

Aus der Neurologischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

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

Metabolische Korrelate epileptogener  
neuronaler Migrations- und Organisationsstörungen  
in  $^{18}\text{F}$ FDG-Positronen Emissions Tomographien  
vor und nach Korrektur des Partialvolumeneffekts

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf

vorgelegt von  
Michael Friedrich Schüller

2000

Als Inaugurationsdissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Dieter Häusinger  
Dekan  
Referent: Prof. Dr. med. R. Seitz  
Korreferent: Prof. Dr. Ing. H. Herzog

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. R. J. Seitz für die eingebrachten Anregungen, seine Geduld und die einsatzfreudige Betreuung dieser Studie.

Die technische Umsetzung dieser Arbeit wäre mir ohne die fachkundige und tatkräftige Unterstützung von Herrn Dipl. phys. Uwe Knorr nicht möglich gewesen.

Weiterhin darf ich den Mitarbeitern der folgenden Einrichtungen für die geleistete Unterstützung danken:

Epilepsiezentrum Bethel unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. P. Wolf, stellvertretend seien genannt Herr Dr. med., Dipl. psych. A. Ebner, Herr Dr. med. M. Kerdar und Herr T. H. Steffen.

Neurologische Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. H.-J. Freund, insbesondere PET-Labor und Epilepsieambulanz, namentlich die Herren Dipl. phys. M. Beu und A. Wirtz, Dr. med. K. M. Stephan sowie Prof. Dr. med. O. W. Witte.

Mein herzlicher Dank gilt meinen Eltern und meiner Schwester, welche die Fundamente für meinen beruflichen Werdegang gelegt haben und meine Dissertation gebahnt haben.

Viele haben sich in diese Arbeit eingebracht. Stellvertretend seien genannt Frau Michaela Fuchs für das Korrekturlesen dieser Arbeit und Herr Jürgen Schmucker, der mit seinen Reprographischen Betrieben Gallus, München, die Vervielfältigung der Dissertation übernommen hat. Vielen Dank.

## Metabolische Korrelate epileptogener neuronaler Migrations- und Organisationsstörungen in <sup>18</sup>FDG-PET-Bildern vor und nach Korrektur des Partialvolumeneffekts

M. F. Schüller

**Einleitung:** Neuronale Migrations- und Organisationsstörungen (NMOD) sind häufige Ursachen fokaler Epilepsien. Abhängig von Größe, Form und Ausprägung kann ihre Darstellung in der <sup>18</sup>FDG-Positronen Emissions Tomographie (PET), aber auch in der Magnet Resonanz Tomographie (MRT), schwierig sein. In dieser Studie wurden die metabolischen Charakteristika histologisch erwiesener NMODs mittels PET untersucht. Das Verfahren wurde wiederholt, nachdem der Partialvolumeneffekt in den PET-Daten, mittels struktureller MRT-Daten, korrigiert worden war. Die Ergebnisse wurden verglichen.

**Patienten:** Untersucht wurden die Daten von 14 Patienten, die sich wegen pharmakoresistenter Epilepsien neurochirurgischen Eingriffen unterzogen und für deren Resektate eine NMOD histologisch gesichert wurde. Acht der Patienten waren männlichen, 6 weiblichen Geschlechts. Die ersten Anfälle wurden für die Zeit zwischen dem 3. Lebensmonat und dem 13. Lebensjahr dokumentiert. Keiner der Patienten hatte Fieberkrämpfe in der Krankengeschichte. Am Tag ihrer Operation waren die Patienten 5 bis 40 Jahre alt, die durchschnittliche Dauer zwischen dem ersten Anfall und der Operation betrug 15 Jahre. Elf der Patienten hatten präoperativ neurologische Defizite, dies schließt 9 Patienten mit mentaler Retardierung bzw. kognitiven Teilleistungsstörungen ein.

**Methoden:** Unter Anwendung binärer Masken wurden 3D-FLASH MRT-Bilder und PET-Bilder für den Pixel-zu-Pixel-Vergleich koregistriert. Die Graustufenwerte der MRT-Bilder wurden durch lineare Skalierung in den drei Raumachsen homogenisiert. Zur Korrektur (PVC) des Partialvolumeneffektes wurden die MRT-Bilder für die Kompartimente graue Substanz, weiße Substanz und Liquor probabilistisch segmentiert und aus den segmentierten MRT-Daten PET-Scans simuliert. Der Vergleich zwischen der PET-Simulation und dem segmentierten MRT wurde als Korrekturmatrix auf das originale Patienten-PET angewandt. Die lokale Auswertung des regionalen zerebralen Glukosemetabolismus (rCMRGlu) erfolgte nach Definition der Regions of Interest (ROI) in den MRT-Bildern und Koregistrierung binärer Läsionsmasken mit der PET. Die Anfälle waren durch eine komplexe Semiologie mit 8x tonischen, 3x psychomotorischen, 2x hypermotorischen und im Falle eines Patienten sehr variablen Anfallseinleitungen charakterisiert. Auren waren regelmäßig unspezifisch in 5, fehlend in 4, epigastrisch in 3 und somatosensibel in 2 der Fälle. Zwei der Patienten hatten sekundäre Generalisationen erlitten, ein weiterer Patient erlitt einmalig einen sekundär generalisiert tonisch-klonischen Anfall unter Medikamentenreduktion im EEG-Video-intensiv-Monitoring.

**Ergebnisse:** Bei 6 der Patienten stellten sich die NMODs in den MRT-Bildern erkennbar dar und zudem fanden sich ausgedehnte hypometabole Areale in den ursprünglichen PET-Bildern. In diesen Fällen führte die PVC zur verbesserten visuellen Abgrenzbarkeit der Läsionen vom gesunden Hirngewebe in den PET-Bildern, korrespondierend mit der Darstellung der NMODs in den MRT-Bildern. 8 Patienten zeigten keinen klar erkennbaren umschriebenen Hypometabolismus in den ursprünglichen PET-Bildern, während die MRT-Bilder umschriebene, kortikal bis subkortikal gelegene Abnormalitäten aufwiesen. In diesen Fällen demonstrierte die PVC umschriebene subkortikale NMODs, die durch einen unscharfen Übergang zur weißen Substanz gekennzeichnet waren, während der rCMRGlu im umgebenden Kortex weitgehend unauffällig zur Darstellung kam. Die Minderung des rCMRGlu betrug im Seitenvergleich durchschnittlich 16 % (Spanne 0 – 41%). Die Größe der Läsionen betrug 2,4 – 146 cm<sup>3</sup>.

**Diskussion:** In dieser Arbeit stellte sich der rCMRGlu in histologisch nachgewiesenen, epileptogenen NMODs im interiktalen Intervall herabgesetzt dar. Die Definition der Lage und Ausdehnung der untersuchten Läsionen geschah dabei in den MRT-Bildern, unabhängig von der Darstellbarkeit und Ausdehnung von Stoffwechselveränderungen in den PET-Bildern. Hierfür wurde ein Verfahren zur dreidimensionalen Korrektur des Partial-Volumen-Effekts in den räumlich unzureichend aufgelösten PET-Bildern implementiert, das auch die Abgrenzbarkeit der NMOD in den MRT-Bildern verbesserte. Es wurde die prinzipielle Durchführbarkeit der Partial-Volumen-Korrektur in 3D durch die angewandten Methoden gezeigt. Erstrebenswert ist eine Verbesserung der Partitionierung durch die Anwendung geeigneterer MR-Sequenzen, die inzwischen verfügbar sind. Zudem wäre eine weitere Automatisierung des Verfahrens für die klinische Anwendung wünschenswert.

	<b>SEITE</b>
<b>1</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> 4
<b>2</b>	<b>INHALTSANGABE</b> 5
<b>3</b>	<b>EINLEITUNG</b> 8
<b>4</b>	<b>GRUNDLAGEN</b> 10
4.1	Neuronale Migrations- und Organisationsstörungen (NMOD) 10
4.1.1	NMOD: Pathogenese 10
4.1.2	NMOD: Epileptogenizität 11
4.1.3	NMOD: Stellenwert in der Epilepsiechirurgie 12
4.1.4	NMOD: Positronen Emission Tomographie 12
4.2	Epilepsien 14
4.2.1	Epilepsien: Behandlungswürdigkeit 14
4.2.2	Epilepsien: Prävalenz und Inzidenz 14
4.2.3	Epilepsien: Leidensdruck 15
4.2.4	Epilepsien: Klassifikation 16
4.2.5	Epilepsien: Medikamentöse Therapie 16
4.2.6	Epilepsien: Chirurgische Therapie 18
4.2.7	Epilepsien: Prächirurgische Diagnostik 19
<b>5</b>	<b>PATIENTEN</b> 20
5.1	Ein- und Ausschlußkriterien 20
5.2	Biographische Daten 20
5.3	Lokalisation der NMOD 20
5.4	Neurologische Ausfälle 21
5.5	Anfallssemiologie 21
5.6	Fokuslokalisierung im EEG 22
5.7	Operationen und Ergebnisse 23
<b>6</b>	<b>METHODEN</b> 24
6.1	PET-Datenerhebung und konventionelle Auswertung 24
6.1.1	PET in der Epilepsiediagnostik 24
6.1.2	Patientenlagerung und Untersuchungsbedingungen 24
6.1.3	Tracer 25
6.1.4	Serumaktivitätsbestimmung 26
6.1.5	Bilddatenerhebung 26
6.1.6	Bildrekonstruktion 27
6.1.7	Berechnung quantitativer Hirnstoffwechselbilder 28
6.1.8	Auswertung der PET-Scans 28
6.2	Kernspintomographien 28
6.3	Koregistrierung von PET- und MRT-Bilddaten 29
6.3.1	Prinzip 29
6.3.2	Freistellung der Gehirnoberfläche im MRT 29

6.3.3	Definition der Gehirnoberfläche im PET	33
6.3.4	PET/MRT-Koregistrierung	33
6.4	Korrektur des Partialvolumeneffektes	37
6.4.1	Prinzip	37
6.4.2	Manuelle Segmentierung der MRT	37
6.4.3	Homogenisierung	37
6.4.4	Partitionierung der MRT-Bilder	38
6.4.5	PET-Simulation	40
6.4.6	Fehlermatrix	40
6.4.7	Anwendung der Matrix als Korrekturmaske	41
6.5	Definition der ROI im MRT	42
6.6	Auswertung der Bilddaten	43
6.6.1	visuell	43
6.6.2	statistisch	43
<b>7</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>44</b>
7.1	Qualitative Beobachtungen	44
7.1.1	Die PET-Befunde der visuellen Auswertung	44
7.1.2	Die MRT-Befunde	44
7.1.3	Die Visualisierung der NMOD vor und nach PVC	45
7.2	Quantitative Beobachtungen	47
7.2.1	Der rCMRGlu in den ursprünglichen PET-Daten	48
7.2.2	Der rCMRGlu nach der PVC	49
7.2.3	Differenz der Stoffwechselwerte vor und nach der PVC	49
7.2.4	Das Verhältnis von grauer zu weißer Substanz in den NMOD	52
7.2.5	Läsionsgrößen	53
<b>8</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>54</b>
8.1	Diskussion der Methoden	55
8.1.1	PET: Datenerhebung, Berechnung quantitativer Hirnstoffwechselbilder und konventionelle Auswertung	55
8.1.2	Koregistrierung von PET und MRT	55
8.1.2.1	Freistellung des Gehirns: MRT	56
8.1.2.2	Freistellung des Gehirns: PET	57
8.1.2.3	Qualitätssicherung	57
8.1.3	Minderung des Partialvolumeneffektes	58
8.1.3.1	Partialvolumeneffekt	58
8.1.3.2	Prinzip der Partialvolumenkorrektur	59
8.1.3.3	Homogenisierung	60
8.1.3.4	Partitionierung der MRTs	60
8.1.3.5	Probabilistische Aktivitätsverteilung	63
8.1.3.6	PET-Simulation	63
8.1.3.7	Anwendung der Korrekturmaske	64
8.1.3.8	Erfolg und methodische Mängel der Datenbearbeitung	64
8.1.3.9	Redistribution	65

8.2	Diskussion der Ergebnisse	66
8.2.1	Quantitative Beobachtungen	66
8.2.1.1	Quantifizierung des rCMRGlu in den NMODs	66
8.2.1.2	Der rCMRGlu in den originalen PET-Bildern	66
8.2.1.3	Vergleich der Patientengruppe mit geringer und der mit deutlicher Minderung des rCMRGlu	67
8.2.1.4	Der rCMRGlu nach der Partialvolumenkorrektur	68
8.2.1.5	Läsionsgrößen	68
8.2.2	Qualitative Beobachtungen	69
8.2.2.1	Die PET-Befunde in der qualitativen Auswertung vor PVC	69
8.2.2.2	Die Visualisierung der NMOD nach Partialvolumenkorrektur	70
8.2.2.3	Erhalt der Stoffwechselcharakteristika	70
<b>9</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>71</b>
<b>10</b>	<b>ANHANG</b>	
10.1	Patientenmonographien	84
10.2	Abkürzungsverzeichnis	98
10.3	Lebenslauf	99

Epilepsien sind die zweithäufigste Krankheit des zentralen Nervensystems. Sie sind durch antikonvulsive Medikamente in der überwiegenden Mehrzahl der Patienten beherrschbar. Ungefähr 20% der betroffenen Patienten erfährt durch die Pharmakotherapie jedoch keine, bzw. keine zufriedenstellende oder keine anhaltende Anfallsreduktion.

Wenn dem Anfallsleiden keine generalisierte idiopathische und keine multifokale Epilepsie zugrunde liegt, sondern die Anfälle von einem umschriebenen Herd ihren Ausgang nehmen, kann ein epilepsiechirurgischer Eingriff mit dem Ziel einer Anfallsfreiheit bzw. erheblicher Anfallsreduktion in Betracht gezogen werden. Dabei gilt es, einerseits den gesamten epileptogenen Hirngewebsbezirk zu entfernen aber andererseits funktionell wichtiges, sogenanntes eloquentes Hirngewebe zu schonen. Je nach Lage des Fokus ist daher nicht jeder Patient mit einer unifokalen Epilepsie ein geeigneter Operationskandidat.

Wegen der häufig wegweisenden Anfallssemiologie, der guten Darstellbarkeit mesiotemporaler EEG-Anfallsmuster durch Sphenoidalelektroden und dem regelhaft möglichen Nachweis einer Hippocampussklerose in MRT-Bildern werden Patienten mit einer mesialen Temporallappenepilepsie bevorzugt operiert. Für diese Patientengruppe besteht die Möglichkeit einer standardisierten Temporallappenteilresektion mit überschaubaren Risiken und überproportional guten Chancen für einen Operationserfolg.

Dessen ungeachtet waren die ersten epilepsiechirurgischen Eingriffe Resektionen läsioneller Veränderungen, die durchaus nicht mesiotemporal sondern neokortikal lokalisiert waren. Auf Grund des erheblichen Leidensdruckes der Patienten, sowie verfeinerter Untersuchungs- und Operationsmöglichkeiten, insbesondere durch Verbesserungen in der Bildgebung und wachsender Operationserfahrung, wurden in den letzten Jahren zunehmend auch Patienten mit extramesiotemporalen Epilepsien der prächirurgischen Diagnostik zugeführt (Holthausen et al., 1997; Wolf et al., 1993, 1995; Prayson & Estes 1995).

Dennoch stellte jeder dieser Patienten bezüglich der Diagnostik und der Operationsplanung wegen der unterschiedlichen Lokalisation und Histologie der Läsionen eine besondere Herausforderung dar.

In dieser Studie wurden fokale Epilepsien aufgrund von Tumoren oder posttraumatischen Läsionen nicht betrachtet. Bei den Hirntumorpatienten bestimmt häufig die Tumorbiologie das medizinische Vorgehen und posttraumatische Läsionen mit oft diffusen Gewebsdefekten und Narben werden vergleichsweise selten erfolgreich operiert. Das Augenmerk galt vielmehr Patienten für deren Anfallsleiden neuronale Migrations- oder Organisationsstörung (NMOD) verantwortlich gemacht werden konnten.

Als nichtinvasive Untersuchungsverfahren haben sich insbesondere die Evaluation der Anfallssemiologie sowie des interiktalen und iktalen Elektroenzephalogramms (EEG) mittels Video-EEG-Intensiv-Monitorings, sowie die Magnet Resonanz Tomographie (MRT) und die Positronen Emissions Tomographie (PET) bewährt. Gerade auch auf Grund der Qualitätsverbesserungen bei den bildgebenden Verfahren und dem dadurch steigenden Vertrauen in diese Methoden, nimmt der Anteil der zur Operation vorgestellten Patienten mit NMOD deutlich zu (Holthausen et al., 1997; Wolf et al., 1993, 1995; Prayson & Estes 1995).

Dennoch sind für beide bildgebenden Methoden Schwierigkeiten bei der Darstellung bzw. der Abgrenzung von NMOD beschrieben worden (Chugani et al., 1990; Olson et al., 1990). Ein hypometaboler Herd, der bei der klassischen mesialen Temporallappenepilepsie regelhaft wegweisend ist, kommt bei den NMOD nicht immer deutlich zur Darstellung (Seitz et al., 1996, Chugani et al., 1990).

Da sich unter den NMOD auch kleinste Heterotopien mit teilweise ausschließlich zytoarchitektonischen Störungen befinden (Palmini et al., 1984; Mischel et al., 1995; Raymond & Fish et al., 1996), könnte der Partialvolumeneffekt, der vor allem bei der räumlich nur gering auflösenden PET von Bedeutung ist, hierfür eine entscheidende Rolle spielen. Ziel dieser Arbeit war es daher den Partialvolumeneffekt in den PET-Bildern zu korrigieren und somit die Darstellbarkeit der NMOD in PET-Bildern zu erhöhen.

Zur Objektivierung der Messungen des regionalen Glukosestoffwechsels (rCMRGlu) wurden die NMOD zudem in den MRT-Bildern definiert und anschließend durch Koregistrierung auf die PET-Bilder übertragen, so daß die Stoffwechselraten unabhängig von der Darstellbarkeit des Ausmaßes der Läsion in den PET-Bildern ausgelesen werden konnten.

Wir erhofften mit diesem Ansatz ein verbessertes Verständnis von den metabolischen Charakteristika der NMOD gewinnen und mit der Form und Ausdehnung in zugehörigen MRT-Bildern vergleichen zu können. Dabei sollte ein verfeinertes Rekonstruktionsverfahren implementiert werden, das kommenden Epilepsiepatienten präoperativ durch trennschärfere Darstellung ihrer Läsionen zu Nutzen kommen sollte. In dieser Arbeit werden zunächst die erforderlichen methodischen Arbeiten beschrieben und dann die Ergebnisse der Anwendung der Partialvolumenkorrektur (PVC) auf die PET-Bilder von 14 Patienten mit histologisch verifizierten NMOD dargestellt.

**4.1 Neuronale Migrations- und Organisationsstörungen (NMOD)****4.1.1 NMOD: Pathogenese**

In der fetalen Entwicklung des menschlichen Gehirns folgt dem Schluß des Neuralrohres und der Ausbildung der telencephalen Vesikel, circa in der 16. Schwangerschaftswoche, die topische Differenzierung und die Proliferation der germinalen Matrix, die Differenzierung der telencephalen Stammzellen sowie die Migration der entstehenden Nervenzellen in die Zielregionen (Barth, 1987; Rakic, 1988; Berry & Rogers, 1965). Während dieses Prozesses werden neu gebildete Neuronen von der Germinalzone zu Ihren Bestimmungsplätzen im Kortex oder den Basalganglien geführt. Die Zellwanderung erfolgt dabei in verschiedenen Schritten, die jeweils zur Bildung von Zwischenstadien führen, die durch das Reifestadium und/oder den vorherrschenden Zelltyp charakterisiert sind (Palmini et al., 1993). Gleichzeitig finden programmierter Zelltod, die Bildung und Wiederauflösung von Synapsen (Becker, 1991), die Neusprossung von Dendriten und die Remodellierung des Kortex statt (O'Rourke et al., 1992; Rorke, 1994).

Tragende Bedeutung bei der Steuerung dieser komplexen Vorgänge konnten bisher neben den Neuronen und der Glia (Sidman & Rakic, 1973; gefilmt 1987 von Edmondson & Hatten et al.; Gewebsschnitte von O'Rourke et al., 1992), dem Astroactin (Edmondson et al., 1988, Fishell & Hatten, 1991) und den gewebespezifischen Glycoproteinen (Edelman, 1984) nachgewiesen werden. Mit weiterführenden Untersuchungen ließen sich in den letzten Jahren eine wachsende Gruppe von Faktoren finden, die an diesen Vorgängen teilhaben: Laminin, Fibronectin, Prokollagen Typ IV, Polyamin Metabolismus, (Pegg & Cann, 1982).

