Ansatz gewählt, durch den kleinere hypometabole Bereiche eventuell der Analyse entgingen. Dies senkte aber zugleich die Gefahr, umschriebene lateralisierte Befunde überzubewerten.

### **5.1.5.3 Bestimmung des Asymmetrie-Index**

In dieser Arbeit wurden die Asymmetrie-Indices zur prozentualen Bestimmung von Seitendifferenzen nach der Formel

$$AI = \left| \frac{ROI \text{ right} - ROI \text{ left}}{ROI \text{ right} + ROI \text{ left}} \right| \times 200$$

berechnet (Abou-Khalil et al., 1987; Sackellares et al., 1990; Hajek et al., 1993; Theodore et al., 1988; Savic et al., 1993), also als prozentuale Abweichung vom Mittelwert des Metabolismus für die entsprechende Region in rechter und linker Hemisphäre. Dabei steht AI für Asymmetrie-Index, ROI bezeichnet den Mittelwert des Glukosemetabolismus in einer gegebenen Region.

In der Literatur ebenfalls angewendet wird die Formel

$$AI = \left| \frac{ROI \text{ right} - ROI \text{ left}}{ROI \text{ left}} \right| \times 100.$$

Da eine Seitendifferenz hier immer in Relation zu dem Wert gesetzt wird, der für die linkshemisphärische Region gemessen wurde, errechnet sich bei Anwendung dieser Formel ein vom Betrag her größerer Asymmetrieindex wenn ein linksseitiger Hypometabolismus vorliegt als bei einer rechtsseitigen Stoffwechsellinderung gleichen Ausmaßes, linksseitige Minderungen des rCMRGlu würden also überschätzt. Um dieses Problem zu umgehen, müßte für jede einzelne Region zuerst überprüft werden, auf welcher Seite der höhere Metabolismuswert gemessen wurde, um dann diesen höheren Wert in den Divisor einzusetzen. Bei der großen Zahl der Patienten und der Zahl der bei jedem Patienten ausgemessenen Regionen wäre dieses mit einem nicht unerheblichen Aufwand verbunden gewesen.

Durch Einsetzen des Mittelwertes der Metabolismuswerte von rechter und linker Seite in den Divisor wird dieses Problem umgangen.

Ähnlich wie in der hier vorgestellten Studie beobachteten auch Abou-Khalil et al. (1987), daß der wie hier berechnete Lateralisationsindex für viele der Patienten im interiktal als hypometabol dargestellten Kortex um mehr als zwei Standardabweichungen vom Lateralisationsindex gesunder Kontrollpersonen abweicht, während sich die Werte des lokalen Glukosemetabolismus sich nicht sicher signifikant von dem der Kontrollpersonen unterschieden. Allerdings betrachteten diese Autoren jeweils die Maximalwerte der Stoffwechselaktivität in den verglichenen Regionen und nicht die als konservativ aufzufassenden Mittelwerte des regionalen Metabolismus.

#### **5.1.5.4 Bezugsgröße für den relativen Metabolismus**

Der relative regionale Metabolismus errechnet sich, wie im Methodenteil beschrieben, als Quotient aus dem Absolutwert des Metabolismus einer Region und dem Mittelwert des globalen Metabolismus der entsprechenden Person. Zur Bestimmung des mittleren globalen Niveaus des Glukosemetabolismus wird häufig ein zum Beispiel von Hajek et al. (1993) beschriebenes Verfahren verwendet. Nach dieser Methode wird zunächst der maximale Metabolismuswert der zu normalisierenden Bilder ermittelt. Dann werden auf drei kontinuierlich aufeinander folgenden Schichten, die so gewählt werden, daß sie Basalganglien, Thalamus und visuellen Kortex umfassen, Isokonturlinien gezogen, die das Hirngewebe gegen das Ventrikelsystem und die Außenseite des Gehirns abgrenzen. Im Normalfall sind so gewählte Schichten repräsentativ für die Metabolismusaktivität des Neokortex, sie enthalten den Maximalwert der Stoffwechselaktivität und haben außerdem die größte absolute ROI-Fläche aller Schichten und damit die beste Zählstatistik.

Bei Patienten mit Frontallappenepilepsie besteht allerdings das Problem, daß nicht selten gerade in diesen Schichten ein zum Teil ausgeprägter Hypometabolismus zu finden ist.

Aus ähnlichen Überlegungen verwendeten Savic et al. (1997) vier Schichten des „kontralateralen“ Neokortex, von der cranialen Begrenzung der Basalganglien an gemessen. Diese Methode erfordert allerdings, das zu diesem frühen Zeitpunkt der Auswertung festgelegt werden muß, welche Hemisphäre als Seite des Fokus und welche als kontralateral anzusehen ist und ist damit mit einer geblindeten, möglichst objektiven Bildauswertung nicht vereinbar.

Als Bezugsgröße zur Ermittlung des relativen Metabolismus wurde hier deshalb der über alle 14 gemessenen Schichten bestimmte Mittelwert des Metabolismus benutzt. Zur Abgrenzung gegenüber der Schädelkalotte und dem Ventrikelsystem wurde eine Isokontur-Linie verwendet, die alle Pixel einschloß, deren Wert mindestens 20% des maximalen Metabolismuswertes betrug. Dies ist ein reliables Verfahren (Knorr et al., 1993).

### **5.1.6 Gruppen-Bildanalyse**

#### **5.1.6.1 Anpassung der Individualbilder an den CBA**

Die Überlagerung der individuellen Hirnstrukturen eines Patienten mit den Strukturen des computerisierten Hirnatlas (CBA) kann sich schwierig gestalten, wenn ausgeprägte Asymmetrien der Hemisphären oder fokale strukturelle Veränderungen vorliegen. Dieses Problem spielte hier

keine Rolle, da, wie erwähnt, Patienten mit deutlichen strukturellen Läsionen aus der Studie ausgeschlossen wurden.

Da bei einem Meßvolumen von 14 Schichten, was 13,8 cm in axialer Ausdehnung entspricht, nicht immer der gesamte Hirnschädel erfaßt werden kann, wurden bei verschiedenen Patienten und Kontrollpersonen die basalen Anteile der Temporallappen und des Kleinhirns oder die mantelkantennahen Abschnitte des parietalen und zentroparietalen Kortex nicht immer ganz vollständig abgebildet. Bei der Berechnung von Gruppenmittelwertsbildern ist deshalb in diesen Abschnitten die Standardabweichung der Pixelwerte besonders hoch, was dazu führen kann, daß Unterschiede zwischen den Gruppen in diesen dorsalen oder ventralen Bereichen der Analyse entgehen.

### **5.1.6.2 Rechts-Links Vertauschung bei PET-Bildern zur Gruppenbildanalyse**

Für die Gruppenbildanalyse, die auf einem t-Test beruht, ist es günstig, mit möglichst großen Gruppen zu arbeiten, da so die statistische Signifikanz von Befunden leichter nachzuweisen ist (Sachs, 1984). Werden aber beim Vorliegen von unilateralen Stoffwechsellinderungen aus den Bildern von Patienten mit gegenseitiger Lateralisation Mittelwertsbilder berechnet, hat das einen gegenteiligen Effekt. Der Computerisierte Hirnatlas bietet die Möglichkeit, durch eine Rechts-Links-Vertauschung der Bilder einzelner Patienten für alle Patienten einer Gruppe eine gleichsinnige Lateralisation zu erzielen.

Nachteil dieses Verfahrens ist allerdings, das im menschlichen Gehirn in einigen Regionen physiologischerweise geringe Seitenunterschiede des rCMRGl<sub>u</sub> bestehen (Gur et al., 1995). Wird nun das Mittelwertsbild einer Patientengruppe, in der einige Bilder seitenvertauscht wurden, gegen das Mittelwertsbild einer Kontrollgruppe auf Signifikanz getestet, zu dessen Berechnung eine solche Vertauschung durchweg nicht stattfand, kann das eventuell dazu führen, daß regionale Unterschiede über- oder unterbewertet werden.

Unter der Vorstellung, daß eine klar lateralisierte klonische oder tonische Symptomatik durch umschriebene epileptische Aktivität in der kontralateralen Hemisphäre entsteht, wurde ein „Spiegeln“ der Bilder für 6 Patienten der Gruppe mit klonischen und 2 Patienten der Gruppe mit tonischen Anfällen durchgeführt, um den angenommenen unilateralen Hauptbefund für alle Patienten auf der gleichen Seite des Gehirns darzustellen. Um eine Verfälschung der Ergebnisse durch die Aufnahme von seitenvertauschten Bildern in die Gruppenmittelwertsbilder auszuschließen, wurden für beide Gruppen zusätzlich Mittelwertsbilder gerechnet, die alle Patienten ausschlossen, deren Bilder zuvor „seitenvertauscht“ in die Analyse eingegangen waren. Die so berechneten Bilder zeigten annähernd identische Ergebnisse, wegen der geringeren Fallzahl allerdings auf insgesamt niedrigerem statistischen Niveau. Im Vergleich zu den ursprünglichen Gruppen stellten sich keine zusätzlichen Regionen als signifikant dar, es entgingen auch keine zuvor dargestellten Regionen dem Nachweis.

### 5.1.6.3 Abweichungen zwischen Individual- und Gruppenbildanalyse

Insgesamt zeigte sich eine sehr gute Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen der Individualbildanalysen für die verschiedenen Gruppen und den Ergebnissen der atlasgestützten Gruppenbildanalyse.

Im Gegensatz zum Gruppenmittel der Individualbildanalysen waren allerdings für die Patientengruppe mit klonischen Anfällen in der Atlasanalyse auf dem Signifikanzniveau  $P < 0,001$  keine signifikanten Stoffwechsellinderungen im frontomesialen Kortex, frontolateral und parahippokampal darstellbar. Für Patienten mit hypermotorischen Anfällen war ebenfalls in der Gruppenbildanalyse die auf den Einzelbildern gezeigte parahippokampale Reduktion des rCMRGlucose nicht nachzuvollziehen. Außerdem war in dieser Gruppe die im vorderen Cingulum dargestellte Metabolismusminderung von geringerer Ausdehnung als sie in den Mittelwerten der Individualanalyse erschien und zeigte einen etwas anders gelagerten Schwerpunkt.

Würde für die Berechnung der Bilder ein geringeres Signifikanzniveau angesetzt, waren die erwähnten Regionen auch im CBA-gestützten Gruppenvergleich erkennbar. Ihre fehlende Darstellung in der Gruppenbildanalyse kann damit zusammenhängen, daß die meisten dieser Regionen im obersten oder untersten Bereich des gemessenen Hirnvolumens lagen, in dem das Datenmaterial zum Teil nicht für alle Patienten vollständig vorlag. Der Nachweis signifikanter Unterschiede war deshalb in diesen Bereichen erschwert.

Für das Cingulum wurde bereits in den Ergebnissen die relativ große Variabilität und zum Teil wechselnde Seitenbetonung der Stoffwechsellinderungen beschrieben, die wahrscheinlich Ursache für die schlechtere Nachweisbarkeit dieser Minderungen in der Gruppenbilddauswertung war.

Die fehlende Darstellung signifikanter Regionen in der Gruppenbildanalyse für die Patientengruppe mit Versivsymptomatik lag am ehesten darin begründet, daß diese Gruppe relativ klein war und etwa gleich viele Patienten zur rechten wie zur linken Hemisphäre lateralisiert waren. Da es zwischen den verschiedenen Methoden zahlreiche Widersprüche bezüglich der Lateralisation der Hauptbefunde für die Patienten dieser Gruppe gab, wurde der Versuch unterlassen, durch Rechts-Links-Verkehrung der Bilder einzelner Patienten eine einheitliche Lateralisierung der Gesamtgruppe zu erreichen. Es war also schon vom Ansatz her nicht verwunderlich, daß die zum Teil deutlich signifikanten Metabolismusminderungen, die die Patienten der Gruppe 4 in der Individualbildanalyse zeigten, die aber etwa gleich häufig zur rechten wie zur linken Hemisphäre lateralisiert waren, nach Gruppenmittelwertbildung das für die Gruppenbildanalyse relativ hoch angesetzte Signifikanzniveau von  $p < 0,001$  nicht erreichten.

## **5.2 Diskussion der Ergebnisse unter besonderer Berücksichtigung der Bedeutung lateralisierender oder lokalisierender Hinweise durch die klinische Symptomatik**

### **5.2.1 Gruppe1: klonische Anfälle**

Hauptbefund für die Gruppe von Patienten mit unilateral klonischer Anfallssymptomatik war, unabhängig von der Methode der Bildanalyse, eine ausgeprägte fokale Metabolismusminderung im kontralateralen perirolandischen Kortex (Tabelle 11). Dieses wurde bisher so nicht beschrieben, steht aber in guter Übereinstimmung damit, daß unilateral klonische Symptome, die sich, ohne Einschränkung des Bewußtseins, auf ein Segment des Rumpfes, einen Arm oder ein Bein beschränken, als sicherer Hinweis auf epileptische Aktivität im kontralateralen primär motorischen Kortex gelten (Morris, H.H., 1991, Harvey et al., 1993). Ähnlich hohe lokalisatorische und lateralisierende Aussagekraft ist beschrieben für klonische Zuckungen, die eine Seite der Zunge und des Mundes betreffen, während Klone einer Gesichtshälfte sowohl ipsi- als auch kontralateral zum Fokus auftreten können ( Broglin, D., et al., 1992).

Die interiktale Metabolismusreduktion im primär motorischen Kortex kontralateral zur Seite der fokal klonischen Anfallssymptomatik war in der individuellen Bildanalyse auch für Patienten zu beobachten, deren Epilepsie wahrscheinlich in einem anderen Hirnareal generiert wurde. Dieser Befund spricht dafür, daß ein in der PET als hypometabol dargestelltes Areal nicht zwingend als epileptogener Fokus zu interpretieren ist, sondern zum Beispiel auch als Abbildung einer iktal symptomatogenen Zone (Lüders und Awad, 1991, Abbildung 1) verstanden werden kann.

Die individuelle regionale Auswertung zeigte zudem eine deutliche Stoffwechselreduktion im kontralateralen frontomesialen Kortex. Diese ist wahrscheinlich Ausdruck der engen anatomischen und funktionellen Verknüpfungen zwischen diesen beiden Arealen der motorischen Hirnrinde (Morekraft und Hoesen, 1992; Wiesendanger und Wise, 1992; He et al., 1995; Baumgartner et al., 1996).

### **5.2.2 Gruppe 2: tonische Anfälle**

Die Befunde der PET-Auswertung für Patienten mit tonischen Anfällen befanden sich ebenfalls in sehr guter Übereinstimmung mit den weithin akzeptierten Vorstellungen über die Verteilung der Hirnareale, die an der Entstehung von tonischen Anfällen beteiligt sind (Tabelle 11).

Tonische Anfälle treten häufig in Kombination mit klonischen Symptomen auf, sie werden als ein Hinweis auf Anfallsaktivität im präzentralen, supplementärmotorischen und/oder prämotorischen Kortex betrachtet. Allerdings ist ihre lokalisatorische Wertigkeit geringer als die einer rein klonischen Symptomatik (Broglin et al. 1992) und eine Lateralisierung tonischer Anfälle nur durch die klinischen Symptome ist häufig nicht möglich (Seitz et al., 1996b; Bleasel et al., 1997). Eine plötzlich einsetzende tonische Haltungseinnahme (Williamson, 1995), typischerweise der sogenannten Fechterstellung, bei erhaltenem Bewußtsein und eventuell nach vorausgehender somatosensorischer Aura, gilt als deutlicher Lokalisationshinweis auf die supplementärmotorische Area (Morris et al., 1988; Williamson, 1995, Freund 1996) und wurde auch bei intraoperativer

elektrischer Stimulation des frontomesialen Kortex in diesem Bereich beschrieben (Fried et al., 1991; Fish et al., 1993). Fried et al. (1991) konnten durch elektrische Stimulation im Bereich der SMA überwiegend kontralaterale, komplexe Bewegungen auslösen, die häufig mehr als eine Extremität erfaßten. Seltener und ausschließlich durch rechtshemisphärische Stimulation kam es zu bilateralen Bewegungen. Eine Stimulation dieses Areals konnte zudem Vokalisationen, Inhibition von Willküraktivität und autonome Reaktionen wie Pupillendilatation oder Beschleunigung der Pulsfrequenz bewirken (Penfield und Welch 1951b). Insgesamt lassen sich im Bereich des frontomesialen Kortex durch elektrische kortikale Stimulation und durch zytoarchitektonische Kriterien zumindest vier Areale mit motorischen Funktionen differenzieren: SMA proper, prä-SMA und zwei cinguläre motorische Areale (Freund, 1996). Auch vom Lobulus paracentralis, Praecuneus und Teilen der Konvexität des Gyrus frontalis superior ließen sich beim Menschen diese für die Stimulation der klassischen SMA typischen Symptome hervorrufen (Lim et al., 1994).