Das Zusammenwirken der unterschiedlichen Faktoren zur Steuerung der Zellmigration kann durch genetische und erworbene Faktoren gestört werden. Beschrieben wurden Mikroenzephalie als Folge von ionisierender Strahlung in Hiroshima, vor allem bei Exposition zwischen der 7. und 16. Schwangerschaftswoche (Miller, 1956). Es wurden Mikroenzephalie sowie Dysplasie des Corpus callosum und Mikrodysplasien bei Alkoholexposition (insbesondere Methylazoxymethanol) des Foeten beschrieben (Jones & Smith, 1973). Als weiteres toxische Agens manifestierte sich klinisch Methylquecksilber in Japan (Matsumoto et al., 1965) und im Irak (Marsh et al., 1980) jeweils durch Lebensmittelvergiftungen, die in der frühen Gestation zu neuroglialen Heterotopien führten. Im Tierversuch wurden wiederholt Störungen der Migration durch zytostatische, alkalisierende und ionisierende Substanzen beschrieben (Germano et al., 1993, 1997; Germano & Sperber, 1995).

An genetischen Ursachen wurde die durch Veränderungen des Chromosom X vermittelte Lissenzephalie und subkortikale bandförmige Heterotopien (Ross et al., 1997; Dobyns et al. 1996a), sowie die durch Schädigung des Genoms an Chromosom 17 vermittelte Lissenzephalie beschrieben (Dobyns et al. 1996b, Hattori et al., 1994; Reiner et al., 1993; Dobyns et al., 1993; Ledbetter et al., 1992).

Die Störung dieser komplexen, durch genetische und erworbene Faktoren beeinflussbaren Vorgänge der neuronalen Reifung und Migration, oder über Teile davon, führt zur „neuronalen Migrations- und Organisationsstörung“ (Taylor et al., 1971).

Als Synonym gebraucht die Literatur den Begriff „ fokale kortikale Dysplasie“, einen Ausdruck der, wörtlich betrachtet, einen speziellen Ausgang dieses Geschehens

beschreibt: Eine umschriebene, auf den Kortex beschränkte Folge einer NMOD. Der Begriff „kortikale Dysplasie“ ist jedoch so gut eingeführt, daß Mischel et al., (1995) forderten, das Konzept der kortikalen Dysplasien um das gesamte Spektrum der neuronalen Migrationsstörungen zu erweitern und unter dem Begriff „Kortikale Dysplasie“ die ganze Vielfalt derjenigen pathologischen Veränderungen zu subsumieren, die eine Störungen des normalen Entwicklungsprozesses des Gehirns reflektieren.

Da ein Großteil der untersuchten Läsionen sich quantitativ jedoch überwiegend durch Veränderungen der weissen Substanz erkennbar machte und nicht nur durch die Veränderungen des Kortex, scheint es naheliegender die „kortikalen Dysplasien“ den „Neuronalen Migrations- und Organisationsstörungen“ unterzuordnen, als umgekehrt vorzugehen. Inhaltlich bleibt die vorgegebene Definition erhalten: ein Spektrum von strukturellen und funktionellen Störungen der Entwicklung des Gehirns, das mit einer Vielfalt morphologischer Merkmale und multiplen vermuteten ätiologischen Faktoren, einschließlich genetischer und erworbener einhergehen kann.

#### **4.1.2 NMOD: Epileptogenizität**

Zusammen mit fokalen neurologischen Defiziten und psychomentaler Retardierung gehört die Epilepsie zu den häufigsten klinischen Manifestationen der NMOD.

Verschiedene Modellversuche wurden durchgeführt, um die Epileptogenizität neuronaler Migrationsstörungen zu untersuchen. So wurde zum Beispiel nachgewiesen, daß die Gabe von 4-Aminopyridin in dysplastischem Gewebe zu epileptiformen Entladungen führte, wohingegen epileptiforme Potentiale in nicht-dysplastischem Gewebe nicht auftraten (Mattia et al., 1995). Mit einem anderen konvulsiven Medikament, dem GABA-Antagonisten Bicucullin, konnten diese Erfahrungen nicht reproduziert werden: Dysplastisches Gewebe verhielt sich ähnlich wie nicht-dysplastisches Gewebe bei der Zugabe von Bicucullin oder beim Weglassen von Magnesium aus der Nährlösung, indem in beiden Gewebearten interiktale, epileptiforme Potentiale auftraten (Lücke et al., 1997; Speckmann et al., 1995). Im Vergleich der verwendeten Substanzen 4-Aminopyridin und Bicucullin ist die Besonderheit von 4-Aminopyridin, daß es GABAerge Potentiale nicht reduziert, sondern durch Verstärkung der Transmitterfreisetzung ihr Auftreten erhöht (Avoli et al., 1994, 1996; Perreault & Avoli, 1992). Die durch 4-Aminopyridin angeregte Verstärkung inhibitorischer sowohl als auch excitatorischer Potentiale resultierte in lang anhaltenden epilepsietypischen Entladungen (bis zu 100 Sek.), wie sie bei epileptischen Anfällen auftreten (Mattia et al., 1995). Die Folgerung aus den Modellvergleichen von 4-Aminopyridin und Bicucullin könnte sein, daß sich dysplastisches und nicht-dysplastisches epileptogenes Gewebe in ihrer interiktalen Aktivität nicht unterscheiden, sondern daß die Besonderheit darin besteht, unter welchen Bedingungen iktale Aktivität entsteht. In diesem Zusammenhang spielt möglicherweise ein kritischer Anstieg inhibitorischer Potentiale eine gewichtige Rolle (Lücke et al., 1997a, 1997b).

Obwohl die zugrundeliegenden Mechanismen noch Gegenstand experimenteller Forschungen sind, so steht es aufgrund klinischer Daten doch außer Frage, daß Neuronale Migrations- und Organisationsstörungen häufig mit fokalen Epilepsien einhergehen (Raymond et al., 1995 [100 Patienten]; Mischel et al. 1995 [77 Patienten]; Aicardi, 1994; Kuzniecky et al., 1993a-c; Janota & Polkey, 1992; Palmiini et al., 1991a-

e, 1995, 1996a-b). Der Beginn des epileptischen Leidens bei Patienten mit NMODs liegt meist vor dem 6. Lebensjahr (Duchowny et al., 1994). Ein Beispiel für eine Epilepsia partialis continua bei Patienten mit fokaler NMOD dokumentierte Kuzniecky & Powers, (1993a). Im Rahmen dieser Epilepsien kann sich ein lebensbedrohender Status epilepticus entwickeln (Desbiens et al., 1993). An den Histologien epilepsiechirurgischer Resektate, welche bei unter therapieresistenten Epilepsien leidenden Kindern gewonnen wurden, zeigte sich, daß neuronale Migrations- und Organisationsstörungen die vermutlich häufigste Ursache für das schwere Leiden dieser Patientengruppe sind (Vinters et al., 1992, 1993; Farrell et al., 1992).

#### **4.1.3 NMOD: Stellenwert in der Epilepsiechirurgie**

Daß den neuronalen Migrations- und Organisationsstörungen eine zunehmende Bedeutung im Bereich der Epilepsiechirurgie zukommt, ist vor allem zwei Umständen zu verdanken: zum einen der wachsenden Kenntnis von diesen Läsionen und zum anderen der steigenden Anzahl von Patienten mit diagnostizierten extratemporalen Epilepsien. Insbesondere mehrt sich die Zahl kindlicher Patienten, die der prächirurgischen Evaluation und gegebenenfalls chirurgischen Resektion eines epileptogenen neokortikalen Herdes zugeführt werden.

Die Diagnose der NMOD bzw. Dysplasie kam weder in den klinischen Verdachtsdiagnosen, noch in den Histologien der im Epilepsiezentrum Bethel durchgeführten Resektionen 1990, und 1991 vor. Bis zum Ende des Jahres 1995 wuchs der Anteil der Patienten mit Dysplasien (histologisch gesichert durch Nachweis von Ballonzellen) unter den 116 bis dahin operierten Kindern aber auf 29 (25 %) an; wenn man die Fälle von Hemimegalenzephalie und diffuser Polymikrogyrie einer Hemisphäre mit in Betracht zieht, beträgt der Anteil der NMOD sogar auf 40 % (Holthausen et al., 1997). Neben den klassischen Hippocampusklerosen und den verschiedenen Tumorarten sind die Dysplasien somit zu einer der häufigsten histologischen Diagnosen in den Resektaten epilepsiechirurgischer Eingriffe geworden (Wolf et al., 1993, 1995; Prayson & Estes, 1995).

Daß die Anzahl der behandelten NMODs so stark anstieg wird dadurch begünstigt, daß sich neuronale Migrations- und Organisationsstörungen häufig extratemporal finden (Hirabayashi et al., 1993), daß der Anteil Kinder und Jugendlicher unter den Patienten zunahm und die therapeutische Sicherheit im Umgang mit extratemporalen Epilepsien, nicht zuletzt durch verstärkten Einsatz von subduralen Plattenelektroden zur Lokalisation des epileptogenen Areals, anstieg.

#### **4.1.4 NMOD: Positronen- Emissions-Tomographie**

Als zweite Säule der prächirurgischen Diagnostik etablierte sich neben dem Video-EEG-intensiv-Monitoring in den 80er und vor allem den 90er Jahren die Bildgebung (Engel et al., 1990; Theodore et al., 1992). In dem Maße, in dem die Erkenntnis wuchs, daß neuronale Migrations- und Organisationsstörungen eine häufige Ursache für fokale, therapieresistente Epilepsien sind, stieg der Bedarf an visueller Darstellung dieser Läsionen in der Positronen-Emission-Tomographie (PET) und der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT).

Arbeiten zu NMODs in PET-Studien sind bisher rar (Richardson et al., 1996, 1997; Chugani et al., 1990; Olson et al., 1990). Veröffentlichungen zur Morphologie

zerebraler Dysplasien in der MRT gibt es dagegen vergleichsweise viele (Bastos et al., 1999, Guerrini et al., 1997, 1996a-c, 1992a-b; Kuzniecky et al., 1988, 1996, 1994, 1993c, 1991; Barkovich et al., 1996a-b, 1995a-b, 1994, 1992a-b, 1991, 1990, 1989, 1987). Im Rahmen eines Kooperationsprogrammes der Universität Düsseldorf mit dem Epilepsiezentrum Bethel wurden bislang mehr als 400 Patienten, die an fokalen, therapieresistenten Epilepsien litten, mittels PET untersucht. Unser Ziel war es - aus diesem Pool schöpfend - Erkenntnisse über die Darstellung histologisch gesicherter Foci bei neuronalen Migrations- und Organisationsstörungen zu gewinnen.

Aus den früheren Veröffentlichungen und eigenen Befunden war bekannt, daß es in PET-Bildern Schwierigkeiten bei der Abgrenzung von NMOD vom gesunden Hirnparenchym gab. Als Ursache hierfür wurde zum einen der Partial-Volumen-Effekt (PVE) diskutiert, der aufgrund der geringen räumlichen Auflösung der verwendeten Scanner, verhindert, daß sehr kleine Regionen abnormer Aktivität von ihrer Umgebung unterschieden werden können.

Daneben fehlte aber für die PET bisher der Nachweis stabiler Stoffwechselcharakteristika der neuronalen Migrations- und Organisationsstörungen im interiktalen Intervall, wobei zur Abgrenzung zum iktalen Geschehen zu beachten ist, daß der rCMRGlu bis zu 48 Stunden postiktal regional erhöht bleiben kann (Leiderman et al., 1994). Die Erfahrungen, die zur Erwartung eines hypometabolen Areal im Bereich eines epileptogenen Fokus führen, wurden vor allem bei Patienten mit klassischen Hippocampussklerosen gesammelt (Engel et al., 1990, Theodore et al., 1994, 1992). Bei extratemporal gelegenen Läsionen sind die Ergebnisse weniger gefestigt. Die große Heterogenität der NMOD hinsichtlich ihrer Morphologie und Lokalisation in den verschiedenen Hirnregionen gestalten eine Analyse sowie einen Gruppenvergleich, wie er für die klassische mesiale Temporallappensklerose möglich war, ungleich schwieriger.

Während die histologischen Charakteristika der Hippocampussklerosen untereinander vergleichbar sind kann bei den Entwicklungsstörungen ohne einheitliche Zellarchitektur der Metabolismus nicht unbedingt folgerichtig als reduziert vorhergesehen werden. Auch bei tumorösen Fehlbildungen bestimmen unter anderem die mitotischen Vorgänge die regionale Stoffwechselaktivität und - wie auch bei den neuronalen Migrations- und Organisationsstörungen - entscheidet die lokale epileptische Aktivität mit, ob sich das dysplastische Areal hyper-, iso- oder hypometabol darstellt (Witte et al., 1994). Für den Fall häufiger interiktaler epilepsietypischer Entladungen bei mikroskopischen kortikalen Dysplasien konnten hypermetabole Auffälligkeiten dokumentiert werden (Chugani et al., 1990).

Im Gegensatz dazu konnten, ohne Unterscheidung der zugrunde liegenden Ursachen oder Läsionen, mittels interiktal gewonnener PET-Scans bei Patienten mit fokalen Epilepsien, die durch visuelle Auren oder tonischen Anfälle gekennzeichnet waren, korrespondierende neokortikal gelegene Foci mit Minderungen des rCMRGlu nachgewiesen werden (Swartz et al., 1989; Arnold et al., 1995; Seitz et al., 1996; Schlaug et al., 1997; Wunderlich et al., 1999).

Beim Nachweis der neuronalen Migrations- und Organisationsstörungen in der Positronen-Emissions-Tomographie des rCMRGlu beeinflussen somit die Größe der Läsion, das Vorliegen bzw. das Ausmaß zytoarchitektonischer Abnormalitäten und das Ausmaß der angehenden epileptischen Aktivität in komplexer Weise das lokale Stoffwechsellniveau (Seitz et al., 1997).

Methodisches Ziel dieser Arbeit war es daher ein Verfahren zur Reduktion des Partialvolumeneffektes zu implementieren, um die Visualisierung der epileptogenen Läsionen im Stoffwechselbild zu verbessern und den rCMRGlu in den neuronalen Migrations- und Organisationsstörungen verzerrungsfrei zu bestimmen.

## **4.2 Epilepsien**

### **4.2.1 Epilepsien: Behandlungswürdigkeit**

Wie lange auch die diagnostische und therapeutische Auseinandersetzung der Menschen mit den Epilepsien schon währt, notwendig und lohnenswert bleibt sie bis heute. Jahrtausende alte Schädel mit den Spuren verheilte Trepanationen (Exponat des Britischen Museums, London) und der Kodex Hamurabi, der unter anderem die Rechtsunwirksamkeit des Kaufvertrages von Sklaven mit epileptischen Leiden regelte, geben frühe Zeugnisse von der Beschäftigung mit diesem Leiden. Aus der Renaissance überliefert sind die Darstellungen Besessener und der Austreibung böser Geister. Wie vielen dieser Bildnisse iktale Ereignisse zugrunde lagen bleibt Spekulation. Trotz des frühen abergläubischen Krankheitsverständnisses beschreibt Jean Fernel schon am Ende des 15ten Jahrhunderts verschiedene Anfallstypen (Temkin, 1945), wobei er bereits komplexe Anfälle als besondere Entität benannte. Hughlings Jackson entwickelte ein Konzept struktureller und funktioneller Zusammenhänge bei der Anfallsmanifestation und erarbeitete daraus ein Schema fokaler Epilepsien (Jackson, 1931). Der wachsenden Kenntnis folgten Therapiekonzepte. Aus dem ausgehenden 19ten Jahrhundert existieren Dokumentationen erfolgreicher Operationen von posttraumatischen Epilepsien und von Tumorsektionen, mit nachfolgendem Sistieren von Anfällen. Mit der Bromidtherapie gelang ein erster großer Schritt in der medikamentösen Behandlung der Epilepsien. Von der sich anschließenden Weiterentwicklung der Pharmakotherapie profitierten und profitieren viele Patienten. Eine Heilung im engeren Sinne wird durch die Arzneimittelgabe jedoch nicht erreicht. Die Patienten bleiben auf die Medikamenteneinnahme angewiesen, die Anfallsbereitschaft besteht fort und wird nur für die Dauer der Medikamentenwirksamkeit und bei ausreichenden Medikamentenserumspiegeln unterdrückt. So kommt es, daß auch nach langer Zeit menschlichen Bestrebens diese Krankheit beherrschen zu lernen Victor Adams zur Einleitung des Kapitels über Epilepsien in seinem Buch 'Principles of Neurology' resümiert: „In contemporary society the frequency and importance of epilepsy can hardly be overstated“.

### **4.2.2 Epilepsien: Prävalenz und Inzidenz**

Die Krankheit ist aktuell: die Inzidenz der Epilepsien variiert je nach Region, Einschlußkriterien und Autor zwischen 20 und 70/100 000, und liegt durchschnittlich bei 50/100 000 für die industrialisierten Nationen. In der Auswertung der in Rochester, Minnesota, zwischen 1935 und 1984 gewonnenen Daten wird die Inzidenz mit 44/100 000 bestimmt (Hauser et al., 1993). Die Prävalenz wird für Europa und Nordamerika mit circa 650/100 000 Einwohner berechnet. Die Prävalenz steigt um ein Mehrfaches in der dritten Welt. So deuten Erhebungen in Bangladesh, Jamaica und Pakistan auf eine Lebenszeitprävalenz von bis zu 15.5 pro 1000 Einwohner hin (Durkin et al., 1992), in Kashmir, Indien, auf 3.18 / 1000 (Koul et al., 1988). Die Gründe liegen unter

anderem in einer schlechteren perinatalen Versorgung, in der mangelhaften Ernährung und dem erhöhten Infektionsrisiko. Aber auch für die unterprivilegierten Schichten Nordamerikas zeigt sich ein erhöhtes Risiko (Locke et al., 1989). Ungeachtet dieser zusätzlichen Betonung sozial benachteiligter Schichten und den geringen Verschiebungen, die sich daraus ergeben, daß Männer häufiger betroffen sind als Frauen (Annegers et al., 1995) und daß Kinder von Epilepsiepatienten ein erhöhtes Erkrankungsrisiko haben, insbesondere wenn die Mutter das betroffene Elternteil ist (Ottmann et al., 1985, 1988), sind die Epilepsien in Europa und Nordamerika die zweithäufigste Krankheit des zentralen Nervensystems. Häufiger finden sich nur noch apoplektische Infarkte.

### 4.2.3 Epilepsien: Leidensdruck

Die Krankheit betraf unter vielen auch Große der Weltgeschichte. Häufig erwähnte Patienten sind Alexander von Mazedonien, Julius Cäsar und Angehörige der russischen Zarenfamilie. Es gibt für jeden Lebensbereich Beispiele Epilepsiekranker, die außergewöhnliches erreichten: Julius Cäsar (Staatsmann, 100-44 v. Chr.), Paganini (Musiker, 1782-1840), Helmholtz (Naturforscher, 1821-1894), Nobel (Chemiker, 1833-1896), van Gogh (Maler, 1853-1890).

Hippocrates schätzte die Epilepsie gar als „morbus sacer“ ein. So sehr man den Ausdruck auch verfremden mag, dieser Einschätzung zu folgen fällt schwer. Den wenigsten Patienten ist die Inspiration und die Erlebnisstärke im positiven Sinne vergönnt, die einen Fyodor Dostojewskij im auralen Erleben seiner Epilepsie Gefallen und Schaffenskraft finden ließ. Und Alexander der Große erreichte seine strategischen und politischen Ziele wohl eher trotz, als wegen seiner Epilepsie. Ein großer sekundärer Krankheitsgewinn durch die Epilepsien bleibt die Ausnahme. Das Erleben und der Alltag der meisten Epilepsiepatienten ist geprägt durch die Angst vor Verletzung und Sturz im Anfall, Stigmatisierung im Privatleben und im Beruf und eine deutlich eingeschränkte Freizügigkeit bei der Lebensführung im Vergleich zu Gesunden. Viele Arbeitsplätze im Schichtdienst, mit Kraftfahrzeugen und an anspruchsvollen Maschinen bleiben verschlossen, einige Patienten erleiden bei fortschreitender Krankheit Gedächtniseinbußen und Konzentrationschwäche oder sehen sich in anderen kognitiven Funktionen beeinträchtigt. Die sozialen Implikationen sind weitgreifend. Die gesetzlichen und gerichtlichen Auseinandersetzungen mit dem Anfallsleiden endeten nicht mit dem Kodex Hamurabi. Der Gesetzgeber versucht die Patienten und die Öffentlichkeit vor möglichen Gefahren durch ichtale Ereignisse in gefährlichen Situationen zu schützen. Mit am häufigsten wird von den Patienten wohl das Fahrverbot beklagt. Bei der augenblicklich gültigen Gesetzeslage dürfen Epilepsiekranke Fahrzeuge der Klassen 1, 3, 4 und 5 nur dann lenken, wenn sie mit oder ohne Medikamente zwei Jahre oder nach einem epilepsiechirurgischen Eingriff ein Jahr anfallsfrei geblieben sind und keine Hinweise auf eine bestehende erhöhte Anfallsbereitschaft vorliegen. Dies muß vom behandelnden Arzt gegenüber dem Kraftfahrzeugverkehrsamt bestätigt werden. In unserer mobilen Gesellschaft ist dies ein schwerer Wettbewerbsnachteil bei hoher Arbeitslosenquote. Das Bild, das sich in der Öffentlichkeit von der Krankheit gebildet hat, erschwert den Patienten das Leben zusätzlich.