Tonische Anfälle mit typischer „SMA-Symptomatik“ sind nur selten Ausdruck eines in der supplementärmotorischen Area gelegenen Fokus, häufiger sind sie Zeichen einer Ausbreitung der Anfallsaktivität zum Beispiel von einer epileptogenen Zone im parasagittalen frontoparietalen Kortex aus (Bleasel und Morris, 1996; Chauvel et al., 1992). Dabei ist die epileptogene Zone in der Mehrzahl der Fälle in unmittelbarer Nachbarschaft der SMA gelegen, so daß eine „SMA-Symptomatik“ zumindest als Hinweis auf Ursprung in Nachbarschaft der SMA gedeutet werden kann (Lüders, 1996). Die Darstellung hypometaboler Regionen im Bereich der Zentralregion, des Cingulum, des frontolateralen und parietalen Kortex bei den Patienten dieser Studie mit tonischen Anfällen steht in guter Übereinstimmung mit anatomischen Studien, die bei Macacsen und Rhesusaffen reziproke somatotopische Verbindungen zwischen frontomesialem Kortex und primär motorischem Kortex, Cingulum und Parietalkortex zeigten (Morekraft und Hoesen, 1992; Wiesendanger und Wise, 1992; He et al., 1995) und auch mit den Ergebnissen invasiver EEG-Ableitungen bei Patienten mit SMA-Anfällen, die häufig eine sehr schnelle Propagation interiktaler wie iktaler epileptiformer Entladungen vom supplementärmotorischen in den ipsilateralen primär motorischen Kortex zeigten (Baumgartner et al., 1996). Dennoch zeigten die Patienten eine ausgedehnte Metabolismusminderung in der Frontomesialregion.

### **5.2.3 Gruppe 3: hypermotorische Anfälle**

Signifikante Lateralisationen fanden sich bei den Patienten aus Gruppe 3 am häufigsten in der Zentralregion, frontomesial und frontolateral, im Bereich der anterioren Inselrinde und des anterioren Cingulum sowie temporomesial (Tabelle 11). Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit aktuell vorherrschenden, unten näher erläuterten, an Epilepsiepatienten entwickelten Vorstellungen über Entstehung und Entwicklung dieser Art epileptischer Anfälle sowie auch mit einer Reihe von Beobachtungen, die im Tierversuch gemacht wurden.

Hypermotorische Anfälle sind nach der Definition von Lüders et al. (1998) Anfälle mit vorherrschenden komplexen, ausfahrenden Bewegungen besonders der proximalen Extremitätenabschnitte und des Rumpfes, die gewalttätig erscheinen können. Sie ähneln natürlichen Bewegungen, sind aber der Situation nicht angemessen und häufig repetitiv. Beim

Vergleich der über diese Anfallsform vorliegenden Literatur ergibt sich ein Problem aus der Terminologie, denn in der Klassifikation der internationalen Liga gegen Epilepsie (1981) existiert dieser Begriff nicht und so werden von vielen Autoren typisch beschriebene hypermotorische Anfälle nicht als solche bezeichnet. Es finden sich zum Beispiel Umschreibungen als psychomotorische Anfälle mit motorischen Automatismen (Ludwig et al. 1975a), als gesturale Automatismen (Broglia et al. 1992), dyspraktische gesturale Automatismen (Veilleux et al., 1992), bimanuell-bipedale Automatismen (Swartz, 1994), motorische Agitation (Manford et al., 1996) oder als komplex partielle Anfälle mit Ursprung im Frontallappen (Williamson et al., 1985; Williamson, 1995).

Für Patienten mit hypermotorischen Anfällen wurden in verschiedenen Studien Befunde erhoben, die auf den orbitofrontalen Kortex, den Temporalpol, den dorsolateralen oder frontomesialen Kortex deuten (Tharp, 1972; Ludwig et al. 1975; Waterman et al., 1987; Williamson et al., 1985; Munari und Bancaud, 1992; Harvey et al., 1993; Swartz, 1994; Manford et al., 1996). Es gibt anatomische und physiologische Hinweise darauf (Showers, 1959; Kaada 1960), daß der posteriore orbitofrontale Kortex, der Temporalpol, die Inselrinde und das vordere Cingulum, die alle in enger Beziehung zum limbischen System stehen, Teile eines Subsystems mit Bedeutung für die Regulation autonomer Funktionen, aber wahrscheinlich auch mit motorischer Funktion sind (Saper, 1982; Ludwig et al. 1976).

Durch elektrische Stimulation sind bei Macacem im Bereich des Gyrus cinguli mit somatotopischer Organisation kontra- und bilaterale Bewegungen von Gesicht, Kopf, Rumpf, Extremitäten und Schwanz auslösbar, dabei erfolgen Bewegungen der Extremitäten häufig in Form alternierender Beugung und Streckung. Darüber hinaus wurde auch eine große Zahl visceraler Phänomene wie Veränderungen von Körpertemperatur, Atmung, Herzfrequenz oder Sekretion sowie Pupillendilatation berichtet (Showers, 1959). Für die anterior-ventrale Inselrinde sind beim *Macaca mulatta*, dessen Insel in makroskopischem wie mikroskopischem Aufbau der des Menschen sehr ähnlich ist, sehr enge Verbindungen zum orbitofrontalen und temporopolen Kortex und große strukturelle wie funktionelle Ähnlichkeit dieser Areale beschrieben, sowie enge Verbindungen zum limbischen und paralimbischen System, zu olfaktorischen und zu gustatorischen Kortexbereichen (Mesulam und Mufson 1985). Durch elektrische Stimulation der Inselrinde lassen sich bei diesen Tieren eine große Zahl respiratorischer, kardiovaskulärer und gastrischer Effekte auslösen, die ähnlich auch bei Stimulation des orbitofrontalen oder temporopolen, nicht aber des frontolateralen Kortex provoziert werden können (Hoffmann und Rasmussen, 1953; Showers und Lauer, 1961).

Für Ratten wurden ausgedehnte Verbindungen des insulären Kortex zum zentralen autonomen und limbischen System sowie zum frontolateralen Kortex nachgewiesen (Saper, 1982). Mit hypermotorischen Anfällen wurde die anteriore Inselrinde bisher allerdings nicht sicher in Verbindung gebracht. Roper et al. (1993) beschreiben zwei Patienten mit niedrig malignen Astrocytomen der Inselrinde, die beide nach Läsionektomie und Resektion des angrenzenden insulären Kortex anfallsfrei wurden. Beim ersten, dessen Läsion mehr im anterioren Bereich der Insel lag, bestanden die habituellen Anfälle aus Schaukelbewegungen, für die zum Teil beide Arme und Beine eingesetzt wurden. Der zweite Patient, dessen Läsion weiter posterior lag, zeigte neben sensiblen, viszeromotorischen und gelegentlichen tonischen Symptomen auch komplexe

Bewegungen beider Arme und Beine. Mesulam und Mufson (1985) beschreiben mögliche Verbindungen der mittleren und posterior-dorsalen Inselrinde zum primär und sekundär somatosensorischen Neokortex, aber auch zu supplementärmotorischem und prämotorischem Kortex. Für die komplexen gesturalen Automatismen im Rahmen orbitofrontaler Anfälle wird die Fortleitung des Anfallsgeschehens auf den insulo-operkularen und anterioren cingulären Kortex als mögliche Ursache betrachtet (Munari und Bancaud, 1992; Bancaud und Talairach, 1992).

Im Bereich der Inselrinde ist eine kortikale Stimulation oder auch die invasive EEG-Ableitung zum Beispiel mittels Platten- oder Tiefenelektroden am Menschen kaum möglich, da die Gefahr besteht, durch eine akzidentelle Verletzung der zahlreichen dort verlaufenden Gefäße schwere bleibende Schäden zu setzen (Penfield und Faulk, 1955; Bancaud und Talairach, 1992). Im Rahmen epilepsiechirurgischer Resektionen, überwiegend temporal, gelang es Penfield und Faulk zwischen 1945 und 1953 bei insgesamt 36 Patienten elektrische Stimulationen des insulären Kortex durchzuführen. Diese beschränkten sich in den meisten Fällen auf die inferiore Inselrinde, nur bei einem Patienten waren auch die superioren und anterioren Anteile erreichbar. Von den stimulierten Punkten ließen sich überwiegend visceromotorische und viscerosensible aber auch somatosensible und in geringerer Ausprägung auch somatomotorische Symptome auslösen. In Analogie dazu verursachten Showers und Lauer (1961) beim *Macaca mulatta* von der gesamten Inselrinde durch elektrische Stimulation gastrointestinale Tonusänderungen, Salivation, Veränderungen von Blutdruck, Atem- und Pulsfrequenz, aber auch ausgeprägtere Bewegungen von Gesicht, Rumpf, Extremitäten und Schwanz. Die Bewegungen waren bei Stimulation im rostradorsalen Teil der Insel eher homo- und bilateral, bei Stimulation der caudoventralen Anteile eher kontra- und bilateral.

Talairach et al. (1973) konnten durch elektrische Stimulation des vorderen Cingulum an wachen Patienten komplexe, fortgesetzte, unwillkürliche, aber in die jeweilige Situation eingebundene Bewegungen besonders der Finger, der Hände und des Mundes auslösen, ohne daß gleichzeitig wesentliche autonome Reaktionen zu beobachten waren. Lim et al. (1994) konnten hingegen bei Stimulation der oberen Hälfte des mittleren Anteils des Cingulum kontra- und bilaterale Bewegungen der oberen und unteren Extremität bewirken, während sie vom anterioren Cingulum keine entsprechenden Reaktionen erhielten.

Waterman et al. beschrieben als spezielle Untergruppe von Frontallappenepilepsien Patienten, die, in vielen Fällen eingeleitet durch lautes Schreien, die typischen, oft heftigen, bimanuellen oder bipedalen Bewegungen hypermotorischer Anfälle zeigten, wobei sie zum Teil in der Lage blieben, äußere Stimuli in den Ablauf der Anfälle einzubeziehen. Sie führen diese Anfälle auf Anfallsaktivität in frontomesialen Strukturen zurück, die über das Corpus callosum zu einer bifrontalen Ausbreitung führt (Waterman et al., 1987).

Chauvel et al. (1995) beschrieben ein häufiges Zusammentreffen von heftigen gesturalen Automatismen und tonischer Symptomatik, wobei auch beim einzelnen Patienten wechselnd die eine oder andere Form dominieren könne. Dies steht in guter Übereinstimmung zu den zahlreichen Überschneidungen zwischen der Gruppe von Patienten mit tonischen und der mit hypermotorischen Anfällen: Unter den 19 Patienten aus Gruppe 2 und 18 Patienten der Gruppe 3 gab es 11 Patienten, die, zumeist mit von Anfall zu Anfall wechselnder Dominanz der einen oder



anderen Komponente, sowohl tonische als auch hypermotorische Symptomatik zeigten und deshalb beiden Gruppen zugeteilt waren.

#### **5.2.4 Gruppe 4: Versivanfälle**

Im Gegensatz zu den ersten drei Gruppen erbrachte für die Gruppe der Patienten mit Versivanfällen die Auswertung der PET-Untersuchungen keine als gruppenspezifisch zu bewertenden Muster von Minderungen des Hirnstoffwechsels (Tabelle 11). Es zeigte sich keine Korrelation zwischen Richtung der Version und Lateralisation des PET-Befundes und auch nur eine geringe Übereinstimmung zwischen der Lateralisation durch die Richtung der Drehbewegung und der durch die sonstige ictale klinische Symptomatik.

Versivanfälle gelten als häufiges klinisches Zeichen bei epileptischen Anfällen mit Ursprung im Temporal- oder Frontallappen, treten aber auch bei Anfällen parietalen oder okzipitalen Ursprungs auf (Ochs et al. 1984, Jayakar et al. 1992). Vielfach werden sie als Lateralisationszeichen zur kontralateral zur Richtung der Drehbewegung liegenden Hemisphäre gedeutet (Jayakar et al. 1992, Wyllie et al. 1986, Salanova et al., 1995, McLachlan, 1987). So beschrieb McLachlan 1987 Versivbewegungen bei erhaltenem Bewußtsein als sicheren Hinweis auf Lage des Fokus im kontralateralen Frontallappen. Die Erhebung der Anfallssemiologie erfolgte in der genannten Studie allerdings in erster Linie durch Befragung der Patienten und ihrer Angehörigen ohne den Einsatz von Videoaufzeichnungen der Anfälle und die Lokalisation des epileptogenen Fokus vielfach auf Grund der Ergebnisse von Oberflächen-EEG, CT oder MRT, ohne Bestätigung durch invasive Ableitungen oder Operationsergebnisse. Andere Autoren dagegen konnten keinen signifikanten lateralisierenden oder lokalisierenden Zusammenhang zwischen Lage des Fokus und Richtung der Drehbewegung erkennen und beschrieben auch das Vorkommen einer von Anfall zu Anfall wechselnden Richtung der Drehung (Robillard et al. 1983, Ochs et al. 1984, Quesney et al., 1984; Chauvel et al., 1995). Ochs et al. (1984) kamen zu dem Schluß, daß mehrere kortikale und subkortikale Strukturen unterschiedliche Arten und Richtungen der Drehbewegung verursachen können und das damit der Ausbreitungsweg epileptiformer Entladungen entscheidender sei als ihr Ursprungsort.

Ein besonderes Problem in der klinischen Beurteilung von Versivanfällen scheint darin zu liegen, daß der lateralisierende Wert einer Drehbewegung wahrscheinlich wesentlich von der genauen Art der Bewegung sowie dem Zeitpunkt im Anfallsablauf abhängt (Geier et al., 1977; Wyllie et al., 1986; Jayakar et al. 1992; Fakhoury und Abou-Khalil, 1995). So beschrieben Wyllie et al. (1986) Versivbewegungen, besonders wenn diese einer sekundären Generalisierung unmittelbar vorausgingen, als sicheres Lateralisationszeichen zur kontralateralen Hemisphäre, während sie nicht-versiven Drehbewegungen keine lateralisierende Bedeutung zumaßen.

Ein wesentlicher Punkt der Arbeit von Wyllie et al. ist die Notwendigkeit einer sicheren Abgrenzung von Versivbewegungen, die forciert und unwillkürlich ablaufen und zu länger beibehaltener unnatürlicher Körperhaltung führen, gegen langsamere oder unterbrochene, eventuell willkürliche Bewegungen, beziehungsweise gegenüber Bewegungen als Reaktion auf sensible, akustische oder optische Anfallssymptome oder auf äußere Einflüsse. Eine solche Unterscheidung zeigt eine ausgeprägte Untersucherabhängigkeit, selbst wenn eine Auswertung von Videobändern unter dieser speziellen Fragestellung erfolgt (Bleasel et al., 1997).

Anhand der bei der hier vorgestellten Arbeit zur Verfügung stehenden Informationen war es nicht möglich, eine solche Unterscheidung immer sicher zu treffen, da die genaue Art der Bewegung vielfach nicht dokumentiert und zum Teil auch auf den Anfallsvideos nicht genau beurteilbar war. Möglicherweise könnte die Bildung von Subgruppen aufgrund einer genauen Klassifizierung der jeweils vorliegenden Form einer Drehung signifikante Ergebnisse erbringen. Ein Problem wäre dabei allerdings, daß eine weitere Unterteilung der ohnehin nur aus zwölf Patienten bestehenden Gruppe eine statistische Auswertung der Ergebnisse deutlich erschweren würde.

Aus diesen Überlegungen heraus gingen in die Berechnung der Gruppenmittelwertsbilder für die Hirnatlas-gestützte Bildauswertung Patienten mit rechts- und linksseitiger Lateralisierung ein, so daß sich im Gruppenmittel die Signifikanz für lateralisierte Befunde in einzelnen Regionen deutlich reduzierte. Wahrscheinlich fanden sich auch wegen der erheblichen anatomischen Streuung der im Einzelfall hypometabolen Areale keine signifikanten Regionen in der Gruppenbildanalyse, obwohl in Individualanalyse ausgeprägt lateralisierte Befunden vorlagen. Dieses Ergebnis unterstreicht somit die Heterogenität der Pathologie von epileptischen Versivbewegungen.

### **5.2.5 Somatosensible Auren**

Unilaterale somatosensible Auren traten in der hier betrachteten Gesamtgruppe von Patienten nur bei Patienten auf, die auch durch andere Merkmale der folgenden Anfälle klinisch eine klare Lateralisation der Anfälle zeigten. In allen Fällen mit unilateraler Aura entsprach die Lateralisation durch die Aura der durch die weitere ictale Symptomatologie. Die Häufigkeit somatosensibler Auren ist in den vier Patientengruppen annähernd gleich. Während aber bei Patienten mit tonischen Anfällen uni- und bilaterale Auren in der untersuchten Gruppe gleich häufig auftraten (je 3 von 19), überwogen bei Patienten mit klonischen Anfällen die unilaterale Auren (von 22 Patienten 5 mit uni- und 2 mit bilateraler Aura) und bei Patienten mit hypermotorischen Anfällen die bilateralen Auren (von 18 Patienten 2 mit uni- und 5 mit bilateraler Aura). Bei Patienten mit Versivsymptomatik wurden nur unilaterale somatosensible Auren beobachtet (bei 3 der 12 Patienten).

Quesney et al. (1984) berichteten für Patienten mit Frontallappenepilepsie, daß sensorische Anfallssymptome überwiegend kontralateral zum epileptogenen Fokus auftreten. Chauvel et al. (1995) beschrieben 39 Patienten mit frontalen kortikalen Resektionen, von denen etwa die Hälfte regelmäßige somatomotorische Manifestationen erlebte. Darunter waren 10 Patienten mit Sensationen kontralateral zur Seite der Exzision, 2 mit ipsilateralen Symptomen und 8 Patienten mit bilateraler Symptomatik im Bereich des Rumpfes oder der Extremitäten. Palmini und Gloor (1992) sahen eine signifikante Häufung somatosensibler Auren bei Patienten mit Anfallsursprung im perirolandischen oder okzipitalen Kortex, während viscerosensorische Auren eher bei Temporallappenepilepsien und zephale Auren oder diffuses Wärmegefühl am ehesten bei Frontallappenepilepsien zu beobachten seien.

Die Häufung unilateraler Auren bei Patienten mit unilateraler klonischer Anfallssymptomatik ist durch das unmittelbare Aneinandergrenzen und die anatomische Verknüpfung von primär sensiblen und primär motorischem Kortex zu erklären (Manford et al., 1996; ).

Bei intraoperativer elektrischer Stimulation des limbischen Kortex können nicht selten kontra-, ipsi- oder auch bilaterale somatosensible Auren ausgelöst werden (Fish et al., 1993).

Das relativ häufige Vorkommen somatosensibler Auren könnte mit dazu beitragen, daß fast alle Gruppen auch im Bereich des Parietalkortex signifikant lateralisiert waren, was sich bei den Patienten mit tonischen Anfällen (Gruppe 2) sogar im Gruppenmittel nachweisen ließ. Interessant ist, daß nur die Patienten der Gruppe 3, der einzigen Gruppe, in der somatosensible Auren überwiegend bilaterale Ausprägung zeigen, im Gruppenmittel parietal nicht signifikant lateralisiert waren und daß in dieser Gruppe 5 der Patienten bilaterale Minderungen des relativen Glukosemetabolismus im Bereich des Parietalkortex zeigten.

## **5.2.6 Vergleich der PET-Befunde mit Ergebnissen der neurologischen**

### **Untersuchung**

Interiktale neurologische Defizite, diskret oder auch stärker ausgeprägt, können Hinweise auf interiktal funktionell gestörte Hirnareale oder auch auf strukturelle Läsionen des ZNS darstellen. Sie können damit, neben der Anfallssymptomatologie, der klinischen Lateralisation und Lokalisation des Fokus dienen. Dabei erlauben interiktale Defizite allein noch keine Aussage zur möglichen Epileptogenität einer Läsion (Andermann, 1987; Broglin et al., 1992). Die in diese Studie aufgenommenen Patienten waren in der interiktalen klinischen Untersuchung entweder neurologisch unauffällig oder zeigten nur geringe Auffälligkeiten. Es fanden sich keine Defizite, die als Hinweis auf ausgedehnte strukturelle Läsionen gedeutet werden konnten (Tabelle 11).

Swartz et al. (1998) berichteten, daß interiktale neurologische Defizite bei reiner Frontallappenepilepsie relativ selten und dann meist mild und nicht persistierend seien, bei Patienten mit frontalen plus extrafrontalen epileptogenen Zonen dagegen seien sie häufiger zu beobachten. Diese Aussage stützte sich allerdings auf relativ kleine Gruppengrößen von 19 beziehungsweise 12 Patienten.

Von den in der hier vorliegenden Arbeit untersuchten 48 Patienten zeigten 14 neurologische Auffälligkeiten, was relativ gut mit der von Swartz et al. angegebenen Häufigkeit von 6 von 19 für Patienten mit reiner Frontallappenepilepsie übereinstimmte.

Da zum Beispiel für Patienten mit Temporallappenepilepsie ein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein interiktaler funktioneller Defizite und dem Stoffwechsellmuster in der interiktalen PET-Untersuchung nachgewiesen werden konnte (Rausch et al., 1994; Arnold et al., 1996; Jokeit et al., 1997), stellt sich die Frage, ob nicht auch die in dieser Untersuchung gefundenen Veränderungen des Glukosemetabolismus Ausdruck von Zonen eines Funktionsdefizits darstellten. Für die Gesamtheit der Patienten und auch für die Untergruppen erscheint dies unwahrscheinlich, da nur 14 der 48 Patienten fokale neurologische Auffälligkeiten zeigten. Nur in der Gruppe 1 war der Anteil von 9 Patienten mit diskreten neurologischen Auffälligkeiten an der Gruppe von 22 Patienten so groß, daß eine Beeinflussung der Ergebnisse möglich wäre. Für die anderen Untergruppen ist der Anteil neurologisch auffälliger Patienten sehr gering, so daß bei Berechnung von Gruppenmittelwerten keine statistisch signifikante Beeinflussung der Ergebnisse zu erwarten war.

Ein Vergleich der Lateralisationsindices der Gesamtgruppe von Patienten mit klonischen Anfällen mit denen der Untergruppe von 9 Patienten mit klonischen Anfällen und interiktalen fokal motorischen Störungen zeigte für die neurologisch auffälligen Patienten in wenigen Regionen mit Bedeutung für die Motorik eine allenfalls marginal, sicher aber nicht signifikant erhöhte Lateralisation.

Für die einzelnen neurologisch auffälligen Patienten ließ sich nicht mit Sicherheit differenzieren, ob Minderungen des interiktalen rCMRGl<sub>u</sub> zum Beispiel im Bereich der Zentralregion oder des frontomesialen Kortex als Ausdruck eines interiktalen Funktionsdefizits oder eher als Ausdruck der Darstellung einer iktal symptomatogenen Zone aufzufassen sind. Die Tatsache, daß diese Patienten bezüglich der Lateralisationsindices oder der Metabolismuswerte in den entsprechenden Regionen nicht von den neurologisch unauffälligen Patienten mit vergleichbarer klinischer Anfallssymptomatik zu unterscheiden waren, spricht allerdings dafür, daß die Darstellung von diskreten motorischen Funktionsdefiziten nicht in einem statistisch signifikanten Ausmaß zur Lateralisation beiträgt.

Die eigene Erfahrung zeigt aber, daß Epilepsiepatienten mit ausgeprägten fokal-motorischen Defiziten im interiktalen PET einen klar korrespondierenden Hypometabolismus aufweisen.

## **5.3 Operierte Patienten**

### **5.3.1 Ätiologie nach histologischer Aufarbeitung der Resektate**

Die histologische Aufarbeitung der resezierten Kortexanteile ergab für insgesamt 82% der operierten Patienten eine Form kortikaler Dysplasie oder Dysgenese. Damit lag der Anteil von Patienten mit Migrationsstörungen deutlich höher als in von anderen Autoren veröffentlichten Studien, bei denen der überwiegende Anteil histopathologisch als posttraumatisch oder unspezifisch verändert eingestuft wurde (Rasmussen, 1975; Robitaille et al., 1992; Swartz et al., 1995) oder gliotische Veränderungen zeigte (Lorenzo et al., 1995). In diesen Studien lag der Anteil von Epilepsie unbekannter Ursache häufig relativ hoch (Rasmussen, 1991).

Mögliche Erklärungen für diese Unterschiede ergeben sich daraus, daß insbesondere ältere Studien sowie Studien, die größere Serien von Patienten umfassen, auch auf Patientengut zurückgreifen, das vor der Ära der modernen Bildgebung untersucht und operiert wurde.

Die heute besonders im MRT häufig gut zu erkennenden kortikalen Dysplasien waren damals präoperativ zumeist nicht darstellbar. Da Patienten mit kortikaler Dysplasie in der Regel auch keine anamnestischen Hinweise auf Traumen oder andere mögliche Ursachen einer Läsion bieten und da von einer milden Dysplasieform betroffene Kortexareale sogar intraoperativ zumeist unauffällig erscheinen (Taylor et al., 1971), wären wahrscheinlich viele der heute operierten Patienten zuvor nicht als geeignete Kandidaten für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ausgewählt worden.

Die Bedeutung kortikaler Dysplasien als mögliche Ursache einer chronischen fokalen Epilepsie wurde erst in den letzten Jahren zunehmend erkannt (Layton, 1962; Taylor et al., 1971; Smith et al., 1988; Palmieri et al., 1991; Engel et al., 1995). Es ist deshalb nicht auszuschließen, daß Pathologen in älteren Studien das Augenmerk bei der Befundung der Präparate vorrangig auf die bei milden Dysplasien zumeist gleichzeitig vorliegende Gliose und Fibrose (Prayson und Estes,

1995) gerichtet haben, während heterotope Neurone auch heute noch der Diagnose entgehen können, wenn zum Beispiel eine Resektion nicht vollständig erfolgt oder aufgrund der Operationstechnik nicht das gesamte Resektat histologisch aufzuarbeiten ist.

Außerdem ist die Patientenselektion in älteren Studien auch dadurch deutlich von heutigen unterschieden, daß ältere Studien häufig eine große Zahl posttraumatischer Epilepsien nach Schädel-Hirntraumen bei Kriegsverletzungen umfassten (Rasmussen, 1975; Robitaille et al., 1992).

Schließlich werden in neueren Studien, bei dem breiten Spektrum möglicher Veränderungen, unterschiedliche Formen kortikaler Fehlbildung als kortikale Dysplasie zu bezeichnen (Prayson und Estes, 1995; Raymond et al., 1995).

### **5.3.1.1 Kortikale Dysplasien**

Beschreibungen kortikaler Migrationsstörungen aus der Vor-MRT-Ära betrafen zumeist besonders ausgeprägte Fälle mit folgender schwerer geistiger und körperlicher Behinderung (Yakovlev und Wadsworth, 1946; Friede, 1975) Erst nach Verbreitung der modernen bildgebenden Verfahren wurde ein zunehmend breiteres Spektrum kortikaler Dysplasien mit vielen milden Formen beschrieben und deren potentielle Epileptogenität erkannt (Barkovich et al., 1987; Smith et al., 1988; Falconer et al., 1990; Palmieri et al., 1991; Sperling et al., 1993).

So berichteten auch Robitaille et al. (1992) in einer Studie, die 180 Patienten umfaßte, welche in den Jahren 1928 bis 1980 am Montreal Neurologic Institute untersucht wurden, ein deutliches Überwiegen posttraumatischer Epilepsien und ein Verhältnis von männlichen zu weiblichen Patienten von 132:48.

Dagegen wies eine in der gleichen Studie ausgewertete Gruppe von 10 Patienten, die zwischen 1985 und 1987 ebenfalls am Montreal Neurologic Institute untersucht und operiert wurden und deren prächirurgische Diagnostik kraniale Computertomographie und Magnetresonanztomographie umfaßte, ein Geschlechtsverhältnis von 3 Männern zu 7 Frauen auf, für sechs der zehn Patienten ergab die histologische Aufarbeitung der Resektate eine Kortikale Dysgenese, davon drei Fälle fokaler kortikaler Dysplasie.

Bei der retrospektiven Auswertung der MRT-Bilder einer nicht vorselektierten Gruppe von 303 Patienten die zwischen 1988 und 1990 an den Universitätskliniken von Trondheim wegen epileptischer Anfälle untersucht wurden, fanden Brodtkorb et al. (1992) in 4,3% eine Form kortikaler Dysplasie. Unter den Patienten mit vorbekannter Epilepsie betrug die Rate 6,7% und unter den mental retardierten Patienten sogar 13,7%. Diese Zahlen geben nur die mit den damaligen Möglichkeiten der Magnetresonanztomographie erkennbaren Dysplasieformen wieder, nur wenige der Patienten unterzogen sich im folgenden einer Operation.

Raymond et al. (1995) berichteten über eine Gruppe von 100 Patienten mit medikamentös therapierefraktären Epilepsien bei kortikaler Dysplasie, von denen in 96% Prozent die Dysplasie auf Grundlage des MRT-Befundes identifiziert wurde. Sechzehn der Patienten präsentierten sich mit generalisierter, 84 mit lokalisationsbezogener Epilepsie. Es zeigten 32% der Patienten das Syndrom einer Frontallappenepilepsie, 31% eine Temporallappenepilepsie und 21% eine Epilepsie des Parietal- oder Okzipitallappens. Die Übereinstimmung zwischen Lokalisation nach

klinischer Symptomatologie, EEG-Befund und MRT war allgemein schlecht. Der CT-Befund war nur bei vier Patienten positiv. Sechszwanzig dieser Patienten hatten sich in der Vorgeschichte bereits einer oder mehreren MRT-Untersuchungen unterzogen, nur bei 19 der 36 Patienten hatte sich in den Vorbefunden ein Verdacht auf kortikale Dysgenese ergeben.

Chugani et al. (1990) untersuchten 13 Kinder mit normalem CT-Befund, die an frühkindlicher Epilepsie litten, mit FDG-PET. Bei 5 der 13 Kinder fanden sie unilaterale hypometabole Areale mit Schwerpunkt temporo-parieto-okzipital. Nur bei einem Kind zeigte die Kernspintomographie in diesem Bereich eine verwaschene Rinden-Mark-Grenze, bei den anderen war der MRT-Befund unauffällig. Vier der Kinder wurden operiert, weil durch medikamentöse Therapie nur sehr schlechte Anfallskontrolle zu erreichen war und weil das EEG, außer Phasen von Hypsarrhythmie, lokalisierte oder lateralisierte Befunde in Übereinstimmung mit dem PET-Befund zeigte. Alle vier operierten Kindern waren postoperativ anfallsfrei und bei allen fanden sich bei histologischer Aufarbeitung der Resektate mikroskopisch kortikale Dysplasien.

#### **5.4 Ausblick betreffend Verfahren der Bildverarbeitung**

Der Vergleich von PET- und MRT-Bildern, wie er in dieser Studie teilweise zur nachträglichen Bestätigung der richtigen Positionierung anatomisch orientierter Regions of Interest erfolgte, ist besonders beim Vorliegen struktureller Anomalien wichtig, um umschriebene im PET-Bild erkennbare Veränderungen zuverlässig anatomischen Regionen zuordnen zu können. Ein solcher Vergleich wird dadurch erschwert, daß bei unabhängig voneinander aufgenommenen Bildern die Lagerung des Patienten, Schnittwinkel und Schichtdicke häufig nicht übereinstimmen. Heute wird teilweise eine Koregistrierung von PET- und MRT- oder CT-Bildern vorgenommen.

Bei Vorliegen von kortikaler oder subkortikaler Atrophie oder von Läsionen kann eine MRT-basierte Korrektur von Partialvolumeneffekten die Bildauswertung verbessern (Müller-Gärtner et al., 1992; Schüller et al., 1997). In Abwesenheit ausgeprägter struktureller Veränderungen, wie zum Beispiel in der hier vorliegenden Studie, bietet die Koregistrierung aber wahrscheinlich keinen wesentlichen Informationszuwachs (Resnick et al., 1993). Bei der retrospektiven Auswertung von Bilddaten, die ohne Koregistrierung aufgenommen wurden, besteht aber die Möglichkeit, die PET- und MRT-Bilder individueller Patienten nachträglich zu überlagern (Steinmetz et al., 1992).

Die Magnetresonanzspektroskopie stellt ebenfalls eine Methode dar, die Aspekte des zerebralen Metabolismus erfassen kann. Mit der <sup>31</sup>P-MRT kann zum Beispiel der Gehalt des Gehirns an verschiedenen Phosphaten und sekundär der intrazelluläre pH regional spektral bestimmt und quantifiziert werden. Auf diese Weise lassen sich im Bereich epileptogener Foki eine Alkalose und eine Absenkung des Phosphomonoester-Gehalts nachweisen, bei temporalen Foki zusätzlich auch ein Anstieg anorganischer Phosphate (Hugg et al., 1992; Garcia et al., 1994). Die Protonen-MRT liefert im wesentlichen eine Darstellung des Gehaltes an N-Acetylaspartat (NAA), das zum Beispiel bei Neuronenverlust oder Funktionsstörungen reduziert ist und der Konzentrationen von Kreatin, Phosphokreatin (Cr) sowie cholinhaltiger Substrate (Cho), die bei Gliose reduziert sind (Connelly et al., 1998; Kuzniecky et al., 1998). Der Quotient  $NAA / Cr + Cho$  ist bei Patienten mit Temporallappenepilepsie auch dann häufig pathologisch niedrig, wenn sonstige qualitative und

quantitative MRT-Befunde negativ sind (Connelly et al., 1998). Derzeit sind bei diesem Verfahren aber noch die großen Untersuchungsvolumina nachteilig.

Die MRT-gestützte Volumetrie ermöglicht schließlich die quantitative Erfassung des Volumens zerebraler Strukturen, zum Beispiel bei Hippokampusatrophie und eröffnet weitere diagnostische Optionen (Cascino et al., 1991; Jack et al., 1992).