Für die Betroffenen artikuliert die Selbsthilfegruppe Epilepsie, Wuppertal: „Epilepsiekranke leiden nicht nur an ihrer Krankheit, sondern wesentlich stärker unter

den Vorurteilen ihrer Mitmenschen. Früher war es der Aberglaube an eine dämonische Besessenheit, welcher die Kranken verfemte oder gesellschaftlich ins Abseits rückte, heute sind es Vorurteile; z.B. die Epilepsie sei eine Geisteskrankheit, die zur Demenz und zum Abbau der Persönlichkeit führe, oder die Epilepsie sei eine Erbkrankheit, oder die Epilepsien seien im Grunde unheilbar.“

Eine schwere Epilepsie läßt keinen Bereich des Lebens unberührt, so intime Bereiche wie Partnerwahl und Kinderwunsch eingeschlossen. Aus der Häufigkeit der Erkrankung und dem Leid der Betroffenen leitet sich der Wunsch nach einer erfolgreichen Behandlung ab.

#### 4.2.4 Epilepsien: Klassifikationen

Unterschiedliche Klassifikationsansätze sind erprobt worden, sie alle haben Vorteile und Unzulänglichkeiten, gleich ob ihnen die Anfallssemiologie, der vermutete Anfallsursprung oder die EEG-Veränderungen zugrunde liegen. Im Epilepsiezentrum Bethel werden die Klassifikation der Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy (1981, 1989) und die Klassifikation nach Lüders et al., jedoch ohne verbindliche Umsetzung der umstrittenen Neufassung von 1998, parallel benutzt. Es ist leider zu erwarten, daß die International classification of impairments, activities and participation: a manual of dimensions and functioning. Geneva: World Health Organisation, in der aktuellen Fassung der ICD 10 und die Verpflichtung Diagnosen in Arztbriefen nach ihr zu verschlüsseln den Sprachgebrauch und in der Folge das Denken nicht unbeeinflusst lassen wird. Sie läßt in der deutschen Ausgabe zum Beispiel die Einordnungen als „Krampfanfälle mit Bewußtseinsverlust“ zu.

Sowohl für die medikamentöse als auch für die chirurgische Behandlung ist die Unterscheidung in primär generalisierte Epilepsien und fokale Epilepsien, deren Anfälle auf die Ursprungsregion beschränkt bleiben oder aber nur in der Folge, also sekundär generalisieren, wichtig. Bei den fokalen Epilepsien sind wiederum unifokale von multifokalen Anfallsursprüngen abzugrenzen. Für ein chirurgisches Vorgehen wird grundsätzlich ein unifokales pharmakoresistentes Anfallsleiden vorausgesetzt. Die palliative Operation eines hochaktiven epileptischen Herdes bei multifokalem Leiden bleibt Noteingriffen vorbehalten.

#### 4.2.5 Epilepsien: Medikamentöse Therapie

(Therapieerfolg, -versager und Toxizität)

Mittel der Wahl zur Behandlung der Epilepsien ist die Pharmakotherapie. Die Liste der zur Verfügung stehenden Präparate ist lang. Wenn man akzeptieren möchte, daß **Phenobarbital** und **Primidon** zumindest für den Erwachsenenbereich nicht mehr zu den Medikamenten der ersten Wahl gezählt werden können, dann verbleiben als Standardmedikamente **Valproat** (primär generalisierte Anfälle), **Ethosuximid** (Absenzen, myoklonische und myoklonisch-astatische Anfälle), **Carbamazepin** (fokale und sekundär generalisierte Anfälle) und **Sultiam** (benigne Partialepilepsien). Neuere Medikamente, die sich im klinischen Einsatz gerade bewähren müssen sind **Lamotrigin** (partielle, sowie primär und sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle), **Gabapentin** (Zusatztherapie bei pharmakoresistenten Erwachsenen mit einfachen und komplexen partiellen Anfällen, auch bei sekundärer Generalisierung), **Vigabatrin** (zugelassen zur Kombinationsbehandlung von partiellen Anfällen,

Lennox-Gastaut- und West-Syndrom), **Felbamat** (als letzte Möglichkeit bei Kindern ab dem 4. Lebensjahr mit Lennox-Gastaut-Syndrom) und **Topiramate** (fokale Anfälle, Zulassung für generalisierte Epilepsien vom Hersteller angestrebt).

Medikamente, die sich seit längerer Zeit auf dem Markt befinden und immer wieder ihren Einsatz finden sind unter anderem **Phenytoin** (fokale und sekundär generalisierende Anfälle, mit dem Nachteil einer deutlich nicht-linearen Kinetik), **Brom** erfährt eine Renaissance (insbesondere frühkindliche Grand-Mal Epilepsien, cave: generalisiert tonische und myoklonische Anfälle können verschlimmert werden) und **Methosuximid** (im späteren Einsatz bei Lennox-Gastaut-Syndrom und fokale Epilepsien). Die **Oxazolidine** (gegen Absencen) sind kaum mehr gebräuchlich. Für das Spezialgebiet der Propulsiv-Petits-Maux, für Krisen und den Schutz bei Medikamentenumstellungen seien noch **Nitrazepam**, **Clonazepam** und **Clobazam** erwähnt.

Der Einsatz von Medikamenten zur Behandlung symptomatischer Epilepsien führt in circa 80 % zu einer guten Anfallskontrolle. Die heute favorisierte Monotherapie erreicht bei ca. 65 % aller Patienten dieses Ziel. Durch Zweierkombination kann noch einmal ca. 10 % der Betroffenen geholfen werden. Von Mehrfachkombinationen profitieren nochmals ca. 5 % der Patienten. 20% der Patienten sprechen auf die Behandlung mit Medikamenten nicht, nur für begrenzte Zeit oder nur unter intolerablen Nebenwirkungen an. Auch wenn die medikamentöse Therapie zunächst anschlägt, verliert sich bei einigen Patienten die Wirkung wieder. So kann beispielsweise die Wirkung der Benzodiazepine bei gleichbleibender Tagedosis schon während der ersten sechs Therapiemonate stark abnehmen.

Nebenwirkungen durch Antiepileptika sind häufig. So verursachen zum Beispiel die **Benzodiazepine** Müdigkeit und Ataxie, sie aggravieren bestehendes Glaukom und Myasthenia gravis; intravenöse Injektionen bedingen Atemdepression. **Carbamazepin** verhält sich ähnlich den trizyklischen Antidepressiva und verursacht neben anderen ZNS-Symptomen Müdigkeit, Sehstörungen (insbesondere Diplopien), Benommenheit und Ataxie, zudem kann es aber auch zu Leukopenien und allergischen Hautreaktionen kommen. **Phenobarbital** kann Verlangsamung, Müdigkeit, Ataxie, und seltener Exantheme und Osteopathien bewirken. Von **Primidon** werden neben geringeren Allgemeinsymptomen Rauschzustände mit psychotischen Symptomen, cerebelläre Ataxien, gastrointestinale Beschwerden, Verhaltensänderungen (Unruhe, Aggressivität, ...), Konzentrationsschwäche und kognitive Beeinträchtigungen beobachtet. Sowohl für **Phenobarbital** als auch für **Primidon** wurden kognitive Störungen und Lerndefizite schon bei relativ niedrigen Dosierungen über längere Zeit beobachtet (Farwell 1990); Einzeluntersuchungen ergaben, daß mehr Patienten vom Absetzen der Medikation profitierten, als sich durch das Absetzen verschlechterten. Bei der Behandlung mit **Phenytoin** werden vor allem Gingivahyperplasien, Hypertrichose, Exantheme, Osteopathie, Hirsutismus, Keratose, und Ataxien mit Nystagmus und Tremor beobachtet. **Valproinsäure** kann die Thrombozytenzahl und deren Adhäsivität und damit die Blutgerinnung beeinflussen.

Sofern die Nebenwirkungen zu sehr in den Vordergrund treten und dabei wichtige Lebensfunktionen oder aber die soziale Integrationsfähigkeit oder die persönliche Lebensgestaltung wesentlich in Mitleidenschaft gezogen werden, muß die Therapie mit dem jeweiligen Medikament von ärztlicher Seite beendet werden. Zudem ist bei dergestalt beeinträchtigenden Nebenwirkungen auch nicht mehr mit einer Compliance

des Patienten zu rechnen. Nebenwirkungen sind häufige Ursachen für das Absetzen oder eine selbständige Reduzierung des Medikaments und ggf. auch für einen Arztwechsel, durch den Patienten.

Zusammenfassend läßt sich festhalten, daß mindestens ein Fünftel aller Patienten mit Epilepsien, aus den oben dargestellten Gründen, mit den heute bekannten Medikamenten nicht, oder nicht befriedigend therapiert werden kann.

#### **4.2.6 Epilepsien: Chirurgische Therapie**

Neben der medikamentösen Therapie hat sich in den letzten Jahrzehnten die Epilepsiechirurgie etabliert. Mit der steigenden Präzision der prächirurgischen Diagnostik und der parallel hierzu stattfindenden Verfeinerung der Operationstechniken hat sich in den letzten Jahren die Abwägung zwischen Nutzen und Risiko, insbesondere für den Bereich der Neuropädiatrie, sehr zugunsten des Operationserfolges verschoben. Unter den Grundsätzen moderner Epilepsiechirurgie, das heißt epileptogenes Gewebe möglichst vollständig zu reseziieren, gesundes Hirngewebe weitestgehend zu erhalten und die Resektion funktionell bedeutsamen Gewebes zu vermeiden, könnten heute bis zu 75% der Patienten mit pharmakoresistentem Anfallsleiden von einer operativen Therapie profitieren.

Voraussetzungen für eine aussichtsreiche Operation sind das Vorliegen einer lokalisierbaren fokalen Epilepsie, die den Patienten erheblich beeinträchtigt. In der Regel bietet sich ein Eingriff nur an, wenn das Anfallsleiden seinen Ursprung von einem singulären Fokus nimmt, dessen Resektion keine bedeutsamen funktionellen Störungen hervorruft. Unter besonderen Umständen werden aber auch bilaterale Eingriffe, Mehr-Lappen-Resektionen und Hemispherektomien vorgenommen. Ein besonders favorables Operationsergebnis ist bei unilateralen Foci des Temporallappens zu erkennen.

Grundsätzlich wird die Pharmakoresistenz als Voraussetzung für die Operation gefordert und durch die Erprobung von drei Antiepileptika bevorzugt in Monotherapie bis zur Nebenwirkungsgrenze erprobt.

Als Kontraindikationen gelten regelhaft schwerer Diabetes mellitus und andere Stoffwechselerkrankungen, HIV-Infektion, Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung und Slow-Virus Infektionen, sowie schwere Allgemeinerkrankungen, die einen elektiven Eingriff verbieten.

Diagnostik und Operation bergen Risiken und belasten den Patienten. Daher ist ein Patient mit geringem Leidensdruck oder unzureichender Einsichtsfähigkeit nur dann als geeigneter Operationskandidat anzusehen, wenn er genügend Rückhalt durch sein Umfeld erhält, um durch die diagnostische Phase, die Operation und die Rehabilitation geleitet zu werden. Mitentscheidend ist die gemeinsame Unterstützung der Patienten durch ihre Partner bzw. Familien, das betreuende und behandelnde medizinische Personal und einen möglichen Arbeitgeber. Es gehört zur Therapie den Patienten auf die postoperativen Umstände vorzubereiten und ihn postoperativ, nötigenfalls auch mittel- und langfristig, zu betreuen.

#### 4.2.7 Epilepsien: Prächirurgische Diagnostik

Zur präoperativen Evaluation Epilepsiekranker wurde 1991 im Epilepsiezentrum Bethel, Leitung Prof. Dr. Peter Wolf, unter der Schirmherrschaft von Prof. Dr. Hans Lüders, Cleveland Clinic, Ohio, ein epilepsiechirurgisches Programm gestartet. Dabei profitierte man von den an der Cleveland Clinic erprobten Praktiken und Techniken. Alle Patienten wurden während der Phase I, die mit einer ausführlichen Anamneseerhebung und einer klinischen Untersuchung begann, synchron EEG abgeleitet und zur Evaluation und Dokumentation der Anfallssemiologie mit Video überwacht. Sie erhielten im Umfeld dieser Untersuchungen eine hochauflösende MRT, eine neuropsychologische sowie eine psychiatrische Untersuchung. Die Pharmakoresistenz wurde, soweit nicht schon im Vorfeld erfolgt, für die Medikamente der ersten Wahl gesichert. Die nicht-invasive Diagnostik durch Anamneseerhebung, EEG-Video-intensiv-Monitoring, Magnetresonanztomographie und Neuropsychologische Testung wurde bei Bedarf durch PET und / oder SPECT-Untersuchungen erweitert. In dieser Phase erfolgt auch eine Perimetrie und bei Erwachsenen eine psychiatrische Evaluation. Vor der Operation kann mit dem WADA-Test die Kompetenz beider Hemisphären für Sprach- und Gedächtnisfunktionen geprüft werden, ein Verfahren das insbesondere bei linkstemporalen Foci besondere Bedeutung bei der Einschätzung operativer Risiken erlangt.

Wenn nach diesem Programm noch Unklarheit über die Lokalisation des epileptogenen Fokus, die Einseitigkeit oder die Klassifikation des Leidens bestand, wurde der Patient nochmals zur Phase II einbestellt, während der je nach Bedarf stereotaktisch implantierte Tiefenelektroden (nicht mehr seit 1994), Peg- („Pflöck“-elektroden (nur in Einzelfällen angewandt), Foramen-ovale-Elektroden oder Plattenelektroden (zur Zeit bevorzugte invasive Methodik) zur weiteren Diagnostik mittels invasivem Video-EEG-intensiv-Monitoring herangezogen wurden. Entscheidungen über die Operabilität, die Ausweitung oder den Abbruch der Diagnostik wurden vom interdisziplinären Team der Abteilung für epilepsiechirurgische Diagnostik der Klinik Mara I, Bethel, Bielefeld im Rahmen von Fallkonferenzen getroffen.

Die Resektionen des Temporallappens als Standardeingriff wurde in der neurochirurgischen Abteilung, unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Oppel, der Klinik Gilead, Bethel, durchgeführt. Erster Operateur war fast ausnahmslos Dr. H. Pannek, zur Zeit der Operationen Oberarzt der Klinik Gilead, seit 1999 leitender Arzt in der Klinik Mara I. Die Resektate wurden vor Ort im neuropathologischen „Waldlabor“, Leitung Herr Prof. R. Lahl, makroskopisch und histologisch aufgearbeitet. Postoperativ wurden die Patienten in festen Zeitabständen im Epilepsiezentrum Bethel nachuntersucht (alle Patienten nach 6 Monaten und zwei Jahren, Kinder werden im Rahmen einer Studie über mehrere Jahre nachverfolgt).

Das postoperative Standardprogramm umfaßt Anamnese, klinisch-neurologische, neuropsychologische und psychiatrische Untersuchung sowie EEG, MRT (solange kein Tumorverdacht besteht regelhaft nur bei der Untersuchung sechs Monate nach Operation) und rehabilitative Abklärung. Bei Bedarf steht die Klinik mit ihren ärztlichen, pflegerischen und sozialbetreuenden Diensten den Patienten auch außerhalb dieser Routine jederzeit offen.

### 5.1 Ein- und Ausschlußkriterien

Untersucht wurden die Krankengeschichten, die Histologien, sowie die MRT- und PET-Daten von jenen 55 Patienten, die am 31.08.1996 im prächirurgischen Programm des Epilepsiezentrums Bethel, Bielefeld unter der Verdachtsdiagnose einer fokalen Dysplasie geführt wurden.

Die Patienten wurden für das weitere Verfahren aufgenommen, wenn:

1. sie vor dem 01. Februar 1996 operiert waren,
2. eine fokale NMOD histologisch gesichert war und
3. MRT- und PET-Daten in 3D elektronisch gespeichert vorlagen.

Patienten wurden ausgeschlossen, wenn:

1. eine duale oder multiple Pathologie bestand (insbesondere niedergradige Tumoren oder Hippocampussklerosen neben den NMOD),
2. eine tuberöse Hirnsklerose bestand oder
3. die Läsionen in den MRT-Bildern nicht abgegrenzt werden konnten.

### 5.2 Biographische Daten

Von diesen 55 Patienten wurden nach den Ein- und Ausschlußkriterien 14 Patienten in die Studie aufgenommen. 8 Patienten waren weiblichen, 6 männlichen Geschlechts. Alle Patienten waren in Behandlung wegen einer fokalen medikamentenresistenten Epilepsie. Keiner der Patienten hatte initial Fieberkrämpfe. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt des ersten Anfalles lag bei 3,6 Jahren (SD = 3,8 Jahre, Spanne: 0,4 - 13 Jahre). Die durchschnittliche Krankheitsdauer bis zur (ggf. bis zur wiederholten) Operation betrug im Mittel 14,8 Jahre (SD = 8,4 Jahre; Spanne: 4 - 33 Jahre). Die Patienten waren am Tag ihrer Operation zwischen 5 und 40 Jahre alt (Mittelwert: 18,3 Jahre; SD = 10,4). Diese Daten sind für jeden einzelnen Patienten in Tabelle 1 aufgeführt.

**Tabelle 1: Altersgegebenheiten (in Jahren)**

Patient	ac	bg	bn	bo	ey	gl	gr	ho	kp	ku	ol	ro	sc	ul
Alter/Onset	3	3	0,8	4	0,7	0,4	13	2	12	2	2	4	0,4	3
Dauer bis Op	8	37	12	6	19	9	17	20	28	6	22	11	4	12
Alter bei Op	11	40	12	10	19	9	30	22	40	8	24	15	5	15

### 5.3 Lokalisation der NMOD:

Prä- und postoperativ wurden für jeden Patienten Kernspintomographien mit der FLASH-3D-Sequenz und mit axialer Turbo-T2-Gewichtung mittels eines 1.5 Tesla Siemens Magnetom Scanners gefertigt. Regelmäßig wurden zudem koronare FLAIR und koronare Turbo-Inversion-Recovery Sequenzen erstellt.

In diesen Aufnahmen fanden sich die NMOD bei 8 Patienten rechts- und bei 6 Patienten linkshemisphärisch. Als Fokus wurde bei 9 Patienten eine frontale, bei 3 Patienten eine temporale und bei 2 Patienten eine multilobuläre Läsion diagnostiziert. Diese Daten der Patienten sind in Tabelle 2a zusammengefaßt.

**Tabelle 2a: Lokalisation der NMOD**

Patient	ac	bg	bn	bo	ey	gl	gr	ho	kp	ku	ol	ro	sc	ul
Seite	R	L	L	R	R	R	R	L	R	R	L	L	L	R
Region	F	F	FPT	F	F	F	F	F	T	T	F	F	FZP	T

R = rechts; L = links; F = frontal; T = temporal; FPT = frontoparietotemporal; FZP = frontozentroparietal

### 5.4 Neurologische Ausfälle

11 der Patienten hatten präoperativ klinisch manifeste neurologische Defizite. Bei 7 Patienten (50%) ergab die neurologische Untersuchung somatische Auffälligkeiten. Bei vier Patienten bestanden kontraläsionell Paresen unterschiedlichen Schweregrades, in einem Falle war diese progredient. Weitere beobachtete Auffälligkeiten waren nicht lateralisiert und betrafen vorwiegend die Feinmotorik, die Koordination und das Gleichgewicht bilateral. Bei einem der untersuchten Patienten konnten sie auf Medikamentenwirkungen zurückgeführt werden und fanden sich postoperativ nicht mehr. 6 der Patienten (43%) waren lern- oder geistig behindert, weitere 3 (21%) hatten Teilleistungsstörungen. Bei 4 Patienten (28.6%) waren in der Vorgeschichte Persönlichkeitsstörungen diagnostiziert worden. Zum Zeitpunkt der Untersuchung bedurften sie keiner neuroleptischen Medikation. Diese Daten der Patienten sind in Tabelle 2b zusammengefaßt.

**Tabelle 2b: Neurologische Auffälligkeiten**

Patient	ac	bg	bn	bo	ey	gl	gr	ho	kp	ku	ol	ro	sc	ul
somatisch			H		x	H		H	x		temp		H	
neuropsych.	(x)	x	x		x	x	x			(x)		(x)	x	
psychatrisch		x			x	x				x				

H = Hemisymptomatik; temp = temporär, vermutlich durch Medikamentenintoxikation

### 5.5 Anfallssemiologie

Auren waren bei 5 der Patienten unspezifisch, und 4 Patienten gaben keine Vorgefühle an (bei einem Kleinkind, das keine verwertbaren Angaben machen konnte, war jedoch unmittelbar präiktal eine Verhaltensänderung im Sinne einer ängstlichen Unruhe bemerkbar). 3 der Patienten gaben abdominelle, 2 weitere Patienten somatosensible Auren an.