#### 5.4.1 Stimulationsstudien

Durch Stimulationsstudien läßt sich die Lage eloquenter Hirnareale nicht-invasiv darstellen. Dies geschieht Positronen-Emissions-tomographisch zumeist durch Darstellung des zerebralen Blutflusses nach Injektion von mit  $^{15}\text{O}$  markiertem Wasser oder Butanol. Durch die kurze Halbwertszeit des Positronenstrahlers  $^{15}\text{O}$  von 125 sec kann der zerebrale Blutfluß nacheinander im Ruhezustand und unter verschiedenen Stimulationsbedingungen gemessen werden. Die Differenzbilder zwischen Ruhe und Aktivierung zeigen aktivierungsabhängige Blutflußänderungen. Auf diese Weise lassen sich zum Beispiel primär motorische oder visuelle Areale sowie Sprachareale und ihre Lagebeziehung zu dem zu resezierenden Kortex identifizieren. Die prächirurgische Identifikation dieser Areale ist in allen Fällen wichtig, in denen sich die geplante Resektion eventuell bis in eloquenten Kortex ausdehnt. (Duncan et al., 1997). Weiterhin läßt sich durch Stimulationsstudien klären, ob und in welchem Ausmaß eine Verlagerung von Funktionen in andere Hirnareale besteht (Seitz et al., 1991; Muller et al., 1997, Seitz und Azari, 1999).

Richardson et al. (1998) untersuchten bei Patienten mit bekannter kortikaler Dysplasie den regionalen Blutfluß mit  $^{15}\text{O}$ -markiertem Wasser. Patienten mit okzipitaler Dysplasie wurden während visueller Simulation untersucht, Patienten mit Dysplasie links frontal, während sie für die rechte Hand eine Aufgabe zum motorischen Lernen ausführten. In beiden Gruppen zeigte sich, daß einerseits bei den meisten Patienten die getesteten Funktionen zumindest teilweise in dem im MRT dysplastisch erscheinenden Kortex repräsentiert waren, daß aber andererseits auch ausgedehnte Muster pathologischer Aktivierung erkennbar waren, die deutlich über die im MRT auffälligen Kortexanteile hinausgingen.

Swartz et al. (1996) konnten zeigen, daß bei neuropsychologischen Tests des Kurzzeitgedächtnisses bei Patienten mit Frontallappenepilepsie im FDG-PET eine bilateral deutlich geringere testabhängige Aktivierung im präfrontalen und prämotorischen Kortex eintrat als bei gesunden Kontrollpersonen. Der Schwerpunkt des Aktivierungsunterschiedes lag im Bereich der im Ruhe-PET sichtbaren hypometabolen Veränderungen, wobei der Unterschied in der Aktivierung aber bedeutend stärker ausgeprägt war als der im Ruhemetabolismus. In geringerem Maße zeigten auch nicht-frontale Kortexabschnitte Unterschiede in der Aktivierung.

Zunehmend häufiger werden Stimulationsstudien allerdings ohne Strahlenbelastung der Probanden oder Patienten mit funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRI) durchgeführt, die lokale oder regionale Änderungen im Oxigenierungszustand des Blutes nachweisen kann, die bei kortikalen Aktivierungen auftreten (Belliveau et al., 1991; Bandettini et al., 1993).

#### 5.4.2 Weitere Tracer

Untersuchungen mit Benzodiazepin-Rezeptor-Antagonisten wie  $^{11}\text{C}$ -Flumazenil zeigten im Bereich epileptogener Foki eine deutliche und relativ umschriebene Reduktion des postsynaptischen Benzodiazepin-Rezeptors (Savic et al., 1988). Die Befunde sind im Vergleich zu den mit  $^{18}\text{F}$ -FDG dargestellten Hypometabolismen weniger ausgedehnt und ergeben wahrscheinlich ein genaueres Bild der Ausdehnung des epileptogenen Gewebes. Während für Patienten mit Temporallappenepilepsie inzwischen mehrere Studien mit diesem Tracer vorliegen (Savic et al., 1993; Henry et al., 1993), gibt es für Epilepsien extratemporalen Ursprungs erst sehr wenige und eher vorläufige Berichte, die allerdings ähnliche Ergebnisse zeigen (Savic et al., 1995; Mielke et al., 1997). Bei Patienten mit primär generalisierten Epilepsien fand sich dagegen eine erhöhte Dichte von Benzodiazepinrezeptoren in Kerngebieten des Kleinhirns sowie eine reduzierte Rezeptordichte in den Thalami, aber keine signifikanten Veränderungen im kortikalen Rezeptorbesatz von Groß- oder Kleinhirn (Savic et al., 1994).

Mit  $^{123}\text{I}$ -Iomazenil steht auch für SPECT-Untersuchungen ein Benzodiazepin-Rezeptorligand zur Verfügung, der bei Epilepsiepatienten ebenfalls eine verminderte Anreicherung im Bereich des Fokus zeigt (Tanaka et al., 1997, Lamusuo et al., 1997). Frost et al. (1988) untersuchten bei Patienten mit unilateraler Temporallappenepilepsie ohne Hinweise auf strukturelle Läsionen in der Bildgebung (zumeist CT, für einige Patienten MRT) die Bindung des Opiat- $\mu$ -Rezeptorliganden  $^{11}\text{C}$ -Carfentanil und fanden auf der Seite des elektroklinischen Fokus eine signifikante Steigerung der  $^{11}\text{C}$ -Carfentanilbindung im Bereich des Neokortex, während Hippokampi und Amygdala keine Seitendifferenzen zeigten. Die Untersuchung der gleichen Patienten mit  $^{18}\text{F}$ -FDG ergab auf der entsprechenden Seite einen wesentlich ausgedehnteren Hypometabolismus, der auch Hippokampus und Amygdalum betraf. Mayberg et al. (1991) untersuchten, ebenfalls an Patienten mit unilateraler Temporallappenepilepsie die Bindung des partialen Opiat-Agonisten  $^{11}\text{C}$ -Diprenorphin, der, außer an  $\mu$ -, auch an  $\kappa$ - und  $\lambda$ - Subtypen der Opiatrezeptoren bindet. Sie fanden, im Gegensatz zu der wie oben beschrieben veränderten Bindung von  $^{11}\text{C}$ -Carfentanil und reduzierten Aufnahme von  $^{18}\text{F}$ -FDG, mit denen die Patienten zusätzlich untersucht wurden, keine wesentlichen Änderungen der Diprenorphin-Bindung im Vergleich zur Gegenseite oder zu gesunden Kontrollpersonen. Eine mögliche Erklärung für die fehlende Fokusdarstellung mit unselektiven Opiatrezeptoragonisten ist eine gegensinnige Regulation von  $\mu$ -Rezeptoren einerseits und  $\kappa$ - und  $\lambda$ - Rezeptoren andererseits, so daß in der Gesamtheit des Rezeptorbesatzes keine signifikanten Unterschiede zu erkennen sind.



## 6 Zusammenfassung

Für Epilepsien mesiotemporalen Ursprungs ist bekannt und etabliert, daß sie mit interiktalen Minderungen des Glukosemetabolismus im Bereich des Temporallappens der betroffenen Seite einhergehen. Zudem mehren sich die Hinweise, daß extratemporale hypometabole Regionen bei diesen Patienten gut mit interiktalen neuropsychologischen Funktionsdefiziten korrelieren.

Bisherige Studien zur Lokalisation extratemporaler epileptogener Foki durch Positronen-Emissions-Tomographie waren weniger aussagekräftig, da sie häufig weit ausgedehnte Stoffwechsellinderungen und teilweise falsch lokalisierende Befunde zeigten.

Ziel dieser Arbeit war es, für eine Gruppe von Patienten mit fokalen, therapieresistenten Epilepsien extratemporalen Ursprungs zumindest einen Teil des als komplex beschriebenen Musters regionaler Metabolismusminderungen zu untersuchen. Es wurde dabei der Arbeitshypothese nachgegangen, daß bei Patienten mit bestimmten Formen fokal motorischer Anfallssymptomatik, die für Frontallappenepilepsien als typisch gelten, Zusammenhänge zwischen der Lokalisation und Verteilung hypometaboler Regionen und der jeweils vorherrschenden Form fokal motorischer Entäußerungen bestehen.

Es wurden FDG-PET-Bilder von 48 Patienten, die in ihren habituellen Anfällen eine, nach den Kriterien der prächirurgischen Epilepsiediagnostik (Phase I) definierte, initiale fokal motorische Anfallssymptomatik zeigten, einer Individual- und einer Gruppenanalyse unterzogen.

Im Vergleich zu weiteren, nicht invasiven Verfahren der prächirurgischen Diagnostik zeigte sich eine hohe Sensitivität der PET. Außerdem fanden sich Zusammenhänge zwischen unilateral klonischer Anfallssymptomatik und Metabolismusminderungen im Bereich des kontralateralen perirolandischen Kortex, zwischen tonischer Symptomatik und frontomesialer und perirolandischer Stoffwechselreduktion und zwischen hypermotorischen Anfällen und Hypometabolismen frontomesial, im anterioren Cingulum, perirolandisch und insulär. Bei iktaler Versivsymptomatik fand sich eine größere Streuung betroffener Areale, teils kontra-, teils ipsilateral zur Richtung der Version ohne Gruppensignifikanz. Bei den Patienten, die erfolgreich operiert wurden, stimmte der PET- Hauptbefund mit dem später resezierten Bereich überein.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, daß die FDG-PET eine geeignete Methode zur Lokalisation des epileptogenen Fokus bei Patienten mit Frontallappenanfällen darstellt und daß sich iktal symptomatogene Areale in der interiktalen PET-Messung als hypometabol darstellen, auch wenn sie räumlich vom Fokus getrennt liegen. Dabei kann der Hypometabolismus in der symptomatogenen Zone sogar ausgeprägter als der im eigentlichen epileptischen Fokus sein.

Das Wissen um diese Zusammenhänge kann hilfreich sein für die Interpretation der teilweise komplexen Muster interiktaler Stoffwechsellinderung bei Patienten mit Epilepsien extratemporalen Ursprungs und die prächirurgische Epilepsiediagnostik entscheidend bereichern.

## 7 Literaturverzeichnis

Abou-Khalil, B.W., Siegel, G.J., Sackellares, J.C., Gilman, S., Hichwa, R., Marshall, R.: Positron emission tomography studies of cerebral glucose metabolism in chronic partial epilepsy. *Ann Neurol* 22:480-486, 1987

Adams, R.D., Victor, M.: Epilepsy and other seizure disorders. In : Adams, R.D., Victor, M. eds.: *Principles of neurology*. Mc Graw-Hill, New York, 273-274, 1993

Adelman, S., Lüders, H., Dinner, D., Lesser, R.: Paradoxical lateralization of parasagittal sharp waves in a patient with epilepsy partialis continua. *Epilepsia* 23: 291-295, 1982

Adrian, E.D., Matthews, B.H.C.: The Berger Rhythm: potential changes from the occipital lobes in man. *Brain* 57: 355-385, 1934

Andermann, F.: Identification of candidates for surgical treatment of epilepsy. In: Engel, J.Jr. ed.: *Surgical treatment of the epilepsies*, Raven Press, New York, 51-70, 1987

Arnold, S., Schlaug, G., Niemann, H., Ebner, A., Lüders, H., Witte, O.W., Seitz, R.J.: Topography of interictal glucose hypometabolism in unilateral mesiotemporal epilepsy. *Neurology* 46: 1423-1430, 1996

Awad, I.A., Rosenfeld, J., Ahl, J., Hahn, J.F., Lüders, H.: Intractable epilepsy and structural lesions of the brain: mapping, resection strategies, and seizure outcome. *Epilepsia* 32(2) 179-186, 1991

Bailey, P., Gibbs, F.A.: Surgical treatment of psychomotor epilepsy. *JAMA* 145: 365-370, 1951

Bancaud, J., Talairach, J.: Clinical semiology of frontal lobe seizures. In: Chauvel, P., Delgado-Escueta, A.V., Halgren, E., Bancaud, J. eds.: *Advances in Neurology*, Vol 57, Frontal lobe seizures and epilepsies. Raven Press, New York, 3-58, 1992

Bandettini, P.A., Jesmonowicz, A., Wong, E.C., Hyde, J.S.: Processing strategies for time-course data sets in functional MRI of the human brain. *Magnetic Resonance in Medicine* 30: 161-173, 1993

Barkovich, A.J., Chuang, S.H., Norman, D. : MR of neuronal migration anomalies. *Am J Neuroradiol* 8: 1009-1017, 1987

Bartko, J.J., Carpenter, W.T.: On the method and theory of reliability. *J Nerv Ment Dis* 163: 307-317, 1976

Baumgartner, C., Flint, R., Tuxhorn, I., Van Ness, P.C., Kosalko, J., Olbrich, A., Almer, G., Novak, K., Lüders, H.O.: Supplementary motor area seizures: Propagation pathways as studied with invasive recordings. *Neurology* 46: 509-514, 1996

Baumgartner, C., Lindinger, G., Lurger, S., Aull, S., Bacher, J., Leutmezer, F., Olbrich, A., Pataria, E., Serles, W., Deecke, L.: Das prolongierte Video-EEG-Monitoring in der Differentialdiagnose von Anfällen und in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik. *Wien Med Wochenschr* 148 (1-2): 2-8, 1998

Belliveau, J.W., Kennedy, D.N., McKinstry, R.C., Buchbinder, B.R., Weisskoff, R.M., Cohen, M.S., Vevea, J.M., Brady, T.J., Rosen, B.R.: Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science* 254: 716-719, 1991

Berger, H.: Über das Electrenkephalogramm des Menschen. *Arch Psychiatr. Nervenerkr.* 87: 527-570, 1929

Bernardi, S., Trimble, M.R., Frackowiak, R.S.J., Wise, R.J.S., Jones, T.: An interictal study of partial epilepsy using positron emission tomography and the oxygen-15 inhalation technique. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 46: 473-477, 1983

Bleasel, A., Kotagal, P., Kankirawatana, P., Rybicki, L.: Lateralizing value and semiology of ictal limb posturing and version in temporal lobe and extratemporal epilepsy. *Epilepsia* 38(2): 169-174, 1997

Bleasel, A.F., Morris, H.H.: Supplementary sensorimotor area epilepsy in adults. In : Lüders, H.O. ed.: *Advances in Neurology 70: Supplementary sensorimotor area*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 271-284, 1996

Bohm, C., Greitz, T., Blomqvist, G., Farde, L., Forsgren, P.O., Kingsley, D., Sjögren, I., Wiesel, F., Wik, G.: Applications of a computerized adjustable brain atlas in positron emission tomography. *Acta radiol Suppl* 369: 449-452, 1986

Brodtkorb, E., Nilsen, G., Smevik, O., Rinck, P.A.: Epilepsy and anomalies of neuronal migration: MRI and clinical aspects. *Acta Neurol Scand* 86: 24-32, 1992.

Broglin, D., Delgado-Escueta, A.V., Walsh, G.O., Bancaud, J., Chauvel, P.: Clinical approach to the patient with seizures and epilepsies of frontal origin. In: Chauvel, P., Delgado-Escueta, A.V., Halgren, E., Bancaud, J., eds.: *Advances in Neurology, Vol. 57, Frontal lobe seizures and epilepsies*, Raven Press, New York, 59-88, 1992

Bruehl, C., Witte, O.W.: Cellular activity underlying altered brain metabolism during focal epileptic activity. *Ann Neurol* 38: 414-420, 1995

Budinger, T.F., Derenzo, S.E., Gullberg, G.T., Greenberg, W.L., Huesman, R.H.: Emission computer assisted tomography with single-photon and positron annihilation photon emitters. *J. Comp. Assist. Tomogr.* 1: 131-145, 1977

Cahan, L., Sutherling, W.W., McCullough, M., Rausch, R., Engel, J.Jr., Crandell, P.H.: Review of the 20- year UCLA experience with surgery for epilepsy. *Cleve. Clin. Q.*, 51: 313-318, 1984

Cascino, G.D., Jack, C.R., Parisi, J.E., Sharbrough, F.W., Hirschhorn, K.A., Meyer, F.B., Marsh, W.R., O'Brien, P.C.: Magnetic resonance imaging-based volume studies in temporal lobe epilepsy: Pathological correlations. *Ann Neurol* 30: 31-36, 1991

Cascino, G.D., Jack, C.R.Jr., Parisi, J.E., Marsh, W.R., Kelly, P.J., Sharbrough, F.W., Hirschhorn, K.A., Trenerry, M.R.: MRI in the presurgical evaluation of patients with frontal lobe epilepsy and children with temporal lobe epilepsy: pathologic correlation and prognostic importance. *Epilepsy Res.* 11: 51-59, 1992

Cascino, G.D., Jack, C.R., Sharbrough, F.W., Kelly, P.J., Marsh, W.R.: MRI assessments of hippocampal pathology in extratemporal lesional epilepsy. *Neurology* 43: 2380-2382, 1993

Chauvel, P., Trottier, S., Vignal, J., Bancaud, J.: Somatomotor seizures of frontal lobe origin. In: Chauvel, P., Delgado-Escueta, A.V., Halgren, E., Bancaud, J. eds.: *Advances in Neurology, Vol 57, Frontal lobe seizures and epilepsies*. Raven Press, New York, 185-232, 1992

Chauvel, P., Kliemann, F., Vignal, J.P., Chodkiewicz, J.P., Talairach, J., Bancaud, J.: The clinical signs and symptoms of frontal lobe seizures. In: Jasper, H.H., Riggio, S., Goldman-Rakic, P.S. eds.: *Advances in Neurology, Vol 66, Epilepsy and the functional anatomy of the frontal lobe*. Raven Press, New York, 115-125, 1995

Chavluk, J., Alavi, A., Hurtig, H., Dann, R., Rosen, M., Kushner, M.J., Silver, F.L., Reivich, M.: Altered patterns of regional cerebral glucose metabolism in ageing and dementia. *J Cereb Blood Flow Metab* 5(1): 121-122, 1985

Chiesa, C., De Sanctis, V., Crippa, F., Schiavini, M., Bogni, A., Pascali, C., Decise, D., Marchesini, R., Bombardieri, E. : Radiation dose to technicians per nuclear medicine procedure: comparison between technetium-99m, gallium-67, and iodine-131 radiotracers and fluorine-18 fluorodeoxyglucose. *Eur J Nucl Med* 24(11): 1380-1389, 1997

- Chollet, F., Di Piero, V., Wise, R.J.S., Brooks, D.J., Dolan, R.J., Frackowiak, R.S.J.: The functional anatomy of motor recovery after stroke in humans: A study with positron emission tomography. *Ann Neurol* 29: 63-71, 1991
- Chugani, H.T., Phelps, M.E., Mazziotta, J.C.: Positron emission tomography study of human brain functional development. *Ann. Neurol.* 22: 487-497, 1987
- Chugani, H.T., Shields, W.D., Shewmon, D.A., Olson, D.M., Phelps, M.E., Peacock, W.J.: Infantile spasms: I. PET identifies focal cortical dysgenesis in cryptogenic cases for surgical treatment. *Ann Neurol* 27: 406-413, 1990
- Chugani, H.T., Shewmon, D.A., Khanna, S., Phelps, M.E.: Interictal and postictal hypermetabolism on Positron Emission Tomography. *Pediatr. Neurol* 9(1): 10-15, 1993
- Chugani, H.T., Rintahaka, P.J., Shewmon, D.A.: Ictal pattern of cerebral glucose utilization in children with epilepsy. *Epilepsia* 35(4): 813-822, 1994
- Clarke, D.B., Olivier, A., Andermann, F., Fish, D.: Surgical treatment of epilepsy: the problem of lesion/ focus incongruence. *Surg Neurol* 46: 579-586, 1996
- Collins, R.C., Kennedy, C., Sokoloff, L., Plum, F.: Metabolic anatomy of focal motor seizures. *Arch Neurol* 33: 536-542, 1976
- Collins, R.C., Caston, T.V.: Activation of cortical circuits during interictal spikes. *Ann Neurol* 6: 117-125, 1979
- Commission on Classification and Terminology of the international league against epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 22: 489-501, 1981
- Commission on classification and Terminology of the international league against epilepsy: Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 30: 389-399, 1989
- Connelly, A., Van Paesschen, W., Porter, D.A., Johnson, C.L., Duncan, J.S., Gadian, D.G.: Proton magnetic resonance spectroscopy in MRI-negative temporal lobe epilepsy. *Neurology* 51: 61-66, 1998
- da Silva, E.A., Chugani, D.C., Muzik, O., Chugani, H.T.: Identification of frontal lobe Epileptic foci in children using positron emission tomography. *Epilepsia* 38(11): 1198-1208, 1997
- De Bittencourt, P.R.M., Adamolekun, B., Bharucha, N., Carpio, A., Cossio, O.H., Danesi, M.A., Dumas, M., Meinardi, H., Ordinario, A., Senanayake, N., Shakir, R., Sotelo, J.: Epilepsy in the tropics. I. Epidemiology, socio-economic risk factors and etiology. *Epilepsia* 37: 1121-1127, 1996
- De Santi, S., de Leon, M.J., Convit, A., Tarshish, C., Rusinek, H., Tsui, W.H., Sinaiko, E., Wang, G.J., Bartlet, E., Volkov, N. : Age-related changes in brain: II. Positron emission tomography of frontal and temporal lobe glucose metabolism in normal subjects. *Psychiatr-Q.* 66(4): 357-370, 1995
- Delgado-Escueta, A.V., Ward, A.A., Woodbury, D.M., Porter, R.J.: New wave of research in the epilepsies. *Adv Neurol* 44: 3-55, 1986
- Delgado-Escueta, A.V. Preface. In: Chauvel, P., Delgado-Escueta, A.V., Halgren, E., Bancaud, J. eds.: *Advances in Neurology*, Vol 57, Frontal lobe seizures and epilepsies. Raven Press, New York, 1992
- Duncan, J.D., Moss, S.D., Bandy, D.J., Manwaring, K., Kaplan, A.M., Reiman, E.M., Chen, K., Lawson, M.A., Wodrich, D.L.: Use of positron emission tomography for presurgical localisation of eloquent brain areas in children with seizures. *Pediatr Neurosurg* 26:144-156, 1997

- Earnest, M.P., Thomas, G.E., Eden, R.A., Hossack, K.F.: The sudden unexpected death syndrome in epilepsy: demographic, clinical, and postmortem features. *Epilepsia* 33: 310-316, 1992
- Engel, J.Jr., Kuhl, D.E., Phelps, M.E., Mazziotta, J.C.: Interictal cerebral glucose metabolism in partial epilepsy and its relation to EEG changes. *Ann Neurol* 12: 510-517, 1982
- Engel, J. Jr., Crandall, P.H.: Falsely localizing ictal onsets during depth EEG telemetry during anticonvulsant withdrawal. *Epilepsia* 24: 344-355, 1983a
- Engel, J.Jr., Kuhl, D.E., Phelps, M.E., Rausch, R., Nuwer, M.: Local cerebral metabolism during partial seizures. *Neurology* 33: 400-413, 1983b
- Engel, J.: The use of positron emission tomography scanning in epilepsy. *An Neurol* 15:180-191, 1984
- Engel, J.Jr.: Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel, J.Jr.: *Surgical treatment of the epilepsies*, Raven Press, New York, 553-571, 1987
- Engel, J.Jr., Henry, T.R., Risinger, M.W., Mazziotta, J.C., Sutherling, W.W., Levesque, M.F., Phelps, M.E.: Presurgical evaluation for partial epilepsy: relative contributions of chronic depth electrode recordings versus FDG-PET and scalp-sphenoidal ictal EEG. *Neurology* 40: 1670-1677, 1990
- Engel, J., Henry, T.R., Risinger, M.W.: The role of positron emission tomography in presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy. In Lüders, H. ed.: *Epilepsy surgery*, Raven Press, New York, 231-241, 1991
- Engel, J.Jr., Henry, T.R., Swartz, B.E.: Positron emission tomography in frontal lobe epilepsy. In: Jasper, H.H., Riggio, S., Goldman-Rakic, P.S., eds.: *Advances in Neurology*. Vol. 66, *Epilepsy and the functional anatomy of the frontal lobe*, Raven Press, New York, 223-238, 1995
- Fakhoury, T., Abou-Khalil, B.: Association of ipsilateral head turning and dystonia in temporal lobe seizures. *Epilepsia* 36(11): 1065-1070, 1995
- Falconer, J., Wada, J.A., Martin, W., Li, D.: PET; CT, and MRI imaging of neuronal migration anomalies in epileptic patients. *Can.J.Neurol.Sci.* 17: 35-39, 1990
- Fish, D.R., Gloor, P., Quesney, F.L., Olivier, A.: Clinical responses to electrical brain stimulation of the temporal and frontal lobes in patients with epilepsy. Pathophysiological implications. *Brain* 116(2): 397-414, 1993
- Foerster, O., Penfield, W.: The structural basis of traumatic epilepsy and results of radical operation. *Brain* 53: 99-119, 1930
- Foerster, O.: The motor cortex in man in the light of ... *Brain* 59: 139-159, 1936
- Foster, N.L., VanDerSpeck, A.F.L., Aldrich, M.S., Berent, S., Hichwa, R.H., Sackelares, J.C., Gilman, S., Agranoff, B.W.: The effect of diazepam sedation on cerebral glucose metabolism in Alzheimer's disease as measured using positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 7: 415-420, 1987
- Frahm, J., Haase, A., Matthaei, D.: Rapid three-dimensional MR imaging using the FLASH technique. *J. Comp. Assist. Tomogr.* 10: 363-368, 1986
- Franck, G., Sadzot, B., Salmon, E., Depresseux, J.C., Grisar, T., Peters, J.M., Guillaume, M., Quaglia, L., Delfiore, G., Lamotte, D.: Regional cerebral blood flow and metabolic rates in human focal epilepsy and status epilepticus. In: Delgado-Escueta, A.V., Ward, A.A., Woodbury, D.M., Porter, R.J. eds.: *Advances in Neurology* 44: 935-948, 1986
- Freund, H.-J.: Historical overview. In H.O.Lüders ed.: *Advances in Neurology*, Vol. 70: *Supplementary sensorimotor area*. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996

- Fried, I., Katz, A., McCarthy, G., Sass, K.J., Williamson, P., Spencer, S.S., Spencer, D.D.: Functional organization of human supplementary motor cortex studied by electrical stimulation. *J Neurosci* 11: 3656-3666, 1991
- Friede, R.L.: Dysplasias of cerebral cortex. In Friede, R.L. ed.: *Developmental neuropathology*. Wien, Springer, 297-313, 1975
- Friston, K.J., Worsley, K.J., Frackowiak, R.S.J, Mazziotta, J.C., Evans, J.C.: Assessing the significance of focal activations using their spatial extent. *Human Brain Mapping* 1: 210-220, 1994
- Frost, J.J., Mayberg, H.S., Fisher, R.S., Douglass, K.H., Dannals, R.F., Links, J.M., Wilson, A.A., Ravert, H.T., Rosenbaum, A.E., Snyder, S.H., Wagner, H.N.: Mu-opiate receptors measured by positron emission tomography are increased in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 23: 231-237, 1988
- Garcia, P.A., Laxer, K.D., van der Grond, J., Hugg, J.W., Matson, G.B., Weiner, M.W.: Phosphorus magnetic resonance spectroscopic imaging in patients with frontal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 35: 217-221, 1994
- Gastaut H., Caveness, W.F., Landolt, H., Lorentz de Haas, A.M., McNaughton, F.L., Magnus, O., Merlis, J.K., Pond, D.A., Radermecker, D.A., Storm van Leeuwen, W. : A proposed international classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 5: 297-306, 1964
- Geier, S., Bancaud, J., Talairach, J., Bonis, A., Szikla, G., Enjelvin, M.: The seizures of frontal lobe epilepsy. *Neurology* 27: 951-958, 1977
- Gibbs, E.L., Gibbs, F.A.: Diagnostic and localizing value of electroencephalographic studies in sleep. *Res. Publ. Ass. nerv. Ment. Dis.* 26: 366-376, 1947
- Gibbs, E.L., Gibbs, T.J.: Universal APEEGE. *Clin Electroencephalography* 15: 1-21, 1984
- Gibbs, F.A., Davis, H., Lennox, W.G.: The electro-encephalogram in epilepsy and in conditions of impaired consciousness. *Arch. Neurol. Psychiat.* 34: 1133-1148, 1935
- Gotman, J., Gloor, P.: Automatic recognition and quantification of interictal epileptic activity in the human scalp EEG. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 41: 513-529, 1976
- Gotman, J., Gloor, P., Schaul, N.: Comparison of traditional reading of the EEG and automatic recognition of interictal epileptic activity. *Electroenceph. Clin Neurophysiol* 44: 48-60, 1978
- Greenberg, J.H., Reivich, M., Alavi, A., Wolf, A., Fowler, J., Russel, J., Arnett, C., McGregor, R.R., Shiue, C.Y., Atkins, H., Anard, A., Dann, B.: Determination of the lumped constant and the kinetic constants for deoxyglucose and fluorodeoxyglucose in man. *J Cereb Blood Flow Metab* 5(1): 575-576, 1985
- Greitz, T., Bohm, C., Holte, S., Erikson, L.: A computerized brain atlas: construction, anatomical content, and some applications. *J Comput Assist Tomogr* 15: 26-38, 1991
- Gur, R.C., Mozley, L.H., Mozley, P.D., Resnick, S.M., Karp, J.S., Alavi, A., Arnold, S.E., Gur, R.E.: Sex differences in regional cerebral glucose metabolism during a resting state. *Science* (267): 528-531, 1995
- Hajek, M., Wieser, H.G., Extratemporal, mainly frontal, epilepsies: surgical results. *J. Epilepsy*, 1: 103-119, 1988
- Hajek, M., Antonini, A., Leenders, K.L., Wieser, H.G.: Mesiotemporal versus lateral temporal lobe epilepsy: metabolic differences in the temporal lobe shown by interictal <sup>18</sup>F-FDG positron emission tomography. *Neurology* 43: 79-96, 1993

- Hajek, M., Valvanis, A., Yonekawa, Y., Schiess, R., Buck, A., Wieser, H.G.: Selective amobarbital test for the determination of language function in patients with epilepsy with frontal and posterior temporal brain lesions. *Epilepsia* 39(4): 389-398, 1998
- Handforth, A., Finch, D.M., Petters, R., Tan, A.M., Treiman, D.M.: Interictal spiking increases 2-deoxy[<sup>14</sup>C]glucose uptake and c-fos-like reactivity. *Ann Neurol* 25: 724-731, 1994
- Harvey, A.S., Hopkins, I.J., Bowe, J.M., Cook, D.J., Shield, L.K., Berkovic, S.F.: Frontal lobe epilepsy: Clinical seizure characteristics and localization with ictal 99m Tc-HMPAO SPECT. *Neurology* 43: 1966-1980, 1993
- Hauser, W.A., Stephen, K.C., Kurland, L.T.: The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967. *Epilepsia* 16: 1-66, 1975
- He, S.Q., Dum, R.P., Strick, P.L.: Topographic organization of corticospinal projections from the frontal lobe: motor areas on the medial surface of the hemisphere. *J Neurosci* 15: 3284-3306, 1995
- Hedström, A., Malmgren, K., Hagberg, I., Jönsson, L., Silfvenius, H., Rydenhag, B. : Cortical reorganisation of sensory, motor and language functions due to early cortical damage. *Epilepsy Res* 23(2): 157-167, 1996
- Heiss, W.D., Pawlik, G., Herholz, K., Göldner, H., Wienhard, K.: Regional kinetic constants and cerebral metabolic rate for glucose in normal human volunteers determined by dynamic positron emission tomography of 18F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *J.Cereb. Blood Flow Metab* 4: 212-223, 1984
- Henry, T.R., Mazziotta, J.C., Engel, J.Jr., Christenson, P.D., Zhang, J.X., Phelps, M.E., Kuhl, D.E.: Quantifying interictal metabolic activity in human temporal lobe epilepsy. *J Cereb Blood Flow Metab* 10: 748-757, 1990
- Henry T.R., Sutherling, W.W., Engel, J.Jr., Levesque, M.F., Risinger, M.W., Mazziotta, J.C.: Interictal cerebral metabolism in partial epilepsies of neocortical origin. *Epilepsy Res* 10: 174-182, 1991
- Henry, T.E., Sutherling, W.W., Engel, J.Jr., Risinger, M.W., Levesque, M.F.: The role of positron emission tomography in presurgical evaluation of partial epilepsies of neocortical origin. In: Lüders, H. ed.: *Epilepsy surgery*. Raven press, New York, 243-250, 1991
- Henry, T.R., Frey, K.A., Sackellares, J.C., Gilman, S., Koeppe, R.A., Brunberg, J.A., Ross, D.A., Berent, S., Young, A.B., Kuhl, D.E.: In vivo cerebral metabolism and central benzodiazepine-receptor binding in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 43: 693-696, 1993
- Hermanns, G., Noachtar, S., Tuxhorn, I., Holthausen, H., Ebner, A., Wolf, P.: Systematic testing of medical intractability for Carbamazepine, Phenytoin, and Phenobarbital or Primidone in Monotherapy for patients considered for epilepsy surgery. *Epilepsia* 37(7): 675-679, 1996
- Herscovitch, P., Raichle, M.E., Kilbourn, M.R., Welch, M.J.: Positron emission tomographic measurement of cerebral blood flow and permeability-surface area product of water using [<sup>15</sup>O]water and [<sup>11</sup>C]butanol. *J Cereb Blood Flow Metab* 7: 525-542, 1987
- Herzog, H., Seitz, R.J., Tellmann, L., Müller-Gärtner, H.W.: Radiodosimetry and pharmacokinetics of <sup>15</sup>O -butanol for regional cerebral blood flow studies in man. *Europ J Nucl Med* 16:138-143, 1994
- Hoffman, B.L., Rasmussen, T.: Stimulation studies of insular cortex of *Macaca mulatta*. *J Neurophysiol* 16: 343-351, 1953
- Holmes, M.D., Kelly, K., Theodore, W.H. : Complex partial seizures: correlation of clinical and metabolic features. *Arch Neurol* 45: 1191-1193, 1988
- Holthausen, H., Noachtar, S., Pannek, H., Ebner, A., Tuxhorn, I.: Foramen ovale and epidural peg electrodes. *Acta Neurol Scand Suppl.*152: 39-43, 1994