Die Semiologie der zumeist komplexfokal eingeleiteten Anfälle war sehr variabel. Sie begann regelhaft mit einer tonischen Phase bei 8 Patienten, mit einer psychomotorischen Phase bei 2 und mit einer hypermotorischen Phase bei wiederum 2 Patienten. Bei 2 Anfallskranken war die Ausprägung der iktalen Ereignisse auffällig divers. Bei einem dieser Patienten waren, bei insgesamt leichter Betonung klonischer Elemente im frühen Verlauf, die dokumentierten iktalen Ereignisse als nicht klassifizierbar eingeschätzt worden. Bei 3 der Patienten wurden Absencen dokumentiert. Weiterhin hatten 3 der Patienten präoperativ sekundär generalisiert klonische bzw. tonisch-klonische Anfälle erlitten, einer davon einen einzigen, bei abgesetzter antiepileptischer Medikation während des EEG-Video-intensiv-Monitorings. Diese Daten sind in Tabelle 2c zusammengefaßt.

**Tabelle 2c: Anfallssemiologie:**

Patient	ac	bg	bn	bo	ey	gl	gr	ho	kp	ku	ol	ro	sc	ul
<b>Aura</b>	ss		ss	abd	abd		uns		uns		abd	uns	uns	uns
<b>Semiologie</b>	ton	ton	?	hyp	ton	ton	ton	ton	psm	div	hyp	ton	ton	psm
<b>Absencen</b>			x			x	x							
<b>Generalisationen</b>					x			x				(x)		

ss =somatosensibel; abd = abdominell; uns = unspezifisch; ton = tonisch; hyp = hypermotor; psm = psychomotorisch; div = diverse; ? = nicht klassifizierbar

**5.6 Fokuslokalisation im EEG**

Während der Monitoring Phase I wurde ein Elektroenzephalogramm mit Oberflächenelektroden und in den Fällen gemutmaßter Temporallappenepilepsien mit zusätzlichen Sphenoidalelektroden abgeleitet. Dabei teilten sich vier Ableiteplätze 256 Kanäle, so daß im Schnitt für jeden Patienten 64 Kanäle (nötigenfalls aber auch mehr) zur Verfügung standen. Die Elektroden wurden dabei nach dem 10 – 20 System (Jasper et al., 1958) auf dem gesamten Kopf plaziert und zudem über den betroffenen Hirnregionen (und ggf. über dem homologen Areal der kontralateralen Hemisphäre) nach dem 10–10 System verdichtet. Bei 2 der 14 hier vorgestellten Patienten konnte so ein isolierter epileptogener Herd hinreichend isoliert werden. Entsprechend unterzogen sich 12 Patienten in der Phase II einer invasiven Ableitung mit intrakraniellen Elektroden (regelmäßig subduralen Plattenelektroden, einmal mit epidurale PEG- und Foramen-ovale-Elektroden). Die ictal und interiktal abgeleiteten epilepsietypischen Potentiale (ETPs) der invasiven und nicht-invasiven Elektroenzephalogramme fanden sich bei 5 Patienten ausschließlich im Bereich der strukturellen Läsion. Bei mehr als der Hälfte (56%) der Patienten mit frontalen Läsionen (n = 9) fanden sich ETPs auch temporal. Bei 5 Patienten fanden sich generalisierte oder multiregionale bzw. multifokale ETPs in den interiktalen Ableitungen. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 3 aufgeführt.

**Tabelle 3: Herd-Lokalisation im EEG**

Patienten	ac	bg	bk	bo	ey	gl	gr	ho	ki	ku	ol	ro	sc	ul	
Hemi. (h)	R	L	L	R	R	R	R	L	R	R	L	L	L	R	
NMOD	f	f	ftp	f	f	f	f	f	t	t	f	f	fzp	T	
<b>nichtinvasives EEG</b>	Verlangsamung	i, fz			i, fz	i, fzt	k, L, fz; R, fz	i, fzt	i, z	i, t	i, t; i, gen	i, gen i, f; i, ft		k, fzp	i, t
	SW	fz	L, f; R, t	w	f	fz; ft	R, t; R, f; L, t	f; gen	L, f; z; L, t; p; R, fz	t	t	f	fz; f	L, fzp 99%; R, fzp	t
	AM	fz	n-l	f; p	f	n-l; h; fz	f; zt	fz	n-l	t	t	f; fz; n-l	fz	fzp	t
<b>invasives EEG</b>	Verlangsamung	i, fz	k, f	k, h; k, f; i, gen	i, f		k, t; i, f	i, f				k, f	i, f	k, h	
	SW	fz	f; fz	w; t; f	f	f	f	f	fz	t		w	f	z; zp	
	AM	fz	n-l	t; tp; f	keine Anfälle	f	keine Anfälle	f	fz	t		f	f	h	

Soweit nicht anders angegeben sind die Auffälligkeiten ipsilateral zur NMOD. Abkürzungen: S. 23.

Abkürzungen: AM = Anfallsmuster; h = hemispherisch; i = intermittierend; f = frontal; gen = generalisiert; k = kontinuierlich; L = links; n-l = nicht lateralisiert; p = parietal; R = rechts; SW = sharp waves (interiktale epilepsietypische Potentiale); t = temporal; w = weit gestreut; z = zentral.

### 5.7 Operationen und Ergebnisse

Anfallsfreiheit unter ausreichender Medikation wurde bei 5 Patienten (38%) erreicht. Bei 2 weiteren Patienten wurde die Anfallssituation durch den Eingriff lohnenswert gebessert (Engel et al., 1987): eine Patientin wurde bis auf nächtliche Ereignisse anfallsfrei, eine weitere war zunächst circa zwei Jahre anfallsfrei und hat dann wieder Anfälle erlitten, jedoch deutlich seltener und weniger beeinträchtigend. Bei 6 Patienten (43%) hat sich die Anfallssituation nicht zufriedenstellend gebessert. Bei einem Patienten liegt die Reoperation so kurz zurück (Dez 98), daß sich eine Klassifikation verbietet. Bei 2 Patienten wurde operativ eine Teilläsion belassen, um funktionell bedeutsames Hirngewebe zu schonen.

Eine Patientin wurde zweimal, 2 Patienten wurden dreimal reseziert. Einer davon erst vor wenigen Wochen, so daß sich eine Klassifikation verbietet. Bei 4 Patienten wird ein Zweiteingriff diskutiert. Eine weitere Patientin könnte von einer Eingriffswiederholung profitieren, es sprechen aber psychosoziale Erwägungen gegen einen zusätzlichen, belastenden Eingriff ohne garantierte postoperative Anfallsfreiheit. Einzelheiten siehe Tabelle 4.

**Tabelle 4: Operationen und Ergebnisse**

Patient	ac	bg	bn	bo	ey	gl	gr	ho	kp	ku	ol	ro	sc	ul
<b>Outcome</b>	1D	0	2D	1A	1A	3A	4	4B	4A	4	4A	1A	4	1A
<b>Anzahl Op</b>	1	3	1	1	1	1	1	1	2	1	3	1	1	1
<b>Re-Op</b>			?				?	(?)		?	?		?	

Einstufung nach Engels 1987; Op = Operationen; 0 = noch nicht möglich; ? = ist möglich/in Diskussion

Für die operierten Läsionen läßt sich festhalten, daß es sich um umschriebene Veränderungen handelte und kein Anhalt für einen generellen Kontrollverlust über den Migrationsprozess gegeben war. Keiner der untersuchten Patienten litt zum Beispiel an einer Lissenzephalie (klassischen -, „Cobblestone“ -, oder Mikrolissenzephalie), an einem ausgedehnten Doppelkortex-Syndrom oder an einer Hemimegalenzephalie. Die untersuchten Läsionen ließen sich am ehesten als Polymikrogyrien, häufig mit Ballonzellen, und subkortikale Heterotopien klassifizieren. Der histologische Nachweis wurde erbracht durch die Dokumentation von Desorganisation der kortikalen Schichtung, abnormen Megaloneuronen, grenznahen glioneuronalen Heterotopien und zytoskelettalen Auffälligkeiten.

Die für den Anhang erstellten Biographien geben detaillierte Auskunft über die Daten der einzelnen Patienten.

## 6.1 PET-Datenerhebung und konventionelle Auswertung

### 6.1.1 PET in der Epilepsiediagnostik

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit  $^{18}\text{F}$ -Fluor-2-D-Deoxy-Glukose (FDG) wurde im Rahmen der prächirurgischen Diagnostik pharmakoresistenter, fokaler Epilepsien zur schnittbildlichen Darstellung des regionalen cerebralen Glukosestoffwechsels (rCMRGlu) des Gehirns durchgeführt. Durch die eingesetzte Quantifizierungsmethode wurden Daten des regionalen Glukoseverbrauchs des Gehirns gewonnen (Phelps et al., 1979 ; Reivich et al., 1985). Glukose ist der Hauptnährstoff des Gehirns, der von den Neuronen und Gliazellen des Gehirns in Anwesenheit von Sauerstoff verstoffwechselt wird (Blomquist et al., 1994). Bei intravaskulärem Vorkommen von FDG wird diese wie Glucose in die Zellen aufgenommen und kann Aufschluß geben über den Energiebedarf, und dadurch indirekt wiederum über den Energieumsatz, des jeweils betrachteten Hirnareals.

Als diagnostisches Kriterium für einen epileptischen Fokus gilt im interiktalen Intervall beim Menschen vor allem ein umschriebener Hypometabolismus, dessen hohe Übereinstimmung mit den durch Tiefenelektroden diagnostizierten epileptogenen Foci zunächst für mesio-temporale Herde (Kuhl 1980, Engel 1982 und 1991; Theodore 1983; Latack 1986; Henry 1990; Sackellares 1990; Swartz 1992; Theodore 1992; Arnold 1996), als dann auch für neokortikale und extratemporale Foci gezeigt wurde (Swartz 1989 und 1992; Chugani, 1987 und 1990; Engel 1990; Henry 1991 und 1992; Frank 1992) Die PET hat daher einen festen Platz in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik eingenommen. Jüngere Arbeiten haben unser Verständnis von der Präsentation epileptogener Foci in der PET erweitert. Das Augenmerk liegt bei der Diagnostik mesiotemporaler epileptogener Foci auch auf der Interpretation des gesamten Stoffwechsellusters und nicht mehr allein auf der Abgrenzung einer regional umschriebenen, singulären Stoffwechsellinderung. Früher eher als verwirrend empfundene Hypometabolismen, die entfernt vom gemutmaßten epileptogenen Fokus liegen, wurden am Beispiel der temporomesialen Epilepsien als zugehörig zu dieser Krankheit belegt und scheinen der Anfallsausbreitung entlang funktionell bedeutsamer Leitungsbahnen zu folgen (Arnold et al., 1996).

### 6.1.2 Patientenlagerung und Untersuchungsbedingungen

Die Patienten wurden im PET-Labor der Uni-Klinik Düsseldorf mit einer SCANDITRONIX PC4096/7WB PET-Kamera untersucht. Die Kamera ist vom äußeren Aspekt einem CT vergleichbar. Intern verfügt sie jedoch neben der Möglichkeit eine rotierende Strahlenquelle einzusetzen über mehrere geschlossene Detektorenringe, die um das Meßfeld liegen. Die verwendete Kamera war mit vier solcher Detektorenringe ausgestattet. Die Kamera konnte bei dieser Ausstattung gleichzeitig die Daten für sieben Schichtbilder von je 6,5 mm Dicke sammeln, also einen Zylinder von ca. 4,6 cm Höhe erfassen. Das genügt naturgemäß nicht, um ein menschliches Gehirn in seiner gesamten Höhengausdehnung von ca. 10 cm zu erfassen. Um größere Areale zu messen, mußte die Lage der Patienten im Detektorring durch Verschiebung der elektrisch gesteuerten Scannerliege verändert werden. Die Patienten wurden zunächst in Rückenlage auf dieser gepolsterten Liege der PET-Kamera plaziert. Kopf und Hals wurden mit Polstern unterstützt. Mit strichförmigem Laserlicht

wurde die Lage des Kopfes in drei Achsen justiert, so daß die Orbito-Meatal-Linie der Patienten rechtwinklig zu der Ebene der Meßbringe der PET-Kamera zu liegen kam. Dadurch wurde die Ausrichtung der Schichtbilder vereinheitlicht und die Vergleiche der Hemisphären miteinander, der Patienten untereinander und der Kranken mit gesunden Kontrollpersonen, vereinfacht. Damit das Gehirn von den basalen Temporallappen-Regionen an erfaßt werden konnte, wurden die Messung bei den erwachsenen Patienten in einer Position von ca. 16 - 20 mm oberhalb der Kanthomeatal-Linie begonnen. Maßgebend für die jeweilige Einstellung war die individuelle dorso-ventrale Ausdehnung des Craniums. Die korrekte Positionierung des Patienten wurde durch einen Transmissions-Scan (siehe unten) überprüft. Die Untersuchung wurde im interiktalen Intervall durchgeführt. Während der Meßzeit standen die Patienten unter ärztlicher Beobachtung. Die Möglichkeit zu einer entspannten Ruhelage war für die Patienten gewährleistet. Die Patienten waren angehalten während der Messungen Bewegungen, insbesondere des Kopfes, zu unterlassen, die Augen geöffnet zu halten und nicht zu sprechen. Die Ohren der Patienten blieben unverschlossen, Licht und Geräusch im Meßraum wurden minimiert, es wurde grundsätzlich nicht gesprochen.

Bereits bis zu 60 Minuten vor dem Start der Untersuchung wurden mittels zweier Verweilkanülen intravenöse Zugänge geschaffen. Der erste Zugang im Handrücken diente der Analyse der FDG-Input-Funktion durch wiederholte Blutentnahmen und der Bestimmung der  $F^{18}$ -Aktivität im Serum durch den Meßzeitraum hindurch. Um venös arterialisiertes Blut ( $O_2$ -Sättigung > 90 %) gewinnen zu können, wurde diese Hand ab circa Minute 45 vor Meßbeginn, mittels eines Wärmekissens, auf  $\sim 40^\circ C$  erwärmt. Am anderen Arm wurde, wenn es der venösen Status erlaubte in der Ellenbeuge, andernfalls am Unterarm oder am Handrücken, ein zweiter Zugang plaziert. Er diente ausschließlich der Applikation der FDG.

### 6.1.3 Tracer

Alle Untersuchungen wurden mittels intravenöser Applikation von  $^{18}F$ -2-Fluor-2-Deoxy-Glukose (FDG) im Bolus durchgeführt. Es wurden bei Erwachsenen ca. 200 MBq injiziert. Die FDG wurde an den Morgen der Meßtage im Cyclotron des Institutes für Nuklearchemie auf dem Gelände des Forschungszentrums Jülich hergestellt (Hamacher et al. 1986) und mit einem Gefahrguttransport ins PET-Labor der Universität Düsseldorf verbracht.  $^{18}F$  hat eine Halbwertszeit von circa 110 Minuten. FDG wird wie reine Glucose in die Nervenzelle aufgenommen und verhält sich in der Blutbahn und beim Übergang ins Interstitium wie diese. In der Nervenzelle wird die FDG nur noch durch die Hexokinase phosphoryliert. In ihrer phosphorylierten Form verbleibt die FDG zunächst in der Nervenzelle, da sie im Gegensatz zur phosphorylierten Form der Glucose (dem Glucose-6-biphosphat) nicht durch die Phosphoglucose-Isomerase weiter verstoffwechselt wird. Sie akkumuliert in Bereichen mit hoher Glucoseanforderung, respektive hohem Energiebedarf, respektive hohem Hirnstoffwechsel, besonders stark. Allergische Reaktionen, wie sie bei der Anwendung von Kontrastmitteln beobachtet wurden, sind für die FDG-Lösung nicht beschrieben worden. Die Ausscheidung der FDG erfolgt in signifikanten Mengen renal.

#### 6.1.4 Serumaktivitätsbestimmung

Eine intravenöse Verweilkanüle, meist in den Handrücken des nicht zur Nuklidapplikation genutzten Armes gelegt, diente der Probenentnahme zur Bestimmung der Serumaktivität des Nuklids  $^{18}\text{F}$  durch die Untersuchungszeit hindurch. Um invasive arterielle Punktionen zu vermeiden, wurde der zur Blutentnahme genutzte Unterarm, einschließlich der Hand, vor der Messung mit einem Heizkissen bis auf etwa  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$  gewärmt. Durch die Überwärmung konnte über eine Dilatation der arteriovenösen Shunts die Arterialisierung des untersuchten Blutes gewährleistet und das aktuelle arterielle FDG-Angebot an die Hirnzellen, die sogenannte arterielle "FDG-input-function", hinreichend genau ermittelt werden (Phelps et al., 1979). Die ausreichende Arterialisierung des venösen Blutes wurde durch Blutgasanalysen, mit der Forderung nach einer Sauerstoffsättigung größer 90%, schon bei Untersuchungsbeginn dokumentiert. Das angewandte Schema zur Berechnung des Verlaufs der Serumaktivität umfaßte 23 Blutentnahmen. Von diesen dienten die ersten sieben zur Erfassung des arteriösen Bolus, der meist innerhalb der ersten sieben Sekunden nach Injektion nachgewiesen werden konnte. Danach verlängerten sich die Zeitintervalle zwischen den einzelnen Entnahmen auf bis zu 10 Minuten. Die Serumaktivität wurde anschließend mit einem Scintillator (Berthold Multilogger) bestimmt. Zudem wurde der Blutglukosespiegel in Minute 6 und 60 nach Tracerinjektion gemessen.

#### 6.1.5 Bilddatenerhebung

Zur Berechnung eines PET-Bildes, so wie es der Betrachter am Ende wahrnimmt, sind insgesamt drei Messungen mit dem PET-Scanner notwendig, nämlich ein Blank-Scan, ein Transmissions-Scan und ein Emissions-Scan.

##### Blank-Scan

Als erste Messung an jedem Untersuchungstag wurde mit einer rotierenden  $^{68}\text{Ge}$  (Germanium)-Stabquelle eine Leermessung, das heißt eine kurze Voruntersuchung ohne Patient, Kopfhaltung und ohne jegliche sonstige Obstruktion des Meßfeldes der PET-Kamera durchgeführt, um Informationen über die Detektorencharakteristik und die Basiswerte im leeren Meßraum zu gewinnen. Die Meßdauer eines Blankscans betrug bei einem Field of View von 27 cm und zwei zu messenden Positionen, eine Quelle mit circa 5 Millicurie (mCi) zugrunde legend, 10 Minuten.

##### Transmissions Scan

Durch eine weitere Messung mit der rotierenden  $^{68}\text{Ge}$  (Germanium)-Pin-Source (5 mCi) über zehn Minuten wurden die Strahlungsabschwächung beschrieben, die in der späteren Emissionsmessung durch die Kopfhaltung, Weichteile und das Hirngewebe, insbesondere aber durch den Schädel mit seinen regional unterschiedlichen Knochendicken auftraten. Entsprechend waren die Patienten für diesen Untersuchungsabschnitt bereits so im PET-Scanner positioniert, wie es die eigentliche Untersuchung erforderte. Die Aufnahmetechnik ist einem CT vergleichbar und diente nicht nur der Berechnung der Strahlungsabsorption durch Hirngewebe, Schädel etc., sondern dokumentierte darüber hinaus auch die korrekte Positionierung des Patienten in der Kamera, ehe die eigentliche Erhebung funktioneller Daten begonnen wurde.

Da der zur Verfügung stehende vier-reihige Detektorenring gleichzeitig nur einen Zylinder von ca. 4,6 cm Höhe erfassen konnte, wurde nach fünf Minuten Meßzeit der Patient um 4,6 cm verschoben, um auch die durch die erste Position nicht abgebildeten Hirnabschnitte zu erfassen.

### **Emissions Scan**

Gleichzeitig mit der Injektion eines Bolus von ca. 200  $^{18}\text{F}$ -Fluor-2-D-Deoxy-Glukose (FDG) wurden zwei Stoppuhren gestartet. Regelmäßig wurden statische Untersuchungen durchgeführt. Für die statischen Messungen wurde 25 Minuten nach Injektion der FDG die Datenaufnahme über die PET-Kamera begonnen. Wie bei der Transmission, mußte die Messung in zwei Positionen erfolgen. Das Protokoll erlaubte 20 Minuten Meßzeit in jeder der beiden Positionen um ein Zeitmittel bei Beginn der Minute 45 nach Injektion und erlaubte dadurch die Durchführung der Messung in einer steady-state-Bedingung der FDG-Kinetik (Seitz et al. 1994, Huang et al. 1980).

Der Vollständigkeit halber sei angeführt, daß mit dieser Kamera auch dynamische Messungen durchgeführt werden konnten. Sie begannen unmittelbar mit der Injektion des Tracers. Kurze Zeitframes dokumentierten die Anflutung der FDG und die Aufnahme durch das Hirnparenchym (ab Injektion und bis zur Minute 25). Der weitere Verlauf der Messungen (Minuten 25 - 65) entsprach dem der statischen Messung. Indikationsstellung für die dynamische Messung waren meist Tumorverdacht oder Nachweis bzw. Ausschluß einer Blut-Hirn-Schrankenstörung. Die dynamischen Abschnitte der Messung konnte bei den vorhandenen vier Detektorenringen nur einmal die Meßbreite von 4,6 cm mit sieben Transversalschnitten abdecken. Daher mußte vor Meßbeginn, z. B. anhand klinischer Erkenntnisse, der Lokalisation einer eventuellen EEG-Veränderung oder eines MRT-Befundes, geklärt werden, welche Hirnregion dynamisch untersucht werden sollte.