- Hounsfield, G.N.: Computerized transverse axial scanning (tomography): Part I description of system. *Br J Radiology* 46: 1016-1022, 1973
- Huang, S.C., Hoffman, E.J., Phelps, M.E., Kuhl, D.E.: Quantitation in positron emission computed tomography: 2. Effects of inaccurate attenuation correction. *J Comput Assist Tomogr* 3(6): 804-814, 1979
- Huang, S.C., Phelps, M.E., Hoffman, E.J., Sideris, K., Selin, C.J., Kuhl, D.E.: Noninvasive determination of local cerebral metabolic rate of glucose in man. *Am J Physiol* 238: E69-E82, 1980
- Hufnagel, A., Zentner, J., Fernandez, G., Wolf, H.K., Schramm, J., Elger, C.E. : Multiple subpial transection for control of epileptic seizures: Effectiveness and safety. *Epilepsia* 38(6): 678-688, 1997
- Hugg, J.W., Laxer, K.D., Matson, G.B., Maudsley, A.A., Husted, C.A., Weiner, M.W.: Lateralization of human focal epilepsy by 31P magnetic resonance spectroscopic imaging. *Neurology* 42: 2011-2018, 1992
- Jack, C.R., Sharbrough, F.W., Cascino, G.D., Hirschhorn, K.A., O'Brien, P.C., Marsh, W.R.: Magnetic resonance image-based hippocampal volumetry: correlation with outcome after temporal lobectomy. *Ann Neurol* 31: 138-146, 1992
- Jackson, J.H.: A study of convulsions. In: J. Taylor ed.: *Selected writings of J.H. Jackson . Vol.1: On Epilepsy and epileptiform convulsions.* Hodder and Stoughton, London, 8-36 und 412-423, 1931 (Originalausgabe 1873)
- Janz, D., Status epilepticus and frontal lobe lesions. *J. Neurol. Sci.*, I: 446-457, 1964
- Jasper, H.H.: Electrical signs of cortical ..... *Am J Psychiat* 94: 835-850, 1938
- Jasper, H.H.: Report of committee on methods of clinical examination in electroencephalography. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 10: 370-375, 1958
- Jayakar, P., Duchowny, M., Resnick, T., Alvarez, L.: Ictal head deviation: Lateralizing significance of the pattern of head movement. *Neurology* 42: 1989-1992, 1992
- Jokeit, H., Seitz, R.J., Markowitsch, H.J., Neumann, N., Witte, O.W., Ebner, A.: Prefrontal asymmetric interictal glucose hypometabolism and cognitive impairment in patients with temporal lobe epilepsy: *Brain* 120(12): 2283-2294, 1997
- Jones, S.C., Alavi, A., Christman, D., Montanez, I., Wolf, A.P., Reivich, M.: The radiation dosimetry of 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose in man. *J Nucl Med* 23: 613-617, 1982
- Kaada, B.R.: Cingulate, posterior orbital, anterior insular and temporal pole cortex. In: Field, J., Magoun, H., Hall, V. eds.: *Handbook of physiology, Sect.1 Neurophysiology, Vol. II, American Physiological society, Washington D.C., 1345 1372, 1960*
- Kadekaro, M., Crane, A.M., Sokoloff, L.: Differential effects of electrical stimulation in sciatic nerve on metabolic activity in spinal cord and dorsal root ganglion in the rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 82: 6010-6013, 1985
- Kilpatrick, C., Cook, M., Kaye, A., Murphy, M., Matkovic, Z.: Non-invasive investigations successfully select patients for temporal lobe surgery. *J-Neurol-Neurosurg-Psychiatry* 63(3): 327-333, 1997
- King, D.W., Flanigin, H.F., Gallagher, B.B., So, E.L., Murvin, A.J., Smith, D.B., Oommen, K.J., Feldmann, D.S., Power, J.: Temporal lobectomy for partial complex seizures: Evaluation, results and 1- year follow-up. *Neurology*, 36: 334-339, 1986
- Kuhl, D.E., Engel, J., Phelps, M.E., Selin, C.: Epileptic patterns of local cerebral metabolism and perfusion in humans determined by emission computed tomography of 18 FDG and 13 NH3. *Ann Neurol* 8: 348-360, 1980



Kuschinski, W., Suda, S., Sokoloff, L.: Local cerebral glucose utilization and blood flow during metabolic acidosis. *Am J Physiol* 241, H772-777, 1981

Kuzniecky, R., Hugg, J.W., Hetherington, H., Butterworth, E., Bilir, E., Faught, E., Gilliam, F.: Relative utility of 1H spectroscopic imaging and hippocampal volumetry in the lateralization of mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 51: 66-71, 1998

Lagerlund, T.D., Cascino, G.D., Cicora, K.M., Sharbrough, F.W.: Long-term electroencephalographic monitoring for diagnosis and management of seizures. *Mayo Clin Proc* 71: 1000-1006, 1996

Lamusuo, S., Ruottinen, H.M., Knuuti, J., Härkönen, R., Ruotalainen, U., Bergmann, J., Haaparanta, M., Solin, O., Mervaala, E., Nousiainen, U., Jääkalainen, S., Ylinen, A., Kälviäinen, R., Rinne, J.K., Vapalahti, M., Rinne, J.O.: Comparison of [<sup>18</sup>F]FDG-PET, [99mTc]-HMPAO-SPECT, and [123I]-iomazenil-SPECT in localizing the epileptogenic cortex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63: 743-748, 1997

Laskowitz, D.T., Sperling, M.R., French, J.A., O'Connor, J.O.: The syndrome of frontal lobe epilepsy: Characteristics and surgical management. *Neurology* 45: 780-787, 1995

Lauterbur, P.C.: Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature* 242: 190-191, 1973

Layton, D.D.: Heterotopic cerebral gray matter as an epileptogenic focus. *J Neuropathol* 1(21): 244-249, 1962

Leenders, K.L., Perani, D., Lammertsma, A.A., Heather, J.D., Buckingham, P., Healy, M.J.R., Gibbs, J.M., Wise, R.J.S., Herold, S., Beany, R.P., Brooks, D.J., Spinks, T., Rhodes, C., Frackowiak, R.S.J., Jones, T.: Cerebral blood flow, blood volume and oxygen utilization. *Brain* 113: 27-47, 1990

Leiderman, D.B., Alber, P., Balish, M., Bromfield, E., Theodore, W.H.: The dynamics of metabolic change following seizures as measured by positron emission tomography with Fluodeoxyglucose F18. *Arch Neurol* 51: 932-936, 1994

Lesser, R.P., Lüders, H., Klem, G., Dinner, D.S., Morris, H.H., Hahn, J.F., Wyllie, E.: Extraoperative cortical functional localization in patients with epilepsy. *J. Clin. Neurophysiol.* 4: 27-53, 1987

Lim, S.H., Dinner, D.S., Pillay, P.K., Lüders, H., Morris, H.H., Klem, G., Wyllie, E., Awad, I.A.: Functional anatomy of the human supplementary sensorimotor area: results of extraoperative electrical stimulation. *Electroenceph. Clin Neurophysiol* 91: 179-193, 1994

Litton, J., Bergström, M., Eriksson, L., Bohm, C., Blomqvist, G., Kesselberg, M.: Performance study of the PC-384 Positron Camera System for emission tomography of the brain. *J Comp Assist Tomogr* 8: 74-87, 1984

Lorenzo, N.Y., Parisi, J.E., Cascino, G.D., Jack, C.R., Marsh, W.R., Hirschorn, K.A.: Intractable frontal lobe epilepsy: pathological and MRI features. *Epilepsy Res* 20(2): 171-178, 1995

Lüders, H., Lesser, R.P., Dinner, D.S., Morris, H.H., Hahn, J.F., Friedman, L., Skipper, G., Wyllie, E., Friedman, D.: Commentary: chronic intracranial recording and stimulation with subdural electrodes. In: Engel, J.Jr. ed.: *Surgical treatment of the epilepsies*, Raven Press, New York, 297-321, 1987

Lüders, H.O., Awad, I.: Conceptual considerations. In: Lüders, H.O.: *Epilepsy Surgery*, 2<sup>nd</sup> ed., Raven Press, New York, 51-62, 1991

Lüders, H.O., Burgess, R., Noachtar, S.: Expanding the international classification of seizures to provide localization information. *Neurology* 43 (9): 1650-1655, 1993  
Comment *Neurology* 44(8): 1555, 1994

- Lüders, H.O.: The supplementary sensorimotor area. An overview. In Lüders. H.O. ed.: *Adv Neurol* 70, Supplementary sensorimotor area, 1-19, 1996
- Lüders, H., Acharya, J., Baumgartner, C., Benbadis, S., Bleasel, A., Burgess, R., Dinner, D.S., Ebner, A., Foldvary, N., Geller, E., Hamer, H., Holthausen, H., Kotagal, P., Morris, H., Meencke, H.J., Noachtar, S., Rosenow, F., Sakamoto, A., Steinhoff, B.J., Tuxhorn, I., Wyllie, E.: Semiological seizure classification..... *Epilepsia* 39 (9): 1006-1013, 1998
- Ludwig, B.I., Ajmone Marsan, C., Van Buren, J.: Cerebral seizures of probable orbitofrontal origin. *Epilepsia* 16: 141-158, 1975a
- Ludwig, B.I., Ajmone Marsan, C.: Clinical ictal patterns in epileptic patients with occipital electroencephalographic foci. *Neurology* 25: 463-471, 1975b
- Ludwig, B.I., Ajmone Marsan, C., Van Buren, J.: Depth and direct cortical recording in seizure disorders of extratemporal origin. *Neurology* 26: 1085-1099, 1976
- Manford, M., Hart, Y.M., Sander, J.W.A.S., Shorvon, S.D. : The national general practice study of epilepsy. The syndromic classification of the international league against epilepsy applied to epilepsy in a general population . *Arch Neurol* 49: 801-808, 1992
- Manford, M., Fish, D.R., Shorvon, S.D.: An analysis of clinical seizure patterns and their localizing value in frontal and temporal lobe epilepsies. *Brain* 119(1): 17-40, 1996
- Marks, D.A., Katz, A., Hoffer, P., Spencer, S.S.: Localisation of extratemporal epileptic foci during ictal spect. *Ann Neurol* 31: 250-255, 1992
- Matern, S.: Kohlenhydratstoffwechsel und Leber. In: Siegenthaler, W. ed.: *Klinische Pathophysiologie*. 868, 1987
- Mazziotta, J.C., Phelps, M.E., Miller, J., Kuhl, D.E.: Tomographic mapping of human cerebral metabolism: normal unstimulated state. *Neurology* 31: 503-516, 1981
- McGeer, P.L., Eccles, J.C., McGeer, E.G.: *Molecular neurobiology of the mammalian brain*. Second edition. Plenum Press, New York, London, 1987
- McLachlan, R.S., Nicholson, R.L., Black, S., Carr, T., Blume, W.T.: Nuclear magnetic resonance imaging, a new approach to the investigation of refractory temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 26: 555-562, 1985
- McLachlan, R.S.: The significance of head and eye turning in seizures. *Neurology* 37: 1617-1619, 1987
- Mejia, A.A., Nakamura, T., Masatoshi, I., Hatazawa, J., Masaki, M., Watanuki, S. : Estimation of absorbed doses in humans due to intravenous administration of Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose in PET Studies. *J Nucl Med* 32(4): 699-706, 1991
- Menzel, C., Grünwald, F., Ostertun, B., Solymosi, L., Bockisch, A., Gieseke, J., Schild, H., Elger, C.E., Biersack, H.J.: Inzidenz kernspintomographisch erfaßbarer Läsionen bei der Abklärung fokaler Epilepsien frontalen und temporalen Ursprungs. *Nuklearmedizin* 36: 187-193, 1997
- Mesulam, M.M., Mufson, E.J.: The insula of reil in man and monkey. Architectonics, connectivity, and function. In: Peters, A., Jones, E.G., eds.: *Cerebral cortex Vol.4*, Plenum Press, New York, 179-226, 1985
- Mielke, R., Weber-Luxenburger, G., Kessler, J., Szelies, B., Heiss, W.-D.: Widespread functional deficits in perception-related networks demonstrated by PET in a case with simple visual seizures. *Epilepsia* 38(3): 370-373, 1997
- Morecraft, R.J., Van Hoesen, G.W.: Cingulate input to the primary and supplementary motor cortices in the rhesus monkey: evidence of somatotopy in areas 24c and 23c. *J Comp Neurol* 322: 471-492, 1992

- Morrell, F.: Secondary epileptogenesis in man. *Arch Neurol* 42: 318-335, 1985
- Morrel, F., Whisler, W.W., Bleck, T.P.: Multiple subpial transection: a new approach to the surgical treatment of focal epilepsy. *J Neurosurg* 70: 231-237, 1989
- Morris, H.H., Diner, D.S., Lüders, H., Wyllie, E., Kramer, R.: Supplementary motor seizures: clinical and electroencephalographic findings. *Neurology* 38: 1075-1082, 1988
- Morris, H.H.: Frontal lobe epilepsy. In: Lüders, H.O. ed.: *Epilepsy Surgery*, Raven Press, New York, 157-165, 1991
- Müller-Gärtner, H.W., Links, J.M., Prince, J.L., Bryan, R.N., McVeigh, E., Leal, J.P., Davatziks, C., Frost, J.J.: Measurement of radiotracer concentration in brain gray matter using positron emission tomography: MRI-based correction for partial volume effects. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 12: 571-583, 1992
- Muller, R.A., Tothmel, R.D., Behen, M.E., Muzik, O., Chakraborty, P.K., Chugani, H.T.: Plasticity of motor organization in children and adults. *Neuroreport* 29, 8(14): 3103-3108, 1997
- Munari, C., Bancaud, J.: Electroclinical symptomatology of partial seizures of orbital frontal origin. In: Chauvel, P., Delgado-Escueta, A.V., Halgren, E., Bancaud, J., eds.: *Advances in Neurology*, Vol. 57, Frontal lobe seizures and epilepsies, Raven Press, New York, 257-265, 1992
- Nakai, H., Matsuda, H., Takara, E., Diksic, M., Meyer, E., Yamamoto, Y.L.: Simultaneous in vivo measurement of lumped constant and rate constants in experimental cerebral ischemia using F-18 FDG. *Stroke*, 18: 158-167, 1987
- Nashef, L., Fish, D.R., Sander, J.W.A.S., Shorvon, S.D.: Incidence of sudden unexpected death in an adult outpatient cohort with epilepsy at a tertiary referral centre. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 58:462-464, 1995
- National institutes of health consensus conference: Surgery for epilepsy. *JAMA* 264: 729-733, 1990
- Nilsson, L., Tomson, T., Farahmand, B.Y., Diwan, V., Persson, P.G.: Cause-specific mortality in epilepsy: a cohort study of more than 9000 patients once hospitalized for epilepsy. *Epilepsia* 38(19): 1062-1068, 1997
- Nordli, D.R., Bazil, C.W., Scheur, M.L., Pedley, T.A.: Recognition and classification of seizures in infants. *Epilepsia* 38(5): 553-560, 1997
- Ochs, R., Gloor, P., Quesney, F., Ives, J., Olivier, A.: Does head-turning during a seizure have lateralizing or localizing significance? *Neurology* 34: 884-889, 1984
- Olivier, A. : Surgery of frontal lobe epilepsy. In: Jasper, H.H., Riggio, S., Goldman-Rakic, P.S. eds.: *Advances in Neurology*, Vol 66, Epilepsy and the functional anatomy of the frontal lobe. Raven Press, New York, 321-348, 1995
- Palmini, A., Andermann, F., Olivier, A., Tampieri, D., Robitaille, Y., Melanson, D., Ethier, R.: Neuronal migration disorders: A contribution of modern neuroimaging to the etiologic diagnosis of epilepsy. *Can.J.Neurol.Sci.* 18: 580-597, 1991
- Palmini, A., Gloor, P.: The localizing value of auras in partial seizures: A prospective and retrospective study. *Neurology* 42: 801-808, 1992
- Penfield, W., Kristiansen, K.: *Epileptic seizure patterns*, Charles C. Thomas, Springfield, IL, 1951a
- Penfield, W., Welch, K.: The supplementary motor area of the cerebral cortex. A clinical and experimental study. *Arch Neurol Psychiatry* 66: 289-317, 1951b
- Penfield, W., Jasper, H.: *Epilepsy and the functional anatomy of the human brain*, Little, Brown, Boston, 1954

- Penfield, W., Faulk, M.E. Jr.: The insula. Further observations on its function. *Brain* 78: 445-470, 1955
- Petrides, P.E.: Stoffwechsel des Nervengewebes. In Löffler, G., Petrides, P.E. eds.: *Physiologische Chemie*. 912-913, 1990
- Phelps, M.E., Hoffmann, F.J., Mullani, N.A., Ter-Pogossian : Application of annihilation coincidence detection to transaxial reconstruction tomography. *J.Nucl. Med.* 16: 210-224, 1975
- Phelps, M.E., Huang, S.C., Hoffmann, E.J., Selin, C., Sokoloff, L., Kuhl, D.E.: Tomographic measurements of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: validation of method. *Ann Neurol* 6: 371, 1979
- Phelps, M.E., Huang, S.C., Hoffmann, E.J., Plummer, D., Carson, R.: An analysis of signal amplification using small detectors in positron emission tomography. *J Comput Assist Tomogr* 6: 551-565, 1982
- Prayson, R.A., Estes, M.L.: Cortical dysplasia: a histopathologic study of 52 cases of partial lobectomy in patients with epilepsy. *Hum Pathol* 26(5): 493-500, 1995
- Pykett, I.L., Newhouse, J.H., Buonanno, F.S., Brady, T.J., Goldman, M.R., Kistler, J.P., Pohost, G.M.: Principles of nuclear magnetic resonance imaging. *Radiology* 143: 157-168, 1982
- Qaim, S.M., Clark, J.C., Crouzel, C., Guillaume, M., Helmeke, H.J., Nebeling, B., Pike, V.W., Stöcklin, G.: PET radionuclide production. In Stöcklin, G., Pike, V.W. eds.: *Developments in nuclear medicine Vol 24: Radiopharmaceuticals for positron emission tomography. Methodological aspects*. Kluwer, Dordrecht, Boston, London. 1-43, 1993
- Quesney, L.F., Krieger, C., Leitner, C., Gloor, P., Olivier, A.: Frontal lobe epilepsy: clinical and electroencephalographic presentation. In: Porter, R.J., et al., eds.: *Advances in epileptology: XV Epilepsy International Symposium*. Raven Press, New York, 503-508, 1984
- Quesney, L.F., Gloor, P.: Localization of epileptogenic foci. In: Gotman, J., Ives, J.R., Gloor, P. eds.: *Long-term monitoring in epilepsy*. Elsevier, Amsterdam, 165-200, 1985
- Quesney, L.F., Constain, M., Rasmussen, T., Stefan, H., Olivier, A.: How large are frontal lobe epileptogenic zones? EEG, ECoG, and SEEG evidence. In: Chauvel, P., Delgado-Escueta, A.V., Halgren, E., Bancaud, J., eds.: *Advances in Neurology, Vol. 57, Frontal lobe seizures and epilepsies*, Raven Press, New York, 311-323, 1992
- Radtke, R.A., Hanson, M.W., Hoffman, J.M., Heinz, E.R., Walczak, T.S., Lewis, D.V., Coleman, R.E., Friedman, A.F.: Positron Emission tomography: Comparison of clinical utility in temporal lobe and extratemporal epilepsy. *J Epilepsy* 7: 27-33, 1994
- Ranke, M.B.: Wachstumsstörungen. In: Niessen, K.H., ed.: *Pädiatrie*, 172-173, 1993
- Rasmussen, T.: Surgery of frontal lobe epilepsy. *Adv Neurol* 8: 197-205, 1975
- Rasmussen, T., Milner, B.: The role of early left-brain injury in determining Lateralization of cerebral speech functions. In: Dimond, S.J., Blizard, D.A. eds.: *Annals of the New York Academy of Sciences*, New York, Vol. 229, 355-369, 1977
- Rasmussen, T.: Characteristics of a pure culture of frontal lobe epilepsy. *Epilepsia* 24: 482-483, 1983a
- Rasmussen, T.B.: Surgical treatment of complex partial seizures: Results, lessons and problems. *Epilepsia*: 24 (Suppl. 1): 65-76, 1983b
- Rasmussen, T.: Tailoring of cortical excisions for frontal lobe epilepsy. *Can. J. Neurol. Sci* 18: 606-610, 1991

- Rausch, R., Henry, T.R., Ary, C.M., Engel, J.Jr., Mazziotta, J.: Asymmetric interictal glucose hypometabolism and cognitive performance in epileptic patients. *Arch Neurol* 5: 139-144, 1994
- Raymond, A.A., Fish, D.R., Sisodiya, S.M., Alsanjari, N., Stevens, J.M., Shorvon, S.D.: Abnormalities of gyration, heterotopias, tuberous sclerosis, focal cortical dysplasia, microdysgenesis, dysembryoplastic neuroepithelial tumor and dysgenesis of the archicortex in epilepsy. Clinical, EEG and neuroimaging features in 100 adult patients. *Brain* 118: 629-660, 1995
- Reivich, M., Kuhl, D., Wolf, A., Greenberg, J., Phelps, M., Ido, T., Casella, V., Fowler, J., Hoffmann, E., Alavi, A., Som, P., Sokoloff, L.: The [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization in man. *Circ Res* 44: 127-137, 1979
- Reivich, M., Alavi, A., Wolf, A., Greenberg, J.H., Fowler, J., Christman, D., McGregor, R., Jones, S.C., London, J., Shiue, C., Yonekura, Y.: Use of 2-deoxy-D[1-<sup>11</sup>C]glucose for the determination of local cerebral glucose metabolism in humans: variation within and between subjects. *J Cereb Blood Flow Metab* 2(3): 307-319, 1982
- Reivich, M., Alavi, A., Wolf, A., Fowler, J., Russel, J., Arnett, C., MacGregor, R.R., Shiue, C.Y., Atkins, H., Anand, A., et al.: Glucose metabolic rate kinetic model parameter determination in humans: the lumped constants and rate constants for [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose and [<sup>11</sup>C]deoxyglucose. *J Cereb Blood Flow Metab* 5(2): 179-192, 1985
- Resnick, S.M., Karp, J.S., Turetsky, B., Gur, R.E.: Comparison of anatomically-defined versus physiologically-based regional localization: Effects on PET-FDG-quantitation. *J Nucl Med* 34: 2201-2207, 1993
- Richardson, M.P., Koeppe, M.J., Brooks, D.J., Coull, J.T., Grasby, P., Fish, D.R., Duncan, J.S.: Cerebral activation in malformations of cortical development. *Brain* 121: 1295-1304, 1998
- Robillard, A., Saint-Hilaire, J.M., Mercier, M., Bouvier, G.: The lateralizing and localizing value of adersion in epileptic seizures. *Neurology* 33: 1241-1242, 1983
- Robitaille, Y., Rasmussen, T., Dubeau, F., Tampieri, D., Kemball, K.: Histopathology of nonneoplastic lesions in frontal lobe epilepsy. Review of 180 cases with recent MRI and PET correlations. In: Chauvel, P., Delgado-Escueta, A.V., Halgren, E., Bancaud, J., eds.: *Advances in Neurology*, Vol. 57, Frontal lobe seizures and epilepsies, Raven Press, New York, 499-513, 1992
- Roland, P.E., Levin, B., Kawashima, R., Åkerman, S.: Three-dimensional analysis of clustered voxels in <sup>15</sup>O-Butanol brain activation images. *Human Brain Mapping* 1: 3-19, 1993
- Roper, S.N., Lévesque, M.F., Sutherling, W.W., Engel, J.Jr.: Surgical treatment of partial epilepsy arising from the insular cortex. Report of two cases. *J Neurosurg* 79: 266-269, 1993
- Rosenbaum, T.J., Laxer, K.D.: Subdural electrode recordings for seizure focus localization. *J Epilepsy* 2: 129-135, 1989
- Rota Kops, E., Herzog, H., Schmid, A., Holte, S., Feinendegen, L.E.: Performance characteristics of an eight-ring whole body PET Scanner. *J Comput Assist Tomogr* 14(3): 437-445, 1990
- Ruotsalainen, U., Suhonen-Polvi, H., Eronen, E., Kinnala, A., Bergman, J., Haarparanta, M., Teräs, O.S., Wegelius, U.: Estimated radiation dose to the newborn in FDG- PET studies. *J Nucl Med* 37(2): 387-393, 1996
- Sachs, L.: *Angewandte Statistik*. Berlin Springer, 1984
- Sackellares, J.C., Siegel, G.J., Abou-Khalil, B.W., Hood, T.W., Gilman, S., McKeever, P.E., Hichwa, R.D., Hutchins, G.D.: Differences between lateral and mesial temporal metabolism interictally in epilepsy of mesial temporal origin. *Neurology* 40: 1420-1426, 1990

- Saint-Hilaire, J.M., Richer, F., Turmel, A., Rouleau, I., Bouvier, G.: Relative localizing value of common tests used in the preoperative investigation of epileptic patients. *Can.J.Neurol.Sci* 18: 598-600, 1991
- Salanova, V., Andermann, F., Olivier, A., Rasmussen, T., Quesney, L.F.: Occipital lobe epilepsy: electroclinical manifestations, electrocorticography, cortical stimulation and outcome in 42 patients treated between 1930 and 1991. *Brain* 115: 1655-1680, 1992
- Salanova, V., Morris, H.H., Van Ness, P.C., Lüders, H., Dinner, D., Wyllie, E.: Comparison of scalp electroencephalogram with subdural electrocorticogram recordings and functional mapping in frontal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 50: 294-299, 1993
- Salanova, V., Quesney, L.F., Rasmussen, T., Andermann, F., Olivier, A.: Reevaluation of surgical failures and the role of reoperation in 39 patients with frontal lobe epilepsy. *Epilepsia* 35: 70-80, 1994
- Salanova, V., Andermann, F., Rasmussen, Olivier, A., Quesney, L.F.: Parietal lobe epilepsy. Clinical manifestations and outcome in 82 patients treated surgically between 1929 and 1988. *Brain* 118: 607-627, 1995
- Salanova, V., Morris, H.H., Van Ness, P.C., Kotagal, P., Wyllie, E., Lüders, H.: Frontal lobe seizures: Electroclinical syndromes. *Epilepsia* 36(1): 16-24, 1995
- Saper, C.B.: Convergence of autonomic and limbic connections in the insular cortex of the rat. *J Comp Neurol* 210: 163-173, 1982
- Savic, I., Persson, A., Roland, P., Pauli, S., Sedvall, G., Widen, L., : In vivo demonstration of reduced benzodiazepine receptor binding in human epileptogenic foci. *Lancet* 16: 863-866, 1988.
- Savic, I., Ingvar, M., Stone-Elander, S.: Comparison of [<sup>11</sup>C]flumazenil and [<sup>18</sup>F]FDG as PET markers of epileptic foci. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56: 615-621, 1993
- Savic, I., Pauli, S., Thorell, J.O., Blomqvist,: In vivo demonstration of altered benzodiazepine receptor density in patients with generalized epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57: 797-804, 1994
- Savic, I., Thorell, J.O., Roland, P.: [<sup>11</sup>C]Flumazenil positron emission tomography visualizes frontal epileptogenic regions. *Epilepsia* 36(12): 1225-1232, 1995
- Savic, I., Altshuler, L., Baxter, L., Engel, J.Jr.: Pattern of interictal hypometabolism in PET scans with Fluodeoxyglucose F18 reflects prior seizure type in patients with mesial temporal lobe seizures. *Arch Neurol* 54: 129-136, 1997
- Schober, O., Lottes, G.: Positronen-Emissionstomographie und Strahlenexposition. *Nucl.-Med.* 33: 174-177, 1994
- Schüller, M., Knorr, U., Kerdar, M., Ebner, A., Lahl, R., Witte, O.W., Seitz, R.J.: Improved detection of focal cortical dysplasia by partial volume correction of FDG-PET images. *NeuroImage*: 318, 1997
- Seitz, R.J., Bohm, C., Greitz, T., Roland, P.E., Erikson, L., Blomqvist, G., Rosenqvist, G., Nordell, B.: Accuracy and precision of the computerized brain atlas programme for localization and quantification in positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 10: 443-457, 1990
- Seitz, R.J., Herzog, H., Steinmetz, H., Roden, W., Benecke, R., Freund, H.J.: Motor activity after subcortical stroke studied with positron emission tomography (PET). *J Cereb Blood Flow Metab* 11 (Suppl.2): 647, 1991
- Seitz, R.J., Roland, P.E.: Variability of the regional cerebral blood flow pattern studied with [<sup>11</sup>C]-Fluoromethane and positron emission tomography (PET). *Computerized Medical Imaging and Graphics* 16(5): 311-322, 1992

Seitz, R.J., Schlaug, G., Kleinschmidt, A., Knorr, U., Nebeling, B., Wirtz, A., Steinmetz, H., Benecke, R., Freund, H.J.: Remote depressions of cerebral metabolism in hemiparetic stroke: Topography and relation to motor and somatosensory functions. *Human Brain Mapping* 1: 81-100, 1994

Seitz, R.J., Piel, S., Arnold, S., Schlaug, G., Ebner, A., Holthausen, H., Tuxhorn, I., Witte, O.W.: Cerebellar hypometabolism in focal epilepsy is related to age of onset and drug intoxication. *Epilepsia* 37(12): 1194-1199, 1996a

Seitz, R.J., Schlaug, G., Arnold, S., Holthausen, H., Witte, O.W.: Epilepsy of the Human supplementary motor area: Positron emission tomography. In : Lüders, H.O. ed.: *Advances in Neurology* 70: Supplementary sensorimotor area. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 353-361, 1996b

Seitz, R.J., Azari, N.P.: Cerebral Reorganization in Man After Acquired Lesions. *Advances in Neurology* 81: 37-47, 1999

Showers, M.J.: The cingulate gyrus: additional motor area and cortical autonomic regulator. *J Comp Neurol* 112: 231-302, 1959

Showers, M.J., Lauer, E.W.: Somatovisceral motor patterns in the insula. *J Comp Neurol* 117: 107-116, 1961

Smith, A.S., Weinstein, M.A., Quencer R.M., Muroff, L.R., Stonesifer, K.J., Li, F.C., Jener, L., Soloman, M.A., Cruse, R.P., Rosenberg, L.H., Berke, J.P.: Association of heterotopic gray matter with seizures: MR imaging.

Sokoloff, L., Reivich, M., Kennedy, C., Des Rosiers, M.H., Patlak, C.S., Pettigrew, K.D., Sakurada, O., Shinohara, M.: The [<sup>14</sup>C] deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *Journal of Neurochemistry* 28: 897-916, 1977

Sorenson, J.M., Wheless, J.W., Baumgartner, J.E., Thomas, A.B., Brookshire, B.J., Clifton, G.L., Willmore, L.J.: Corpus callosotomy for medically intractable seizures. *Pediatr Neurosurg* 27: 260-267, 1997

Spatt, J., Pelzl, G., Mamoli, B.: Reliability of automatic and visual analysis of interictal spikes in lateralizing an epileptic focus during video-EEG monitoring. *Electroenceph.-Clin-Neurophysiol* 103(4): 421-425, 1997

Sperling, M.R., Wilson, G., Engel, J.Jr., Babb, T.L., Phelps, M.E., Bradley, W.: Magnetic resonance imaging in intractable partial epilepsy: correlative studies. *Am Neurol* 20: 57-62, 1986

Sperling, M.R., Gur, R.C., Alavi, A., Gur, R.E., Resnick, S., O'Connor, M.J., Reivich, M.: Subcortical metabolic alterations in partial epilepsy. *Epilepsia* 31(2): 145-155, 1990

Sperling, M.R.: Neuroimaging in epilepsy: recent developments in MR imaging, Positron-Emission Tomography, and Single-Photon Emission Tomography. *Neurologic Clinics* 11(4): 883-903, 1993

Stefan, H., Bauer, J., Feistel, H., Schulemann, H., Neubauer, U., Wenzel, B., Wolf, F., Neundörfer, B., Huk, W.-J.: Regional cerebral blood flow during focal seizures of temporal and frontocentral origin. *Ann Neurol* 27: 162-166, 1990

Steinmetz, H., Huang, Y., Seitz, R.J., Knorr, U., Schlaug, G., Herzog, H., Hackländer, T., Freund, H.J.: Individual integration of positron emission tomography and high-resolution magnetic resonance imaging. *J Cereb Blood Flow Metab* 12 (6): 919-925, 1992

Sugiyama, S., Fujii, M., Ito, H. : The electrophysiological effects of multiple subpial transection (MST) in an experimental model of epilepsy induced by cortical stimulation. *Epilepsy Res* 21(1): 1-9, 1995