#### **6.1.6 Bildrekonstruktion**

Einfluß auf die zu befundenden Hirnstoffwechselbilder nahmen jeweils der Blank-Scan (Leermessung, ohne Patient), der Transmissions-Scan (Messung der Abschwächung durch den Patienten und die Kopfhaltung (vor Applikation der  $^{18}\text{F}$ -Fluorodeoxyglucose), die Emissionsdaten, die FDG-Input-Funktion und die Blutzuckerwerte. Zur Bildrekonstruktion wurden nur die Informationen aus dem Zentralteil (27 cm Durchmesser) des maximalen Meßfeldes (55 cm) der Scanditronix Kamera verwendet. Die Bilder wurden mit einer Matrixgröße von 128 mal 128 Pixeln rekonstruiert. Die Anwendung eines Hanning Filters von 5 mm (full width at half maximum, FWHM) ermöglichte eine räumliche Bildauflösung transaxial von 7.1 mm (Rota Kops et al. 1990). Rekonstruiert wurden 14 Transversalschnitte, die das Gehirn vom unteren Temporalrand mit Kleinhirnan Schnitten bis hochdorsal darstellten.

### 6.1.7 Berechnung quantitativer Hirnstoffwechselbilder

Die Berechnung der regionalen zerebralen Glukose-Stoffwechselrate erfolgte unter Beachtung von vier kinetischen Konstanten  $k_1$  bis  $k_4$  (Phelps et al., 1979), und der sogenannten „lumped constant“ von 0.52 nach Reivich et al. (1985). Letztere trägt der unterschiedlich schnellen Verstoffwechslung von Glucose und FDG Rechnung. Die Konstanten  $k_1$  bis  $k_4$  beschreiben (für den Untersuchungszeitraum) die Verteilungskinetik der FDG und ihrer Metaboliten zwischen Serum, Interstitium und Zytoplasma unter Berücksichtigung von enzymabhängigem Membrantransport, Diffusion, Retention und Abbau.

### 6.1.8 Auswertung der PET-Scans

Die Stoffwechselbilder wurden regional analysiert. Neben einer visuellen Analyse durch drei PET-erfahrene Untersucher (regelmäßig dem Leiter der PET-Gruppe Prof. Dr. R. J. Seitz, dem Leiter der Epilepsieambulanz Prof. Dr. O. W. Witte und einem Assistenten des PET-Labors der Neurologischen Klinik der Uni Düsseldorf), die zunächst keine Kenntnis der klinischen Symptomatik hatten, wurden die individuellen regionalen Stoffwechselwerte bei den Patienten in 20 anatomisch orientierten "regions of interest" (ROIs) quantitativ bestimmt. Diese rCMRGlu-Werte wurden anschließend mit denen der homologen Areale der kontralateralen Hemisphären verglichen. Dieses Vorgehen entsprach dem von Henry et al. (1990) beschriebenen Analyse-Verfahren mit anatomisch orientierten Templates. Auf diese Weise konnten für die verschiedenen Hirnregionen Unterschiede des Glukosestoffwechsels im Seitenvergleich nachgewiesen bzw. ausgeschlossen werden. Wenn es die Auswertung sinnvoll erscheinen ließ oder gar notwendig machte, wurde die Anzahl der ROIs erhöht. Für den möglichen Fall, daß der Verdacht auf eine bilaterale Stoffwechslminderung auftreten würde, wurden die PET-Scans von zwölf gesunder Probanden mit Hilfe des „Computerized Brain Atlas“ (Greitz et al., 1991) standardisiert und koregistriert. Die regionalen Stoffwechselwerte dieses Gruppenbildes standen als Referenz für einen möglichen Vergleich zur Verfügung.

## 6.2 Kernspintomographien

Die MRT-Bilder wurden mittels einer 1.5-Tesla Siemens Magnetom Kamera im Institut für Diagnostische Radiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf aufgenommen. Die angewandten Bildsequenzen stellten axiale und koronare T1-gewichtete (TR 2,000 ms, TE 20 ms) und T2-gewichtete (TR 2,000 ms, TE 80 ms) Bilddatensätze, mit einer Schichtdicke von 10 mm, für die visuelle Befundung zur Verfügung. Als wesentliche Sequenz für die Partialvolumenkorrektur wurden jedoch MRT-Daten verwandt, die mit der 3D-FLASH Sequenz (Frahm et al., 1986) aufgezeichnet wurden. Der Kopf wurde auf eine Matrix von 128 x 256 x 256 Voxeln abgebildet. Die Größe der Voxel variierte je nach Kopfgröße des Patienten zwischen  $1 \times 1 \times 1.3 \text{ mm}^3$  und  $1 \times 1 \times 1.67 \text{ mm}^3$ .

Zudem wurden MRT-Bilder der Patienten mittels eines 1.5 Tesla Magnetom-Symphony Scanners in der Praxis Dr. Lumiani und Partner in Bielefeld erstellt. Regelmäßig wurden folgende Sequenzen gefertigt:

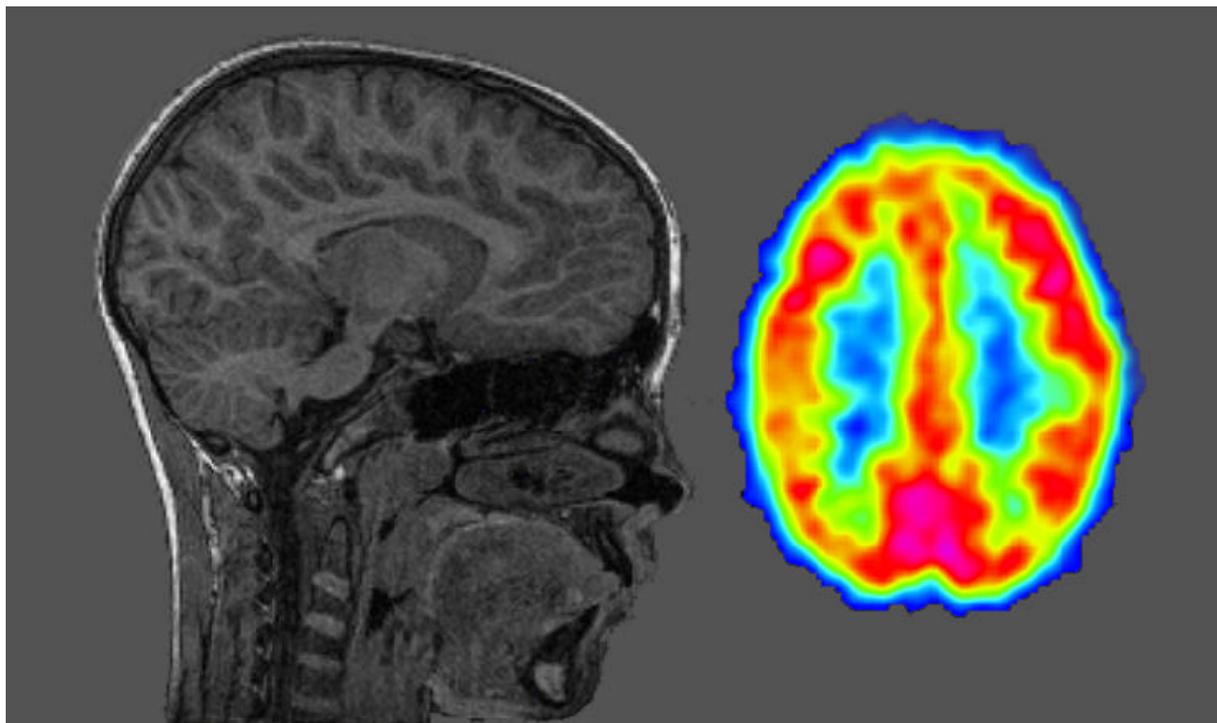
Axiale und koronare Turbo-T2-Gewichtung,  
axiale, koronare und sagittale Protonen Gewichtung,  
koronare FLAIR sowie koronare Turbo-Inversion-Recovery.

## 6.3 Koregistrierung von PET- und MRT-Bilddaten

### 6.3.1 Prinzip

Grundlage für diese Arbeit war die exakte Koregistrierung der MRT- und der korrespondierenden, d.h. vom gleichen Patienten gewonnenen PET-Bilddaten. Sie war notwendig für die genaue intermodale Koregistrierung, sowohl mit der aus dem MRT errechneten Korrekturmatrix, als auch mit der in der MRT definierten Lokalisation der NMOD. Basis für das in dieser Arbeit angewandte Koregistrierungsverfahren war die Definition einer gemeinsamen Oberfläche von Basis- und Koregistrierungsvolumen. Da die MRT, im Gegensatz zur PET, die Meningen, das Kranium und die umgebenden Weichteile ebenso deutlich wie das Gehirn selbst abbildete (Abb. 1), mußten zunächst die Gehirnvolumina in den Magnetresonanztomographien freigestellt werden, um analoge Oberflächen in PET- und MRT-Bildern zu erhalten. Die eigentliche Überlagerung erfolgte durch computergestützte, iterative Minimierung des Abstandes zwischen den zwei Oberflächen. Als Software kam hierbei ANALYZE® (CNS, Rochester), die diese Funktionen umfaßte, zum Einsatz.

**Abbildung 1: MRT und PET ohne gemeinsame Hirnoberflächendarstellung**

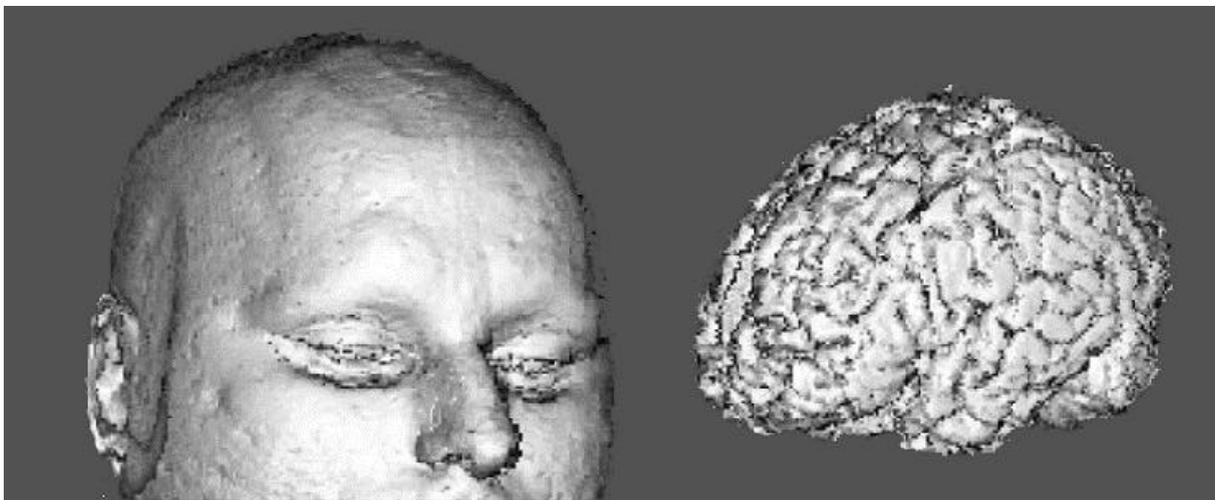


### 6.3.2 Freistellung der Gehirnoberfläche im MRT

Für die Segmentierung wurde ein semiautomatisches Verfahren eingesetzt, das in wesentlichen Punkten auf Vorarbeiten (Bosmans et al., 1990, Höhne et al., 1992) beruht. Erster Schritt war eine interaktive Schwellwertoperation, die den Trennwert bestimmte, der das Hirnvolumen im jeweiligen MRT am besten vom Rauschen des Hintergrundes trennte (regelmäßig ein Bereich, der die Grauwerte von ca. 55 - 255 beinhaltet). Das Ergebnis dieser Schwellwertlegung wurde als binäre Maske,

1=Gehirn, 0=Hintergrund, für spätere Arbeitsschritte gespeichert. Dann folgte eine Sequenz von schrittweise wiederholten Erosionen, das heißt Abtragung von Pixeln an den Oberflächen (rechtwinklig:  $x=3$ ;  $y=3$ ;  $z=1$  Pixel). Nach jedem Arbeitsschritt erfolgte eine Visualisierung um den Fortgang der Operationen zu überprüfen. Durch die Erosionen, die schmale Verbindungen zwischen Gehirn und Umgebung trennen halfen, verminderte sich auch das Gehirnvolumen. Dem wurde Rechnung getragen, indem proportional zur Anzahl der durchgeführten Erosionen Erweiterungen angewendet wurden. Diese waren an die Bedingung gebunden, daß nur solche Pixel an der Gehirnoberfläche wieder angefügt wurden, die in dem oben beschriebenen binären Hirnvolumen ungleich null waren. Auf diese Art ließ sich das Gehirnvolumen wieder auf seinen tatsächlichen Umfang erweitern (Abb. 2).

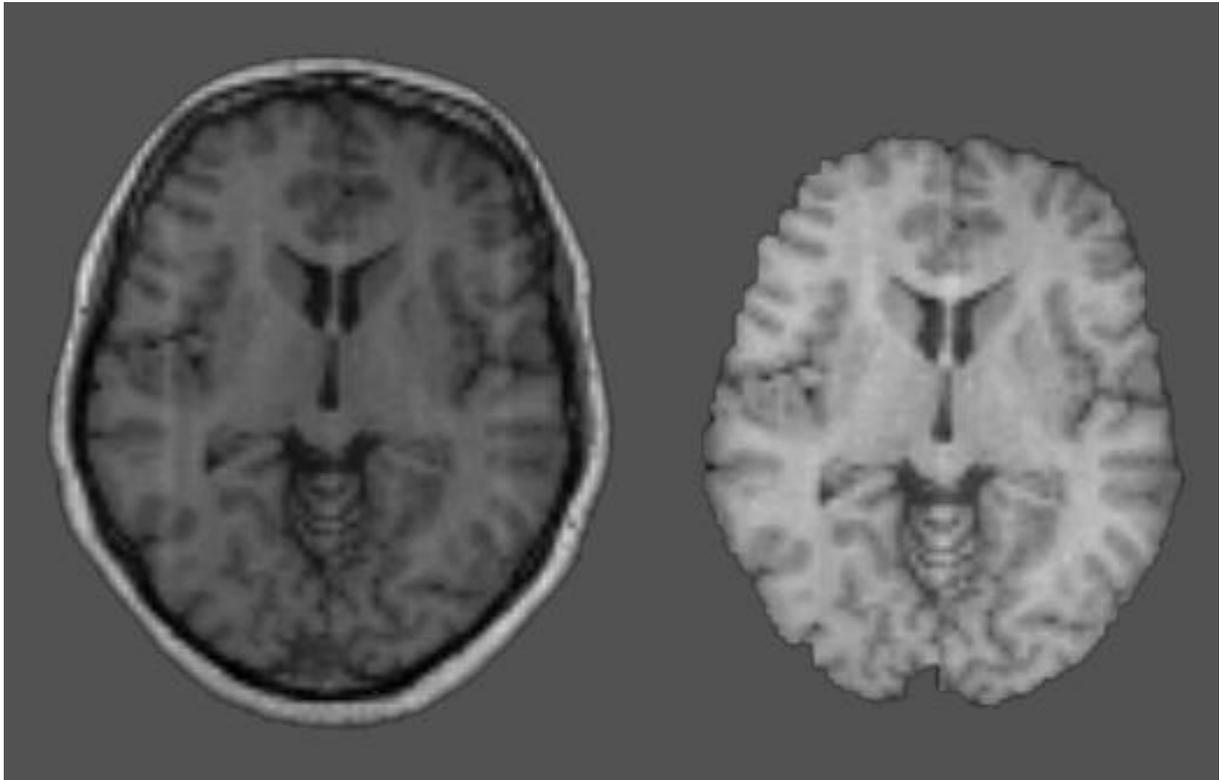
**Abbildung 2: Freistellung des Gehirnvolumens**



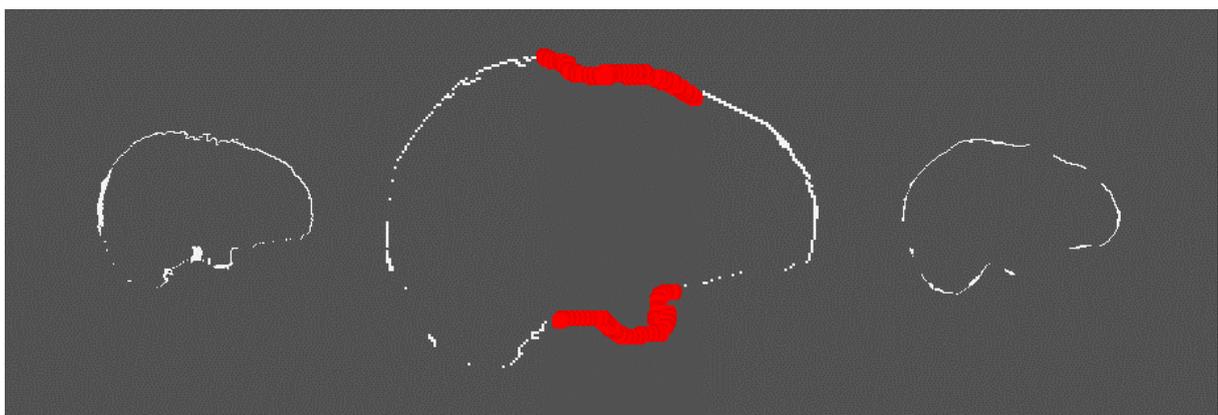
Die so gewonnenen binären Silhouetten wurden für den weiteren Koregistrierungsprozeß benutzt. Darüber hinaus dienten sie nach erfolgter Multiplikation mit den ursprünglichen MRT-Daten der Darstellung der segmentierten Patientengehirne vor dunklem Hintergrund (Abb. 3, S. 31).

War die Segmentierung an einzelnen Schichten noch unbefriedigend, zum Beispiel weil erkennbar meningeale Anteile als Hirnvolumen mißinterpretiert worden waren, so wurde das Hirntemplate, nach einer Erosion um einen Voxel, von seiner Ursprungsversion substrahiert. Das Ergebnis war eine Hülle von einem Voxel Dicke, die den Außenrand des Hirnvolumens darstellte. Dieser konnte nacheditiert werden, indem zweifelhafte Markierungen der Oberfläche gelöscht wurden und somit keinen Einfluß mehr auf den späteren Koregistrierungsprozeß nehmen konnten (Abb. 4, S. 31). In dieser Form wurden die MRT-Hirnsilhouetten gespeichert und an den zugehörigen PET-Masken gearbeitet.