- Swartz, BE, Halgren, E., Delgado-Escueta, A.V., Mandelkern, M., Gee, M., Quinones, N., Bland, H., Ropchan, J.: Neuroimaging in patients with seizures of probable frontal lobe origin. *Epilepsia*, 30: 547-558, 1989
- Swartz, B.E., Halgren, E., Delgado-Escueta, A.V., Mandelkern, M., Feldstein, P., Maldonado, H., Ropchan, J., Bland, W., Walsh, G.O., Quinones, N., Gee, M.: Multidisciplinary analysis of patients with extratemporal complex partial seizures. I. Interest agreement. *Epilepsy Res.* 5: 61-73, 1990
- Swartz, B.E., Walsh, G.O., Delgado-Escueta, A.V., Zolo, P.: Surface ictal electroencephalographic patterns in frontal vs temporal lobe epilepsy. *Can.J.Neurol.Sci.* 18: 649-662, 1991
- Swartz, B.E., Theodore, W.H., Sanabria, E., Fisher, R.S.: Positron emission and single photon emission computed tomography studies in the frontal lobe with emphasis on the relationship to seizure foci. In: Chauvel, P., Delgado-Escueta, A.V., Halgren, E., Bancaud, J. eds.: *Advances in Neurology*, Vol 57, Frontal lobe seizures and epilepsies. Raven Press, New York, 478-497, 1992
- Swartz, B.E.: Electrophysiology of bimanual-bipedal automatisms. *Epilepsia* 35(2): 264-274, 1994
- Swartz, B.E., Khonsari, A., Brown, C., Mandelkern, M., Simpkins, F., Krisdakumtorn, T.: Improved Sensitivity of <sup>18</sup>F-DG-positron emission tomography scans in frontal and „frontal plus“ epilepsy. *Epilepsia* 36(4): 388-395, 1995
- Swartz, B.E., Halgren, E., Simpkins, F., Fuster, J., Mandelkern, M., Krisdakumtorn, T., Ge, M., Brown, C., Ropchan, J.R., Bland, W.H.: Primary or working memory in frontal lobe epilepsy: an <sup>18</sup>F-DG-PET study of dysfunctional zones. *Neurology* 46: 737-747, 1996
- Swartz, B.E., Delgado-Escueta, A.V., Walsh, G.O., Rich, J.R., Dwan, P.S., DeSalles, A.A., Kaufmann, M.H.: Surgical outcome in pure frontal lobe epilepsy and foci that mimic them. *Epilepsy Res* 29(2): 97-108, 1998
- Talairach, J., Bancaud, J.: The supplementary motor area in man. Anatomical-functional findings by stereoelectroencephalography in epilepsy. *Int J Neurol* 5: 330-347, 1966
- Talairach, J., Bancaud, J., Geier, S., Bordas-Ferrer, M., Bonis, A., Szikla, G., Rusu, M.: The cingulate gyrus and human behaviour. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 34: 45-52, 1973
- Talairach, J., Tournoux, P.: Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. 3-dimensional proportional system: An approach to cerebral imaging. Thieme Verlag, Stuttgart, 1988
- Tanaka, F., Yonekura, Y., Ikeda, A., Terada, K., Mikuni, N., Nishizawa, S., Ishizu, K., Okazawa, H., Hattori, N., Shibasaki, H., Konishi, J., Onishi, Y. : Presurgical identification of epileptic foci with iodine-123 iomazenil SPET: comparison with brain perfusion SPET and FDG PET . *Eur J Nucl Med* 24 (1): 27-34, 1997
- Taylor, D.C., Falconer, M.A., Bruton, C.J., Corsellis, J.A.N.: Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 34: 369-387, 1971
- Taylor, D.C.: One hundred years of epilepsy surgery: Sir Victor Horsley's contribution. In: Engel, J. Jr ed.: *Surgical treatment of the epilepsies*, Raven Press, New York, 7-11, 1987
- Ter-Pogossian, M.M., Phelps, M.E., Hoffmann, E.J., Mullani, N.A.: A positron-emission transaxial tomograph for nuclear imaging (PETT). *Radiology* 114: 89-98, 1975
- Ter-Pogossian, M.M., Ficke, D.C., Hood, J.T., Yamamoto, M., Mullani, N.A.: PETT VI: A positron emission tomograph utilizing caesium fluoride scintillation detectors. *J Comput Assist Tomogr* 6(1): 125-133, 1982
- Tharp, B.: Orbital frontal seizures: a unique electroencephalographic and clinical syndrome. *Epilepsia* 13: 627-642, 1972



- Theodore, W.H., Newmark, M.E., Sato, S., Brooks, R., Patronas, N., DeLaPaz, R., DiChiro, G., Kessler, R.M., Margolin, R., Manning, R.G., Channing, M., Porter, R.J.: [<sup>18</sup>F] fluorodeoxyglucose positron emission computed tomography in refractory complex partial seizures. *Ann Neurol* 14: 429-437, 1982
- Theodore, W.H., Dorwart, R., Holmes, M., Porter, R.J., DiChiro, G.: Neuroimaging in refractory partial seizures: comparison of PET, CT, and MRI. *Neurology* 36: 750-759, 1986a
- Theodore, W.H., Holmes, M.D., Dorwart, R.H., Porter, R.J., DiChiro, G., Sato, S., Rose, D.: Complex partial seizures: cerebral structure and cerebral function. *Epilepsia*, 27: 576-582, 1986b
- Theodore, W.H., DiChiro, G., Margolin, R., Fishbein, D., Porter, R.J., Brooks, R.A.: Barbiturates reduce human cerebral glucose metabolism. *Neurology* 36: 60-64, 1986c
- Theodore, W.H., Bairamian, D., Newmark, M.E., DiChiro, G., Porter, R.J., Larson, S., Fishbein, D.: The effect of phenytoin on human cerebral glucose metabolism. *J Cereb Blood Flow Metab* 6: 315-320, 1986d
- Theodore, W.H., Fishbein, D., Dubinski, R.: Patterns of cerebral glucose metabolism in patients with partial seizures. *Neurology* 38: 1201-1206, 1988
- Theodore, W.H., Bromfield, E., Onorari, L.: The effect of carbamazepine on cerebral glucose metabolism. *Ann Neurol* 25: 516-520, 1989
- Theodore, W.H., Sato, S., Kufta, C., Balish, M.B., Bromfield, E.B., Leiderman, D.B.: Temporal lobectomy for uncontrolled seizures: The role of positron emission tomography. *Ann Neurol* 32: 789-794, 1992
- Theodore, W.H., Sato, S., Kufta, C.V., Gaillard, W.D., Kelley, K: FDG-positron emission tomography and invasive EEG: Seizure focus detection and surgical outcome. *Epilepsia* 38(1): 81-86, 1997
- Thompson, P.J., Trimble, M.R.: Anticonvulsant drugs and cognitive Functions. *Epilepsia* 23: 531-544, 1982
- Tuxhorn, I., Van Ness, P., Lüders, H.: Supplementary motor seizures: EEG patterns with interhemispheric subdural plate electrodes (abstract). *Neurology* 42(3): 158, 1992
- Upton, D., Thompson, P.J.: Age at onset and neuropsychological function in frontal lobe epilepsy. *Epilepsia* 38(10): 1103-1113, 1997
- Veilleux, F., Saint-Hilaire, J.M., Giard, N., Turmel, A., Bernier, G.P., Rouleau, I., Mercier, M., Bouvier, G. : Seizures of the human medial frontal lobe. In: Chauvel, P., Delgado-Escueta, A.V., Halgren, E., Bancaud, J., eds.: *Advances in Neurology*, Vol. 57, Frontal lobe seizures and epilepsies, Raven Press, New York, 245-255, 1992
- Wada, J., Rasmussen, T.: Intracarotid injection of sodium amytal for lateralization of cerebral speech dominance. *J Neurosurg* 17:266-282, 1960
- Wang, G.J., Volkow, N.D., Wolf, A.P., Brodie, J.D., Hitzmann, R.H.: Intersubject variability of brain glucose metabolic measurements in young normal males. *J Nucl Med* 35: 1457-1466, 1994
- Waterman, K., Purves, S.J., Kosaka, B., Strauss, E., Wada, J.A.: An epileptic syndrome caused by mesial frontal lobe seizure foci. *Neurology* 37: 577-582, 1987
- Wienhard, K., Wagner, R., Heiss, W.D. eds.: *PET*. Springer, Berlin, 1-2, 2-4, 17-23, 33-47, 1989
- Wiesendanger, M., Wise, S.P.: Current issues concerning the functional organization of motor cortical areas in nonhuman primates. In: Chauvel, P., Delgado-Escueta, A.V., Halgren, E., Bancaud, J., eds.: *Advances in Neurology*, Vol. 57, Frontal lobe seizures and epilepsies, Raven Press, New York, 117-134, 1992
- Williamson, P.D., Spencer, D.D., Spencer, S.S., Novelly, R.A., Mattson, R.H.: Complex partial seizures of frontal lobe origin. *Ann. Neurol.*, 18: 497-504, 1985

Williamson, P.D., Boon, P.A., Thadani, T.M., Darcey, T.M., Spencer, D.D., Spencer, S.S., Novelly, R.A., Mattson, R.H.: Parietal lobe epilepsy: diagnostic considerations and results of surgery. *Ann Neurol* 31: 193-201, 1992a

Williamson, P.D., Thadani, V.M., Darcey, T.M., Spencer, D.D., Spencer, S.S., Mattson, R.H.: Occipital lobe epilepsy: clinical characteristics, seizure spread patterns, and results of surgery. *Ann Neurol* 31: 3-13, 1992b

Williamson, P.D.: Frontal lobe epilepsy. Some clinical characteristics. In: In: Jasper, H.H., Riggio, S., Goldman-Rakic, P.S. eds.: *Epilepsy and the functional anatomy of the frontal lobe*. *Advances in Neurology*, Vol 66, Raven Press, New York, 321-348, 1995

Witte, O.W., Bruehl, C., Schlaug, G., Tuxhorn, I., Lahl, R., Villagran, R., Seitz, R.J.: Dynamic changes of focal hypometabolism in relation to epileptic activity. *J Neurol Sci* 124: 188-197, 1994

Wunderlich, G., Knorr, U., Stephan, K.M., Tellmann, L., Azari, N., Herzog, H., Seitz, R.J.: Dynamic scanning of 15O-Butanol with Positron Emission Tomography can identify Regional cerebral activations. *Human Brain Mapping* 5: 364-378, 1997

Wyllie, E., Lüders, H., Morris, H.H., Lesser, R.P., Dinner, D.S.: The lateralizing significance of versive head and eye movements during epileptic seizures. *Neurology* 36: 606-611, 1986

Wyllie, E., Lüders, H., Morris, H.H., Lesser, R.P., Dinner, D.S., Hahn, J., Estes, M.L., Rothner, A.D., Erenberg, G., Cruse, R., Friedman, R.N.: Clinical outcome after complete or partial cortical resection for intractable epilepsy. *Neurology* 37: 1634-1641, 1987

Wyllie, E., Comair, Y., Kotagal, P., Raja, S., Ruggieri, P.: Epilepsy surgery in infants. *Epilepsia* 37(7): 625-637, 1996

Yakovlev, P.I., Wadsworth, R.C.: Schizencephalies. A study of the congenital clefts in the cerebral mantle. I. clefts with fused lips. *J Neuropathol Exp Neurol* 5: 116-130, 1946

Yarowsky, P., Kadekaro, M., Sokoloff, L.: Frequency- dependent activation of glucose utilization in the superior cervical ganglion by electrical stimulation of cervical sympathetic trunk. *Proc Natl Acad Sci USA* 80: 4179-4183, 1983

Zentner, J., Hufnagel, A., Ostertun, B., Wolf, H.K., Behrens, E., Campos, M.G., Solymosi, L., Elger, C.E., Wiestler, O.D., Schramm, J.: Surgical treatment of extratemporal epilepsy: clinical, radiologic, and histopathologic findings in 60 patients. *Epilepsia* 37: 1072-1080, 1996

## 8 Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name	Christina Antke
Geburtsdatum	06.12.64
Geburtsort	Herford
Familienstand	ledig

### Schul-, Berufsausbildung und Studium

1971-1975	Grundschule in Herford
1975-1984	Friedrichs-Gymnasium in Herford, Abitur
1984-1986	Ausbildung zur med.-techn. Radiologieassistentin, Lehranstalt für techn. Assistenten in der Medizin, Universitätskliniken Düsseldorf
1991-1997	Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
1996-1997	Praktisches Jahr an den Universitätskliniken Düsseldorf, am National Hospital for Nervous Diseases, Queen Square, London, Großbritannien und am Ziegler Spital Bern, Schweiz

### Berufstätigkeit als MTR

10/86-4/87	Dr. Med. Fröhling-Stuhr, Radiologin, Mühlheimer Str.12, 40878 Ratingen
6/87-3/91	Reha-Zentrum Bad Salzuflen der BfA, Am Ostpark 1, 32105 Bad Salzuflen

### Famulaturen

19.07.93-29.08.93	Epilepsiezentrum Bethel, Station für prächirurgische Epilepsiediagnostik
30.08.93-26.09.93	Klinikum Lippe, Abteilung für Innere Medizin
13.02.95-12.03.95	Klinikum Minden, Neurologische Klinik
13.03.95-12.04.95	Chirurgische Ambulanz des Krankenhauses Gerresheim
01.08.95-30.09.95	Cleveland Clinic Foundation, Department of Neurology/Epilepsy, mit einem Stipendium der Hedwig und Waldemar Hort- Stiftung.

### Beruflicher Werdegang

02.01.98-01.07.99	Ärztin im Praktikum, Neurologische Klinik, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf,
seit 02.07.99	Wissenschaftliche Mitarbeiterin, Nuklearmedizinische Klinik, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Christina Antke

## **Abstract**

### **Interiktale Minderungen des regionalen zerebralen Glukosemetabolismus bei fokalen Epilepsien mit motorischer Anfallssymptomatik:**

#### **Grundlagen, Ergebnisse, diagnostische Bedeutung**

von Christina Antke

Für Epilepsien mesiotemporalen Ursprungs ist bekannt und etabliert, daß sie mit interiktalen Minderungen des Glukosemetabolismus im Bereich des Temporallappens der betroffenen Seite einhergehen. Zudem mehren sich die Hinweise, daß extratemporale hypometabole Regionen bei diesen Patienten gut mit interiktalen neuropsychologischen Funktionsdefiziten korrelieren.

Bisherige Studien zur Lokalisation extratemporaler epileptogener Foki durch Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit <sup>18</sup>F-Fluordeoxyglukose (FDG) waren weniger aussagekräftig, da sie häufig weit ausgedehnte Stoffwechsellinderungen und teilweise falsch lokalisierende Befunde zeigten.

Ziel dieser Arbeit war es, für eine Gruppe von Patienten mit fokalen, therapieresistenten Epilepsien extratemporalen Ursprungs zumindest einen Teil des als komplex beschriebenen Musters regionaler Metabolismusminderungen zu untersuchen. Es wurde dabei der Arbeitshypothese nachgegangen, daß bei Patienten mit bestimmten Formen fokal motorischer Anfallssymptomatik, die typisch für Frontallappenepilepsien sind, Zusammenhänge zwischen der Lokalisation und Verteilung hypometaboler Regionen und der jeweils vorherrschenden Form fokal motorischer Entäußerungen bestehen.

Es wurden FDG-PET-Bilder von 48 Patienten, die in ihren habituellen Anfällen eine, nach den Kriterien der prächirurgischen Epilepsiediagnostik (Phase I) definierte, initiale fokal motorische Anfallssymptomatik zeigten, einer Individual- und einer Gruppenanalyse unterzogen.

Im Vergleich zu weiteren, nicht invasiven Verfahren der prächirurgischen Diagnostik zeigte sich eine hohe Sensitivität der PET. Außerdem fanden sich Zusammenhänge zwischen unilateral klonischer Anfallssymptomatik und Metabolismusminderungen im Bereich des kontralateralen perirolandischen Kortex, zwischen tonischer Symptomatik und frontomesialer sowie perirolandischer Stoffwechsel-reduktion und zwischen hypermotorischen Anfällen und Hypometabolismen frontomesial, im anterioren Cingulum, perirolandisch und insulär. Bei iktaler Versivsymptomatik fand sich eine größere Streuung betroffener Areale, teils kontra-, teils ipsilateral zur Richtung der Version ohne Gruppensignifikanz. Bei den Patienten, die erfolgreich operiert wurden, stimmte der PET- Hauptbefund mit dem später resezierten Bereich überein.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, daß die FDG-PET eine geeignete Methode zur Lokalisation des epileptogenen Fokus bei Patienten mit Frontallappenanfällen darstellt und daß sich iktal symptomatogene Areale in der interiktalen PET-Messung als hypometabol darstellen, auch wenn sie räumlich vom Fokus getrennt liegen. Dabei kann der Hypometabolismus in der symptomatogenen Zone sogar ausgeprägter als der im eigentlichen epileptischen Fokus sein.

Das Wissen um diese Zusammenhänge kann hilfreich sein für die Interpretation der teilweise komplexen Muster interiktaler Stoffwechsellinderung bei Patienten mit Epilepsien extratemporalen Ursprungs und kann die prächirurgische Epilepsiediagnostik entscheidend bereichern.