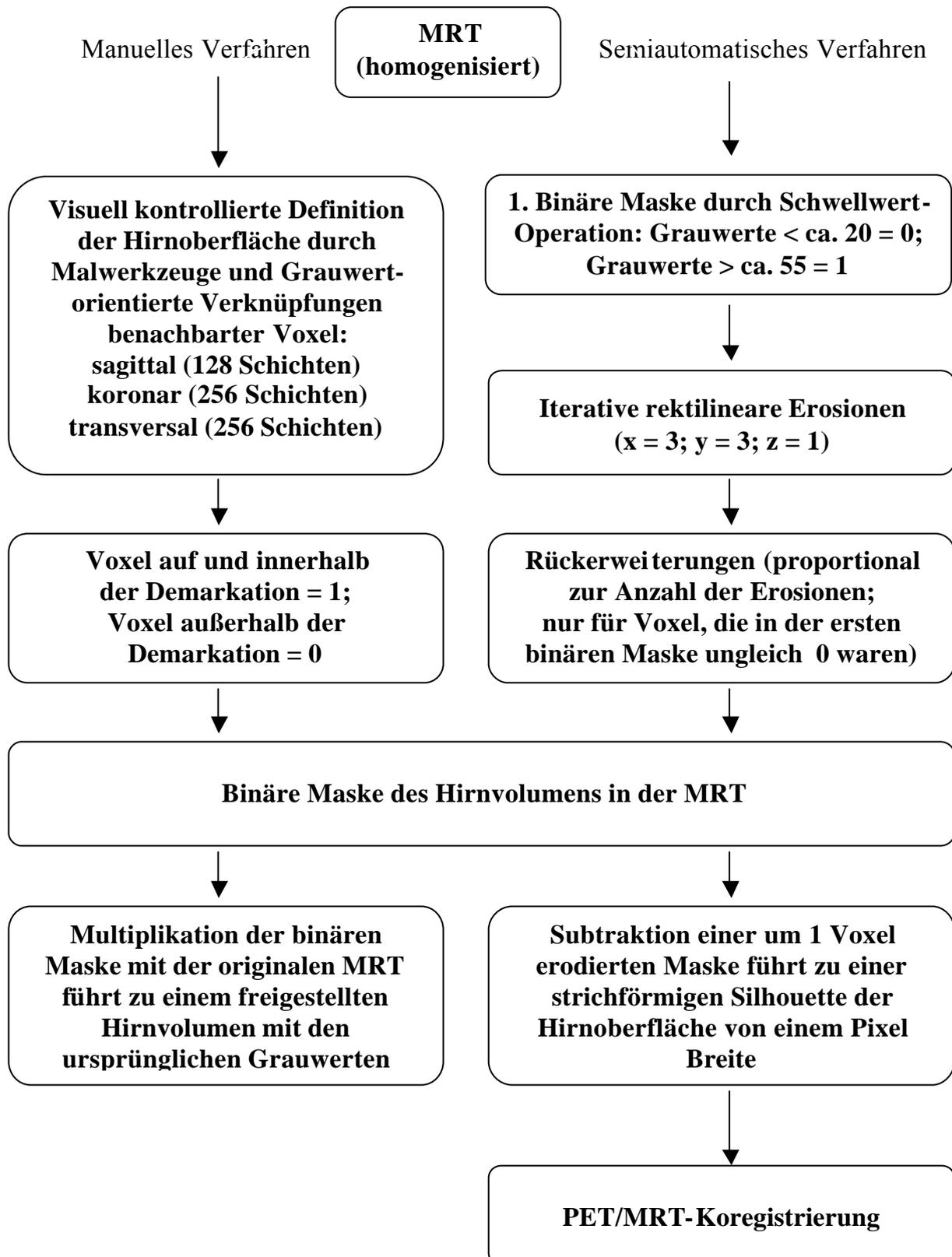
**Abbildung 3: MRT vor und nach Freistellung und Homogenisierung**



**Abb. 4: Beispiel für das Löschen von unsicheren Oberflächenanteilen (MRT)**



## Übersicht 1: Das Freistellen der Hirnoberflächen in den MRT-Bildern



### 6.3.3 Definition der Gehirnoberfläche im PET

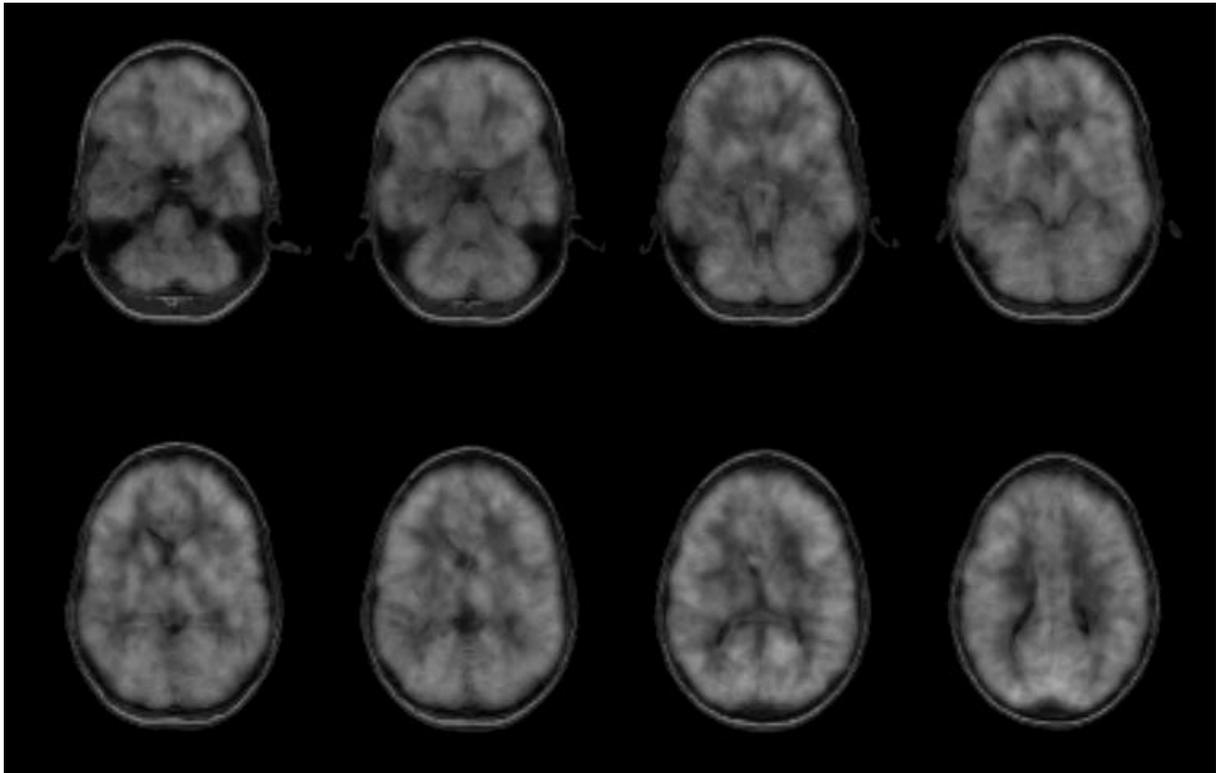
Die Definition der Hirnoberfläche in den PET-Bildern bereitete Schwierigkeiten. Der Übergang vom Hirngewebe zum Rauschen des Bildhintergrundes erschien fließend, und es war unmöglich den Kortex durch einfache Edition von den Störungen außerhalb des Gehirnes zu trennen. Zu viele Bildwerte kamen sowohl im Hirnvolumen, als auch im Umgebungsrauschen vor. Bei eingehender Betrachtung der von der Scanditronix-Kamera erzeugten Tomographien fiel bei Anwendung der Sokoloff-Farbskala jedoch auf, daß die Gehirnoberflächen von Pixeln mit abgrenzbaren Werten umgeben waren, die, obschon individuell unterschiedlich, für den jeweiligen Patienten aber scheinbar typisch für den Übergang zwischen Gehirn und Umgebung waren. Die verwendete Software berechnete die Koregistrierung an Hand von Oberflächen und ließ daher auch die Überlagerung von (inkompletten) Hüllen und Hohlkörpern zu. Deshalb wurde mit einem interaktiven Schwellwertverfahren begonnen die Tonwertstufen zu definieren, die für die vorbeschriebenen Randsäume charakteristisch waren. Die Schwellwertgrenze wurde so gewählt, daß die Darstellung der Silhouette regelhaft genau einen Pixel breit war und so den Hüllsaum repräsentierte. Hirn- und Ventrikelstrukturen, die ggf. den gleichen Tonwert beinhalteten, bzw. Hüllabschnitte, die breiter als einen Pixel geraten waren, wurden auf den Wert Null gesetzt und konnten so keinen negativen Einfluß auf die weitere Auswertung nehmen (Abbildung 5). Auf diese Weise wurde für jedes PET-Bild eine binäre Silhouette erzeugt, die eine große Menge von in oder genau auf der Hirnoberfläche liegenden Punkten definierte.

### 6.3.4 PET/MRT-Koregistrierung

Die Grundvoraussetzung, daß die Darstellungen des Gehirnvolumens weder in der PET, noch in der MRT eine wesentliche Verzerrung erfahren hatte, war für die T1 gewichteten MRT-Daten und die PET-Rekonstruktionen gewährleistet. Eventuell dennoch vorkommende Größendifferenzen zwischen den Darstellungen in beiden Modalitäten wurde durch lineare Scherung und Skalierung in der Matrix Rechnung getragen. Als Basisobjekte wurden jeweils die aus den MRT-Daten erzeugten binären Masken des isolierten Hirnvolumens verwandt. Die der Koregistrierung dienenden PET-Hüllen stellten Ringe von ca. 9,2 cm Höhe dar. In den MRTs wurden als Oberflächenpunkte jene Voxel definiert, die selbst ungleich null waren, aber mindestens einen orthogonalen Nachbarn im dreidimensionalen Raum aufwiesen, der den Wert null trug. Für das PET wurden solche Pixel als Oberfläche definiert, deren Wert ungleich null war und von deren orthogonalen Nachbarn der gleichen Schicht mindestens einer gleich null war. Der Koregistrierungsprozeß bestand aus der computerberechneten Minimierung des Abstandes zwischen den Oberflächenpunkten des MRT-Hirnvolumens und den Oberflächenpunkten des PET-Hirnvolumens. Die iterativen Schritte fußten jeweils auf den Ergebnissen, die in der unmittelbar vorhergehenden Analysen gefunden worden waren. Bei jedem Schritt wurden einige der ursprünglich angenommenen Gitterpunkte verworfen. Nach drei bis fünf iterativen Schritten vergrößerte sich der Abstand zwischen den Punktgruppen regelmäßig wieder, das Resultat konnte nicht mehr verbessert werden. Das während dieser Suche gefundene Parameterset mit dem geringsten mittleren-Abstand-zum-Quadrat zwischen den zwei Oberflächen wurde gespeichert, und konnte alsdann entweder auf die originalen PET- und MRT-Daten, oder auch deren Derivate, soweit sie in der

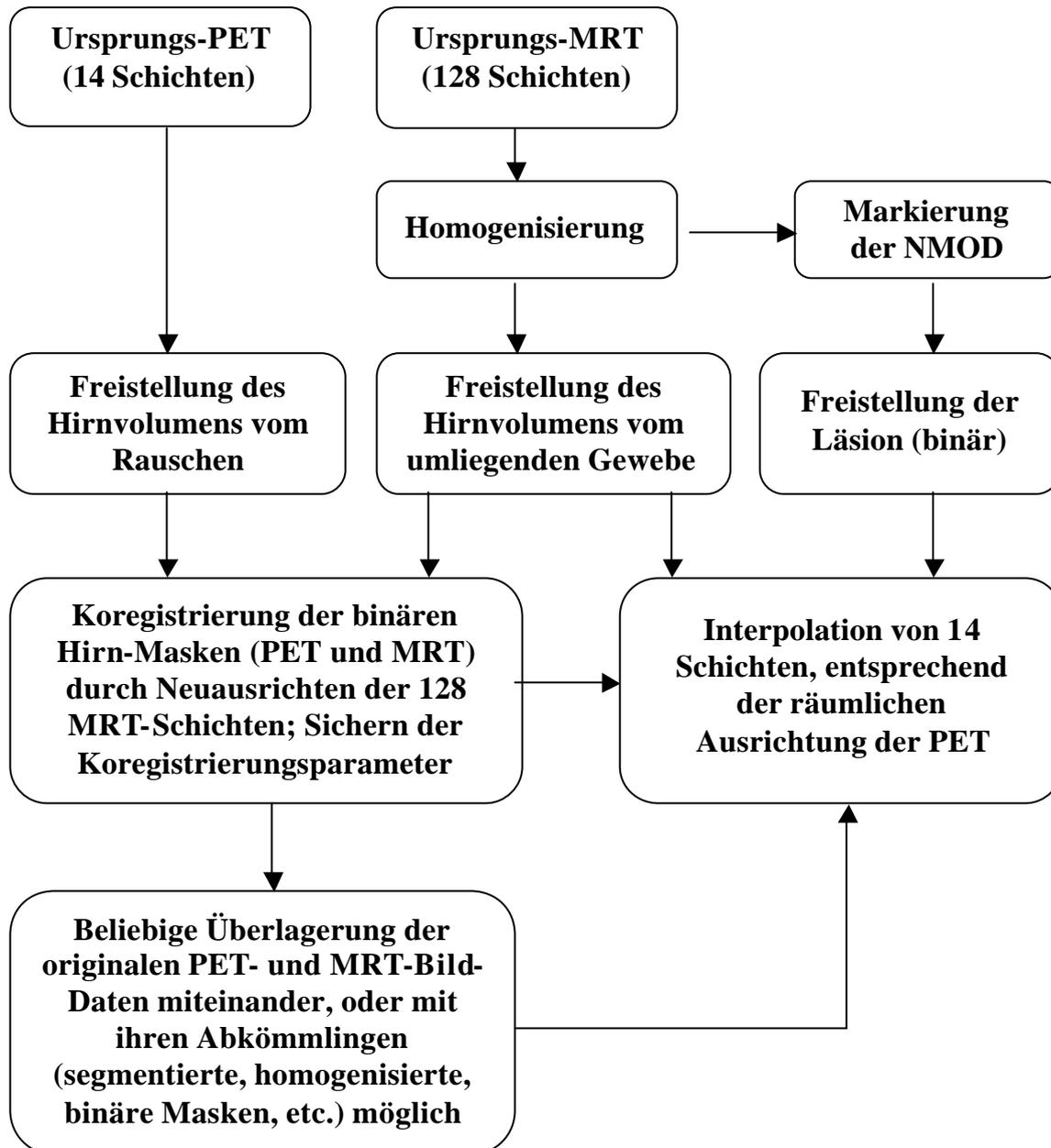
räumlichen Ausdehnung und Lage nicht verändert waren, angewandt und zur Koregistrierung genutzt werden. Abbildung 5 zeigt schematisch eine Überlagerung und Übersicht 2, auf Seite 35, den Bearbeitungsweg der intermodalen Bilddaten-Koregistrierung.

**Abbildung 5: Beispielhafte Projektion von PET-Bildern auf MRT-Bilder**

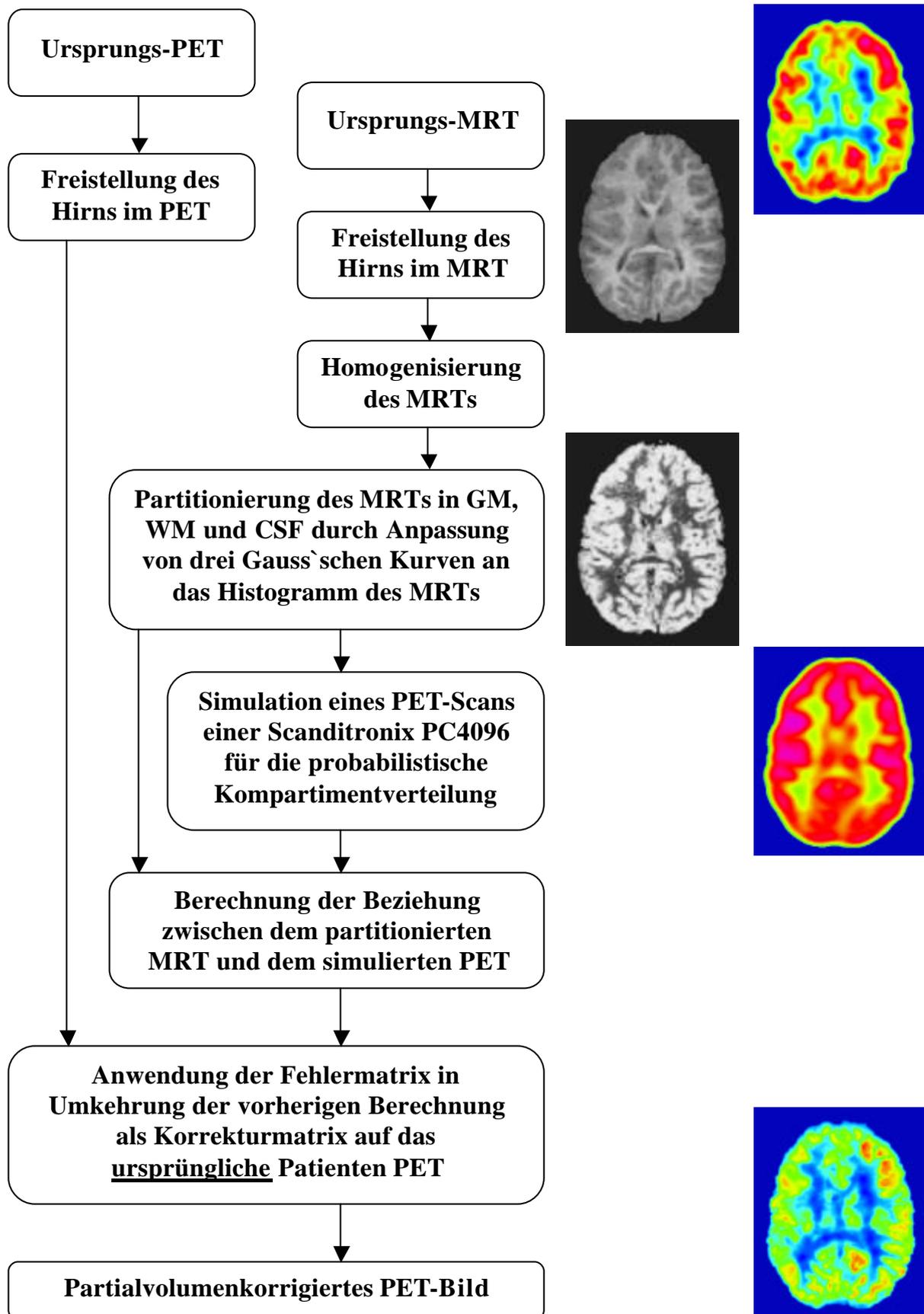


Besonderheiten gab es im Falle des Patienten 13sh. Die 14 PET Schichten waren nicht mit befriedigendem Ergebnis auf das MRT zu übertragen. Bei der Fehlersuche wurde ersichtlich, daß der Patient bei der PET-Datenaquisition umpositioniert worden war, und die sieben oberen Schichten nicht genau in Linie mit den unteren sieben Schichten lagen. Das Ergebnis entsprach den übrigen, nachdem das PET-Volumen in zwei Teile getrennt und die Koregistrierung für jeden der Abschnitt getrennt durchgeführt worden war.

## Übersicht 2: Koregistrierung der Bilddateien (PET, MRT, Läsionsmasken, etc.)



## Übersicht 3: Korrektur des Partialvolumeneffektes



## 6.4 Korrektur des Partialvolumeneffektes

### 6.4.1 Prinzip

Die strukturellen Informationen der T1-gewichteten hochauflösenden MRTs beinhalteten indirekt eine Darstellung der Energieverteilung im Gehirn, soweit sie durch das regional unterschiedliche Vorkommen von grauer (GM) und weisser Substanz (WM) sowie Liquor (CSF) bedingt waren. Diese Nachbarschaftsverhältnisse flossen über den Partialvolumeneffekt als Unschärfe in die räumlich niedriger auflösenden PET-Scans ein. Dieser Fehler konnte durch Segmentierung der MRT Daten in die drei Kompartimente (GM, WM und CSF) und die anschließende computergestützte Simulation des PET-Scans durch die Scanditronix Kamera reproduziert werden. Durch den Vergleich der probabilistischen Aktivitätsverteilung der segmentierten MRTs mit dem simulierten PETs wurden Volumenmatrizes gewonnen, die zum einen den Unterschied zwischen diesen beiden Modalitäten, zum anderen aber auch in Näherung den Unterschied zwischen rCMRGlu und PET-Scans der Patienten beschrieben. Diese Fehlermatrizes wurde nun ihrerseits wiederum, in Umkehrung des Verfahrens der PET-Simulation als Korrekturmatrizes auf die originalen Patienten-PET-Daten angewandt. Dadurch wurde der Partial-Volumen-Effekt in den Patienten-PETs reduziert (siehe Übersicht 3, Seite 36).

### 6.4.2 Manuelle Segmentierung der Magnet Resonanz Tomographien:

Die Oberflächen der Gehirne wurden zur Erhöhung der Präzision nochmals von Hand nachsegmentiert, indem auf den jeweils 128 sagittalen Schichten der MRTs mit einem Zeichenwerkzeug von einem Pixel Breite die Voxel markiert wurden, welche die Hirnoberfläche bildeten. Zur Sicherheit wurde das Volumen nochmals in mindestens einer anderen Schichtführung (256 koronare Schichten je Patient, seltener nochmals auf 256 transversalen Schichten) markiert. Alle außerhalb der so definierten Gehirnoberfläche liegende Voxel wurden auf den Wert "0" gesetzt.

### 6.4.3 Homogenisierung

Für die geplante Partitionierung der MRTs in die Kompartimente Liquor, weiße - und graue Substanz stellten Inhomogenitäten der MRT eine Herausforderung dar. Die Schwerpunkte der Grau-Weiß-Verteilung der einzelnen Schichten wurden deshalb in den Raumrichtungen derjenigen ihrer jeweiligen Nachbarn angenähert. Dazu wurde für jede der 128 Schichten eines MRT Volumens ein Histogramm erzeugt und der Schwerpunkt der Grauwerte desselben bestimmt.

Formel:

$$SP = \frac{(\sum gw)^{n*gw}}{(\sum gw)^n}$$

SP = Schwerpunkt;  $\sum gw$  = Summe der Grauwerte.

Die Verlaufskurven der aneinandergereihten Schwerpunkte eines MRT-Datensatzes wurden mit Mittelwertfiltern iterativ geglättet. Der Abstand zwischen dem originalen Grauwertschwerpunkt eines Schichtbildes und dem durch die Filterung errechneten

idealen Schwerpunkt dieser Schicht wurde ausgemessen. Der hieraus resultierende Differenzfaktor wurde benutzt, um die Grauwerte der jeweiligen Schicht zu korrigieren (Abb. 6).

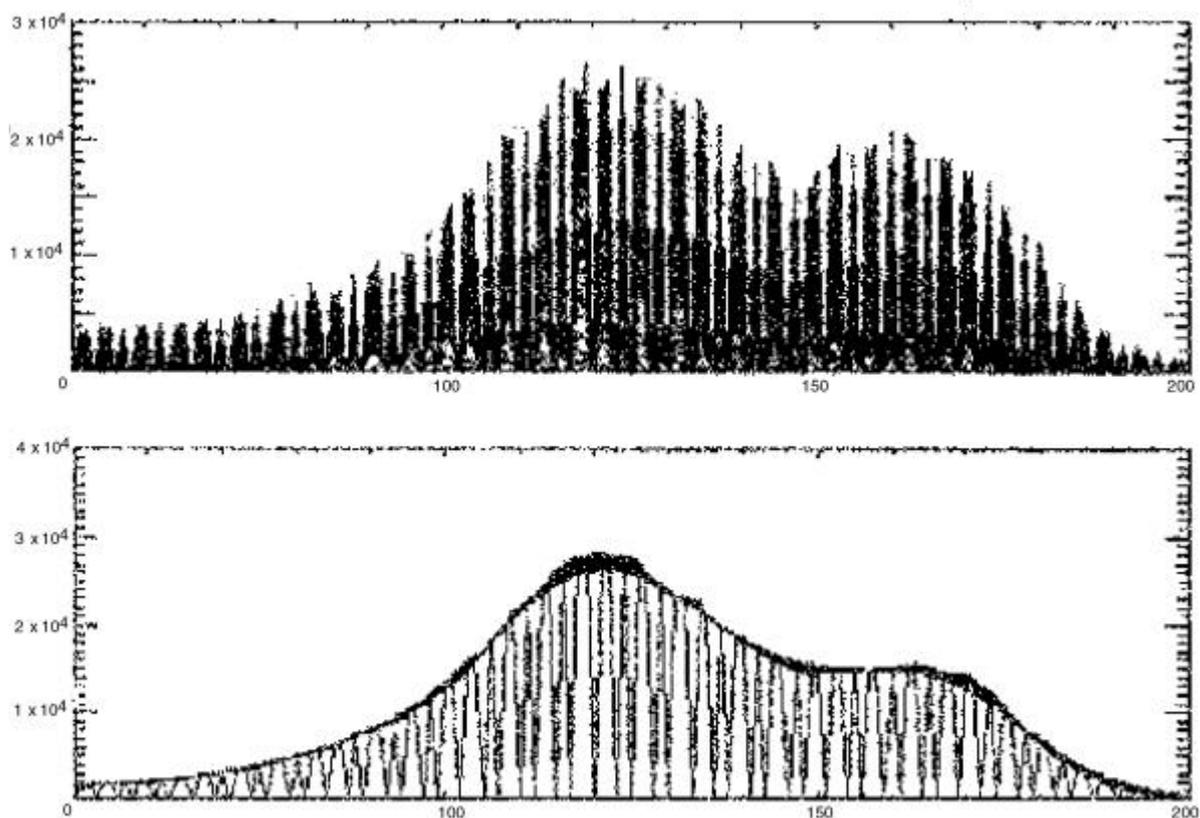
Formel:

$$gw(\text{neu}) = \frac{gw(\text{alt}) * SP(\text{neu})}{SP(\text{alt})}$$

SP = Schwerpunkt; gw = Grauwert.

Der Vorgang wurde für alle Raumrichtungen durchgeführt.

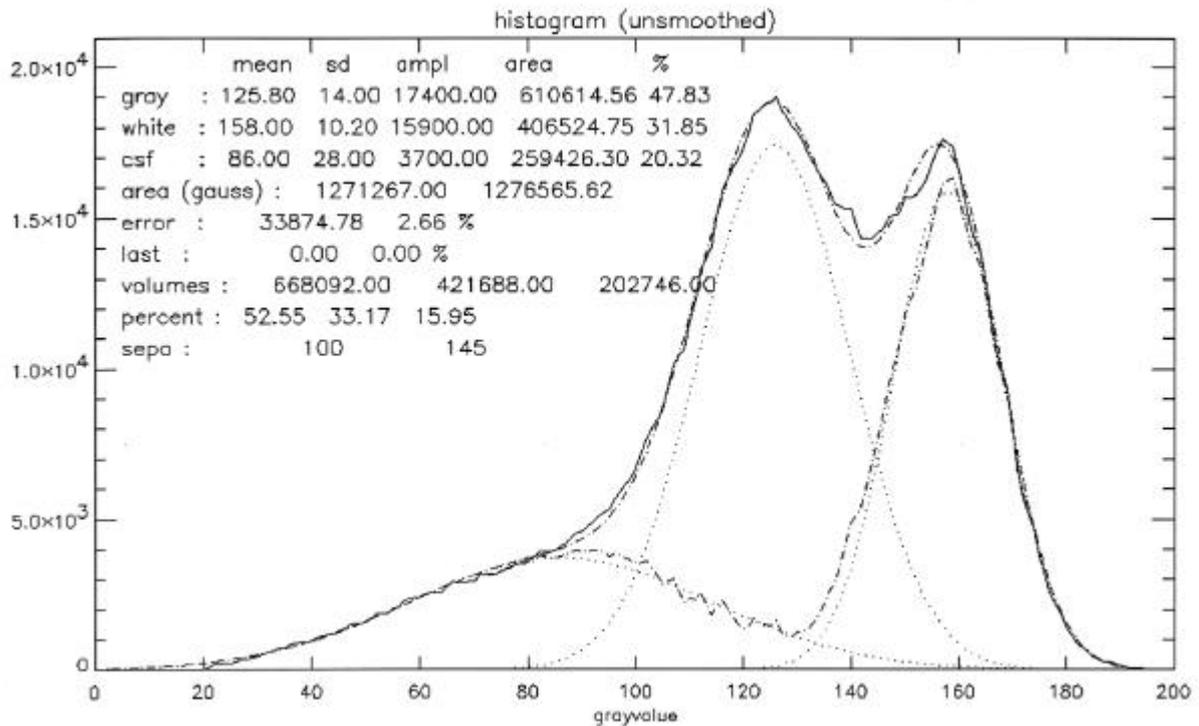
**Abbildung 6: Glättung der Grauwertschwerpunkte der MRT-Schichten**



#### 6.4.4 Partitionierung der MRT-Bilder

Für die Partitionierung wurde die Annahme akzeptiert, daß in den Histogrammen der freigestellten und homogenisierten Hirnvolumina drei Kompartimente durch normalverteilte Gauss'sche-Kurven repräsentiert waren: Weiße (WM) und graue Substanz (GM), sowie Liquor (CSF). Mit einem semiautomatisierten Verfahren, welches das Gesamthistogramm des jeweiligen MRT-Hirnvolumens vorgab, wurden iterativ die drei notwendigen Gauss'sche-Kurven nach Schwerpunkt, Standardabweichung und Maximum angepaßt, bis die Summe der drei Kurven dem originalen Histogramm weitmöglich angepaßt war (Abb. 7, S. 39).

Abbildung 7: Beispiel einer gelungenen Anpassung der Gauss'schen Kurven



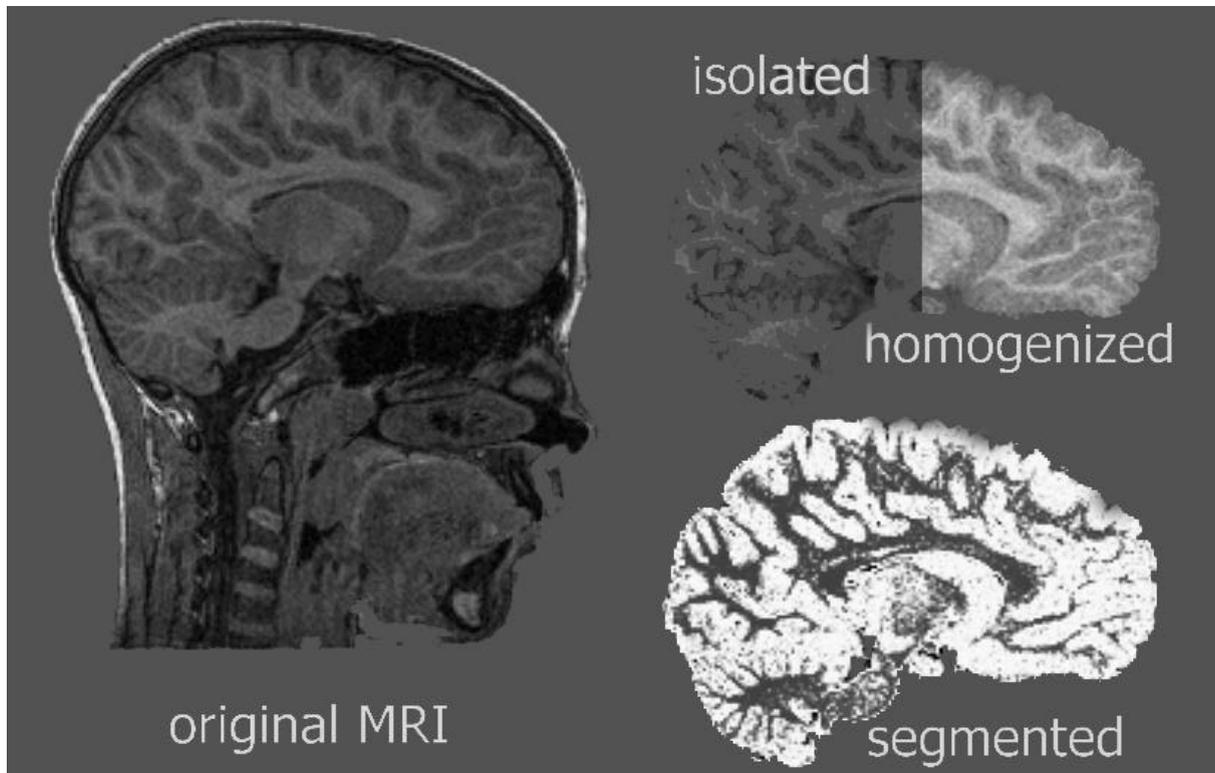
Für die drei Kompartimente mußten relative Anteile am Energieumsatz geschätzt werden. Ein Verhältnis der Stoffwechselraten grau:weiß:CSF von 200:50:0 wurde zugrunde gelegt. Die absoluten Werte waren für das angewandte Verfahren nicht von Bedeutung, da nur ihre Quotienten in die Bearbeitung einfließen. Die Segmentierung erfolgte nicht im Sinne einer Klassenzuordnung. Vielmehr wurde für jeden Graustufenwert zwischen 0 und 255 eine probabilistische Gewichtung vorgenommen, welche die Größen der Wahrscheinlichkeiten berücksichtigte, mit denen der jeweilige Grauwert in jedem der drei Kompartimente vorkam. Dies bedeutete, daß eine weiche Segmentierung mit fließenden Übergängen erfolgte und keine harte Segmentierung.

Die folgende Formel fand Anwendung für die probabilistische Gewichtung  $w(x)$ , die einem Voxel mit dem Grauwert  $x$  zugerechnet werden sollte. Dabei galt:  $V_{\text{sum}}(x) = V_{\text{gray}}(x) + V_{\text{white}}(x) + V_{\text{CSF}}(x)$ , mit  $V_{\text{sum}}(x)$  als Summe der drei Gauss'schen Kurven.

Formel:

$$w(x) = \frac{200 * V_{\text{gray}}(x)}{V_{\text{sum}}(x)} + \frac{50 * V_{\text{white}}(x)}{V_{\text{sum}}(x)}$$

**Abbildung 8: Übersicht Bearbeitung der MRT-Bilder**



#### 6.4.5 PET-Simulation

Die so gewonnene probabilistische Aktivitätsverteilung wurde einer 3D-Filterung unterzogen, welche, die Charakteristika einer Scanditronix-Kamera (Rota Kops et al., 1990) simulierend, jene Abbildung berechnete, die ein Hirn mit korrespondierender grau-weiß Verteilung während eines PET-Scans erfahren hätte. Prämisse war eine full width at half maximum (FWHM) von 6.5 mm. Hieraus resultierten die Simulationen von PET-Aufnahmen, gemäß der grau : weiß : Liquor Verteilungen, wie sie sich in den MR-Tomogrammen der Patientengehirne darstellten. Im Vergleich zu den originalen PET-Bildern der Patienten hatten diese Simulationen noch eine größere räumliche Auflösung (256 x 256 x 128 im Vergleich zu 128 x 128 x 14 Bildpunkten).

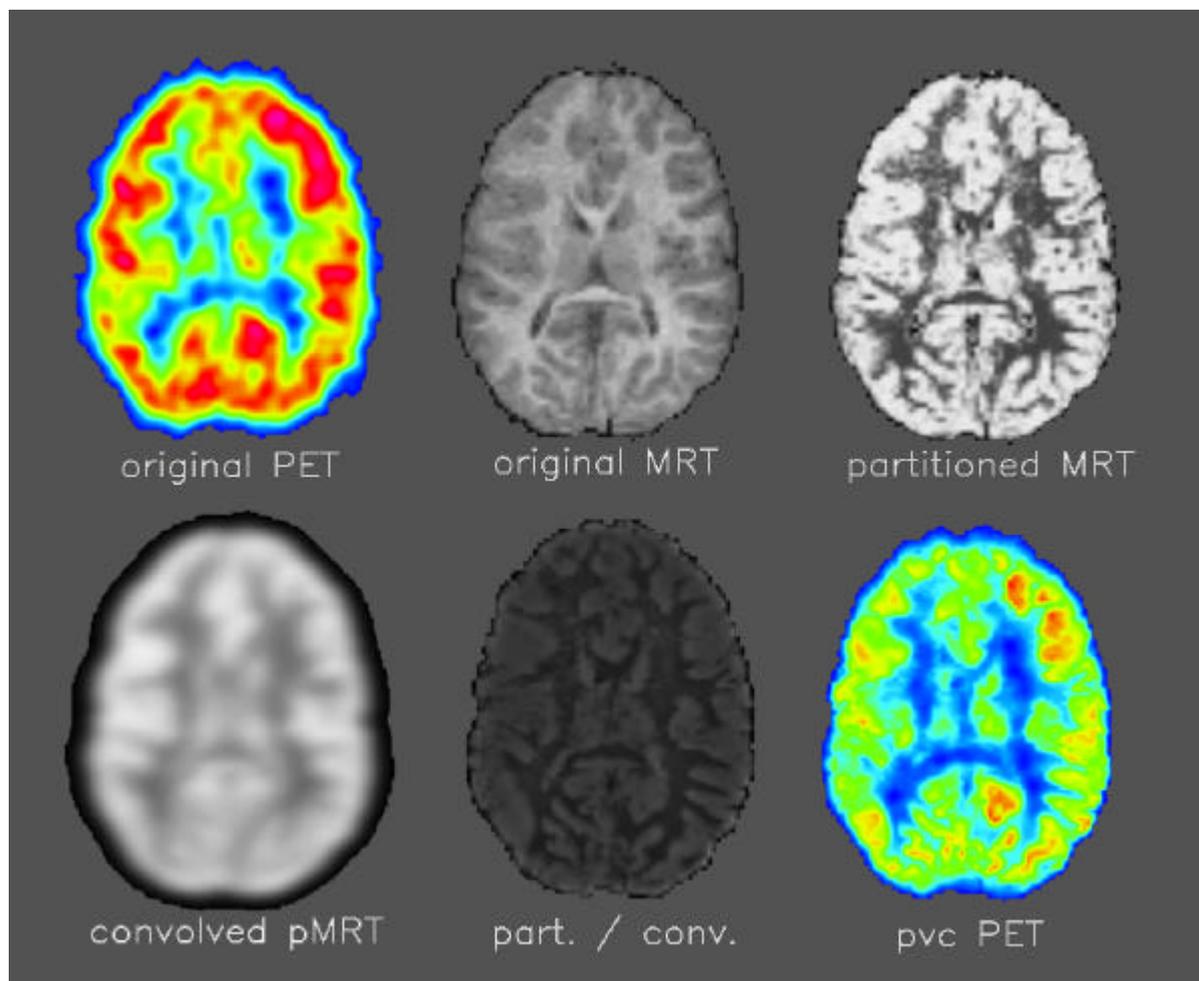
#### 6.4.6 Fehlermatrix

Durch die Division jedes Voxels eines probabilistisch partitionierten Patienten-Kernspinbildes durch den korrespondierenden Voxel der simulierten PET-Daten wurde bestimmt, ob dieser Wert von Verzerrungen durch den Partialvolumeneffekt verschont blieb (Quotient = 1), ob der Wert überschätzt wurde (Quotient < 1), oder ob er unterschätzt wurde (Quotient > 1). Hierdurch entstand eine Matrix, die den Unterschied zwischen der originalen und einer Partial-Volumen-Effekt behafteten hochauflösenden Bildmodalität beschrieb.

#### 6.4.7 Anwendung der Fehlermatrix als Korrekturmaske

Die Originalaufnahmen der PET-Kamera verhielten sich zum jeweiligen realen rCMRGlu wie die simulierten PETs zu den entsprechenden probabilistischen Aktivitätsverteilungen der partitionierten MRTs. Um die Daten des niederauflösenden PET's mit der hochauflösenden Korrekturmatrix multiplizieren zu können, mußte das Datenvolumen der Korrekturmatrix auf  $128 \times 128 \times 14$  Voxel reduziert werden. Dies geschah durch Anwendung jener Parametermatrizes, die bei der Koregistrierung der segmentierten MRT-Bilder mit den ursprünglichen PET-Bildern erzeugt worden waren. Die Korrekturmatrizen wurden in ihrer transformierten Form mit den Daten der original PET-Bilder multipliziert. Diese Näherungen an das partialvolumenfreie Abbild des rCMRGlu wurden als Bilddatensätze für die weitere visuelle und statistische Auswertung gespeichert (Abb. 9).

**Abbildung 9: Übersicht Partialvolumenkorrektur (3D)**



### 6.5 Definition der ROI im MRT

Zur weiteren Auswertung mußte bestimmt werden, wo genau die neuronalen Migrations- und Organisationsstörungen lagen. Die Läsionen wurden von Dr. med. Dipl. Psych A. Ebner, dem leitenden Arzt und Dr. med. M. Kerdar, einem erfahrenen Assistenten der Abteilung für prächirurgische Diagnostik am Epilepsiezentrum Bethel in den präoperativen T1 gewichteten MRTs der Patienten markiert. Zur Definition der NMOD wurden grundsätzlich die morphologischen Veränderungen in den T1 gewichteten, hochauflösenden MRT-Sequenzen markiert. Darüber hinaus standen den Untersuchenden auch die Dokumentationen der prächirurgischen Evaluationen, die Operationsberichte, die Histologien und das gewonnene Bildmaterial zur Verfügung. Insbesondere wurden auch die T2, FLAIR und Inversion-Recovery-Sequenzen mitbefundet. Markiert wurden nur jene Regionen, für die das Vorliegen einer NMOD zweifelsfrei gesichert schien. Markiert wurden diese Bereiche mit einem von den Physikern Dr. Yanxiong Huang und Uwe Knorr an der Neurologischen Klinik der Universität Düsseldorf entwickelten Bildbearbeitungswerkzeug. Dieses erlaubte die betroffenen Regionen direkt in den hochauflösenden T1 gewichteten FLASH-Sequenzen farblich zu markieren. Derartig verändert wurden diese Bilddaten wieder in das ANALYZE®-Format rücküberführt. Die markierten Areale wurden als Regionen von Interesse (ROI) binär isoliert. Diese Templates konnten ihrerseits durch Koregistrierung auf die ursprünglichen MRT-Bilder und deren Derivate, als auch auf die PET-Simulationen angewendet werden (Bilddaten mit 256 X 256 x 128 Voxeln). Durch Anwendung der anfänglich gewonnenen Koregistrierungsparameter konnten die Läsionen zudem in 128 x 128 x 14 Voxel bemessende, weniger hochauflösende Volumina überführt werden, die in ihrer räumlichen Ausrichtung und Ausdehnung sowohl mit den zugehörigen, ursprünglichen PET-Bildern, als auch mit den Partial-Volumen-Effekt-reduzierten PET-Bildern übereinstimmten (Abb. 10).

Vom selben Düsseldorfer Physikerteam in MATLAB® (Version 5) programmierte, fenstergesteuerte Routinen ermöglichten es die binären Templates der NMOD als „regions of interest“ um den Interhemispärenspalt zu spiegeln. Dergestalt auf die homologen Hirnareale der gesunden Seite übertragen, konnten der rCMRGlu der kranken mit dem der gesunden Hirnhälfte verglichen werden. Besonderheit dieses Werkzeugs war unter anderem, daß es alle im Rahmen dieser Arbeit verwendeten oder erzeugten Datenformate einlesen konnte und die oben beschriebenen Auswertemöglichkeiten für alle benutzten Volumina eröffnete.

**Abbildung 10: Kombination aus PET-Silhouette und NMOD-Maske**



## 6.6 Auswertung der Bilddaten

### 6.6.1 visuell

Die Partial-Volumen-Effekt-korrigierten PET-Bilder wurden geblindet von Prof. Dr. R. J. Seitz, dem Leiter der PET-Arbeitsgruppe der Neurologischen Klinik der Universität Düsseldorf und vom Doktoranden, Schicht für Schicht auf visuell beurteilbare Auffälligkeiten des rCMRGlu hin untersucht, ohne daß bei der Befundung irgendwelche klinischen Informationen oder sonstige Unterlagen vorlagen. Die Befundung erfolgte auf einem 21" Röhrenmonitor (NEC, Black Trinitron Röhre).

Die Verbesserung der visuellen Beurteilbarkeit wurde subjektiv eingeschätzt, und an Hand der Frage, wie oft im Vergleich zu den Originalbefunden die NMOD in den partialvolumenkorrigierten Bildern erkannt werden konnten, objektiviert.

### 6.6.2 statistisch

Der rCMRGlu wurde sowohl für die in den MRT-Bildern identifizierten und markierten NMOD, als auch für die homologen Areale der Gegenseite ausgemessen. Für die Berechnungen des globalen Hirnstoffwechsels wurden die binären PET-Hirnvolumina (Gehirn = 1, Hintergrund = 0), welche ursprünglich für die Koregistrierung gefertigt worden waren, mit den PET-Bildern multipliziert und der globale Stoffwechsel für die so erhaltenen Volumina gemittelt. Diese Auswertung des rCMRGlu in den NMODS, den homologen Arealen und im gesamten Gehirn erfolgte sowohl an den traditionell rekonstruierten PET-Daten, als auch an den partialvolumenkorrigierten Bilddaten. Verglichen wurde der rCMRGlu jeweils in der kranken und gesunden Seite in den unterschiedlichen Rekonstruktionsarten (konventionell und nach PVC). Diese Berechnungen wurden auch nach der Normierung der Daten auf den globalen Mittelwert der Bilder durchgeführt. Die Vergleiche wurden Bonferoni-korrigiert. Als Software wurde Excel® und Stat View® verwendet.

Vergleiche zwischen der Patientengruppen mit einer Minderung des rCMRGlu in den NMOD von weniger als 5 % und der Gruppe mit einem Hypometabolismus von mehr als 5 %, wurden mit Hilfe von gepaarten (two tailed) t-Tests bei 13 Freiheitsgraden gezogen. Vergleiche wurden angestellt hinsichtlich

- Anfallsfrequenz (in Anfällen / Monat, präoperativ),
- Dauer des Anfallsleidens (in Jahren zwischen Epilepsiebeginn und Operation),
- Frequenz interiktaler ETPs (SW/Minute im präoperativen Monitoring),
- postoperative Anfallsfreiheit (klassifiziert nach Engel, Kategorien I bis IV),
- neuropsychologische Defizite (dichotom klassifiziert) und
- psychiatrischer Erkrankungen in der Vorgeschichte (dichotom klassifiziert).
- Nur drei der Patienten hatten generalisiert tonisch-klonische Anfälle in ihrer Krankengeschichte, so daß auf einen Vergleich der Gruppen in dieser Hinsicht verzichtet wurde.

Zur Berechnung der Volumina der NMOD wurde die Anzahl der Pixel bestimmt, die auf den 128 sagittalen Schichten der ursprünglichen, prächirurgisch gewonnenen MRT-Bilder als pathologisch auffällig identifiziert worden waren (siehe 6.5 Definition der ROI im MRT). Im Falle der Patientin kp erfolgte die Definition der ROI, ob der Darstellbarkeit der NMOD, in den homogenisierten MRT-Bildern. Die Volumina der NMOD wurden berechnet durch Multiplikation der Summe der betroffenen Pixel aller Schichten mit dem Volumen der Voxel des jeweils zugrundeliegenden MRT-Bildes.

## 7.1 Qualitative Beobachtungen

### 7.1.1 Die PET-Befunde der visuellen Auswertung

Bei der Befundung der ursprünglichen PET-Bilder im Routinebetrieb wurden folgende Auffälligkeiten festgestellt:

Ein Hypometabolismus im regional umschriebenen, mono-lobulären Bezug zur Läsion wurde bei 6 Patienten gesehen (Patienten = ac, bn, gr, kp, ku, ul).

Minderungen des rCMRGlu mit Ausdehnung in angrenzende Regionen bzw. Hirnlappen wurden bei 6 weiteren Patienten beobachtet (Patienten = (bg, bo, ey, gl, ho, ol).

Ein räumlich diskontinuierlicher Hypometabolismus, bzw. Minderungen des rCMRGlu in mehreren nicht verbundenen Hirnregionen fanden sich bei 2 der Patienten (Patienten = ro, sh).

Ein unauffälliges Stoffwechsellmuster oder generalisierte Auffälligkeiten des rCMRGlu wurden für keinen der Patienten beschrieben.

### 7.1.2 Die MRT-Befunde

Bei der prächirurgischen Evaluation und bei der im Rahmen dieser Studie durchgeführten Beurteilung wurden bei allen 14 Patienten Signalauffälligkeiten im Bereich der NMOS in den MRT-Bildern dokumentiert. Als vorherrschende Auffälligkeiten in der Magnet-Resonanz-Tomographie fanden sich diffus verlaufende Markrindengrenzen mit hypointensen Signalbereichen unmittelbar subkortikal der teilweise verplumpt erscheinenden und in der Dicke variierenden Kortexareale in T1 gewichteten Bildern. Die Läsionen entsprachen mit ihrer Spannweite keiner isolierten Untergruppe der bisher vorgeschlagenen Klassifikationen (Palmini 1984, Kuzniecky 1991, Mischel 1995, Barckovich 1996), und repräsentieren somit Schädigungen aus unterschiedlichen Phasen der cerebralen Entwicklung (Palmini 1993).

Bei dreizehn der vierzehn Patienten (93 %) hoben sich in den nativen T1 gewichteten Sequenzen die NMOS von der Umgebung ab. Beobachtete Auffälligkeiten schlossen Verdickungen des Kortex, hypointense Signalauffälligkeiten im subkortikalen Marklager und verwaschene Übergänge der Markrindengrenze mit ein. Bei einer Patientin (kp) gestaltete sich die Abgrenzung der Dysplasie vergleichsweise schwierig: In den präoperativen Befunden war die Auffälligkeit dieser Region nicht in T1 gewichteten Bildern beschrieben worden, allerdings wurde die NMOS nach Gadoliniumgabe als auffällig dokumentiert. Nach der Homogenisierung der Grauwert-Schwerpunkte der T1 gewichteten Aufnahmen gelang im Rahmen dieser Studie am Bildschirm die Abgrenzung der NMOS vom umgebenden Gewebe.

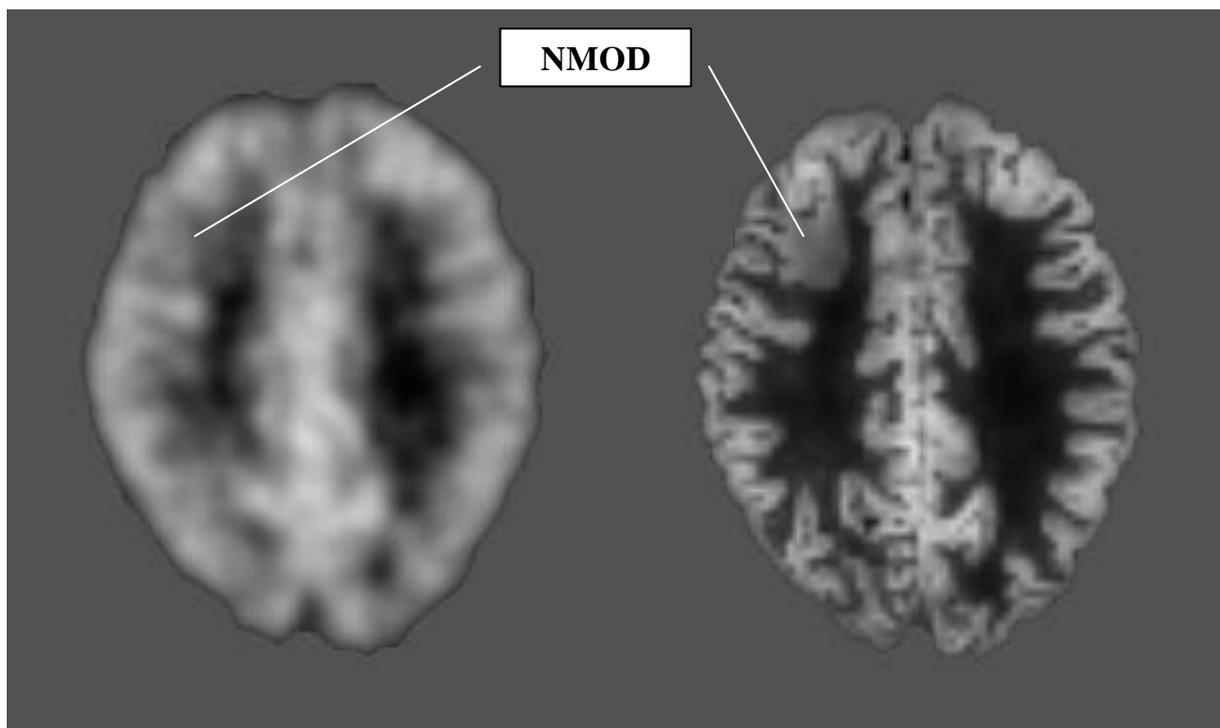
### 7.1.3 Die Visualisierung der NMOD vor und nach PVC

Die ursprünglichen Positronen-Emissions-tomographischen Befundungen (PET) dokumentierten in 9 der 14 Fälle (64 %) hypometabole Areale, die in ihren räumlichen Ausdehnungen über die Darstellungen der Läsionen in MRT und EEG hinausreichten, bzw. Regionen zusätzlich betrafen, die in den anderen Modalitäten unverdächtig erschienen.

Für diese Studie wurden drei Konstellationen von PET- und MRT-Befunden unterschieden:

Bei 9 Patienten (ac, bn, bo, ey, gr, ku, ro, sh, ul) fanden sich klar erkennbare Läsionen in den Kernspinaufnahmen und ausgedehnte hypometabole Areale in den PET-Bildern. Die Korrektur des Partialvolumens in den PET-Bildern führte bei diesen Patienten zu einer deutlicheren Abgrenzbarkeit des Hypometabolismus, der in Lokalisation und Ausdehnung mit den im MRT definierten Läsionen übereinstimmte (Abb. 11). Die Daten der Patienten aus dieser Gruppe sind in den folgenden Tabellen mit gelben Punkten hinterlegt.

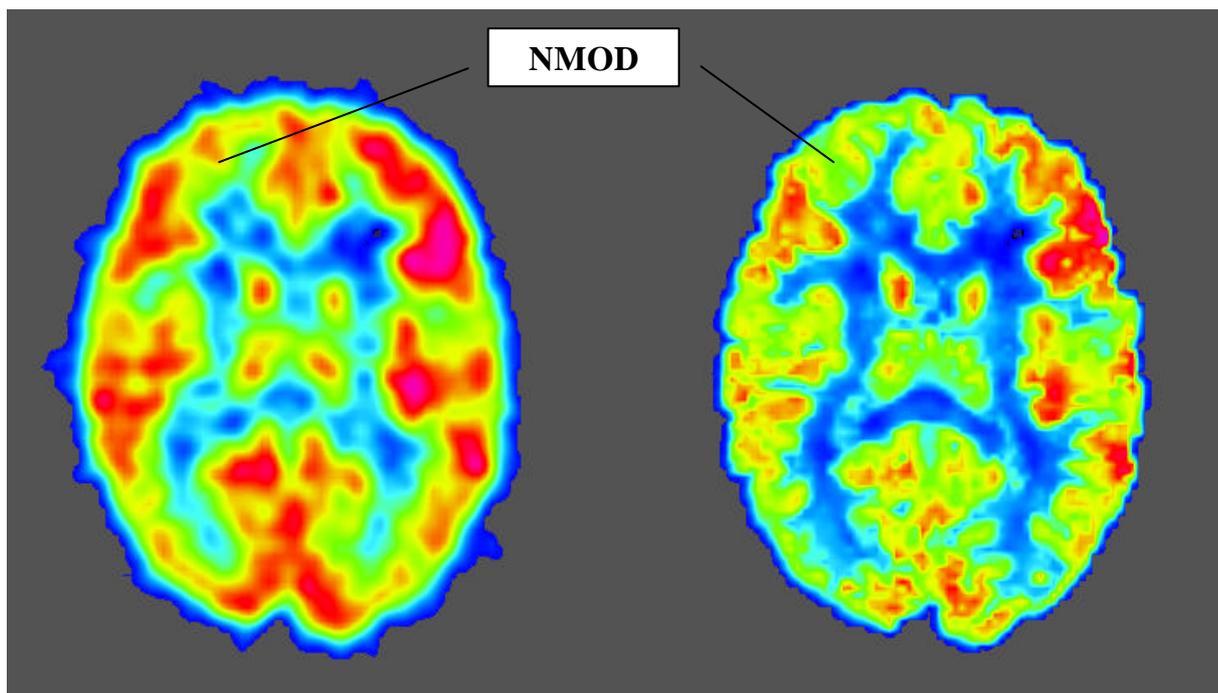
**Abbildung 11: Verbesserung der Darstellung einer NMOD durch die PVC**



Bei einer Patientin (kp) war das dysplastische Areal in den MRT-Bildern zunächst schwer zu erkennen, konnte nach der Homogenisierung der Kernspindaten aber im rechten Temporallappen mit  $8,9 \text{ cm}^3$  deutlich ausgemacht werden. Dieser Abnormalität entsprach ein hypometaboles Areal in den Bildern des Glukosestoffwechsels.

Bei vier Patienten (bg, gl, olt, ho) kamen in den ursprünglichen PET-Bildern keine klaren, lobulär und/oder fokal umschriebenen Minderungen des rCMRGlu zur Darstellung, wohingegen die MRT Auffälligkeiten an der Grenze von grauer und weisser Substanz aufwiesen. Bei diesen Patienten demonstrierte die Partialvolumenkorrektur eine umschriebene NMOD, die sich zwar nicht gegen den angrenzenden Kortex, wohl aber durch einen vergleichsweise unscharf verlaufenden Aktivitätsübergang, vor dem Hintergrund der weißen Substanz hervortrat (Abb. 12).

**Abbildung 12: Ermöglichung der Darstellung einer NMOD durch die PVC**



7.2 Quantitative Beobachtungen

Tabelle 5: Glukosestoffwechsel-Werte vor und nach PVC (in µg/100g/min)

	Original-PET-Daten		PET-Daten nach PVC		Unterschiede in % zwischen NMOD und HA		
	NMOD	HA	NMOD	HA	original PET	nach PVC	%Dif.
ac	33,4	33,4	36,8	33,1	+0,1	+11,5	+11,4
bo	47,7	53,5	54,1	59,5	-10,8	-9,1	+1,7
bg	20,4	24,7	20,8	26,1	-17,4	-20,2	-2,7
bn	19,0	32,2	20,4	33,8	-41,2	-39,8	+1,4
ey	18,3	28,8	19,9	30,8	-36,4	-35,3	+1,1
gl	42,7	46,1	45,2	47,4	-7,4	-4,7	+2,7
gr	37,9	39,7	43,0	40,9	-4,6	+5,0	+9,7
ho	22,0	25,1	20,6	29,1	-12,3	-29,2	-17,0
kp	29,4	40,9	30,9	43,3	-28,2	-28,6	-0,4
ku	24,9	26,1	27,7	26,4	-4,8	+5,0	+9,7
ol	30,6	33,7	31,3	33,5	-9,1	-6,4	+2,7
ro	36,2	36,0	39,4	37,2	+0,7	+5,9	+5,2
sh	15,8	22,4	16,8	23,2	-29,2	-27,8	+1,4
ul	21,8	30,2	23,8	32,3	-27,9	-26,4	+1,5
Mean	28,5	33,2	30,8	34,9	-16,3	-14,3	2,0
SD	10,3	9,0	11,9	9,8	13,8	17,3	
SEM	2,9	2,5	3,3	2,7	3,7	4,6	

gepaarte t-Testungen:	
A) 0,000598	E) 0,286054
B) 0,008491	
C) 0,001065	
D) 0,002157	

A) Vergleich der NMOD und der homologen Areale (HA) in den originalen PET-Daten  
 B) Vergleich der NMOD und der homologen Areale nach PVC der PET-Daten  
 C) Vergleich der NMOD vor und nach PVC der PET-Daten  
 D) Vergleich der HA vor und nach PVC der PET-Daten  
 E) Vergleich der Prozentunterschiede zw. NMOD und HA vor und nach PVC der PET

Abkürzungen:
NMOD = Neuronale Migrations- und Organisationsstörung
HA = Zur Läsion homologes Areal in der nicht betroffenen Hemisphäre
PVC = Partial-Volumen-Korrektur

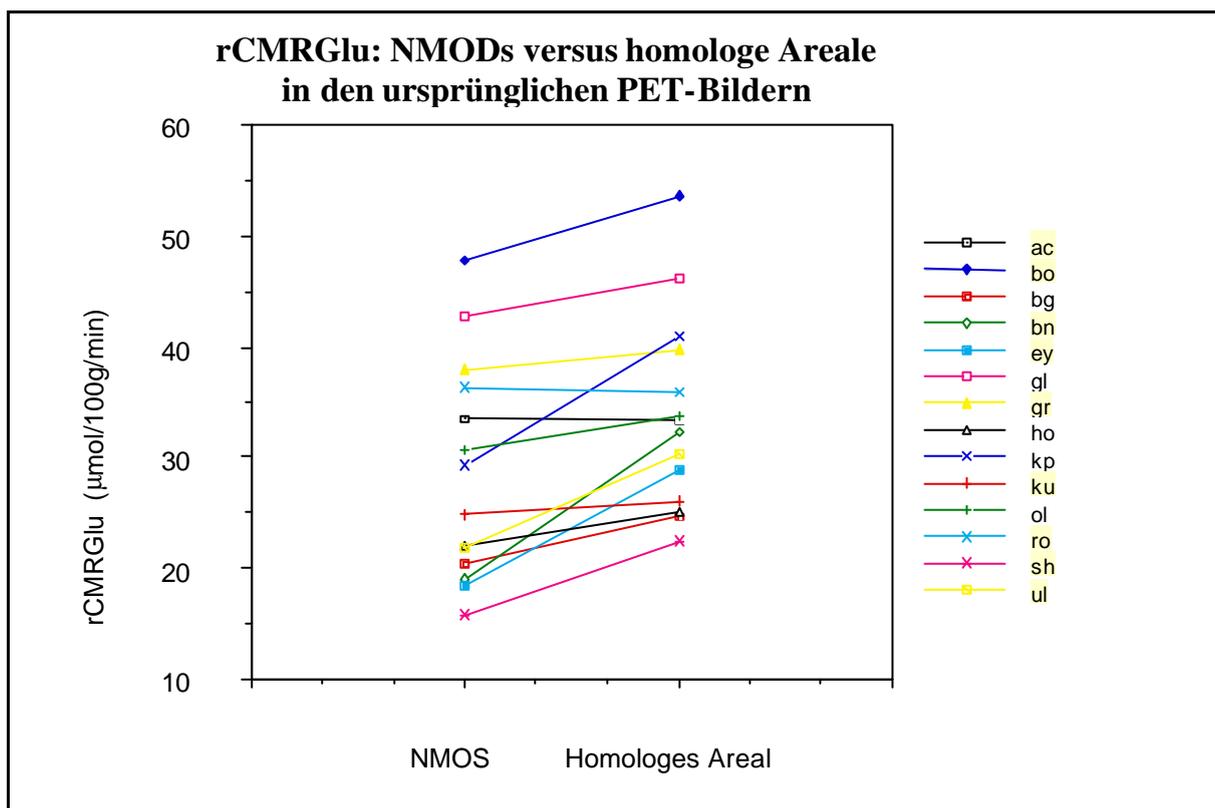
### 7.2.1 Der rCMR<sub>Glu</sub> in den ursprünglichen PET-Daten

Für die definierten Läsionen wurden die regionalen rCMR<sub>Glu</sub>-Werte in den ursprünglichen PET-Bildern der Patienten, vor Korrektur des Partialvolumeneffektes, ausgemessen. Es fanden sich Glukosestoffwechselraten von 15,8 bis 47,7 µg/100g/min, bei einem Mittelwert von 28,6 µg/100g/min (Tabelle 5, S. 47).

Die Evaluation des rCMR<sub>Glu</sub> in den, bezüglich der Dysplasien homologen Arealen der kontralateralen Hemisphären, demonstrierte in den ursprünglichen PETs Glukosestoffwechselraten von 22,4 bis 53,5 µg/100g/min, bei einem Mittelwert von 33,7 µg/100g/min. Der rCMR<sub>Glu</sub> in den homologen Arealen lag somit im Bereich entsprechender Normwerte (Seitz et al., 1994; von Giesen et al., 1994; Heiss et al., 1984).

Im Schnitt lag der rCMR<sub>Glu</sub> in den neuronalen Migrations- und Organisationsstörungen um 16 % niedriger als im homologen, nichtbetroffenen Hirngewebe der Gegenseite (Spanne: -0,7 bis +41%; SD: 14 %). Damit war der Glukosestoffwechsel in den NMODs signifikant niedriger als in den homologen Arealen (Tabelle 5, S. 47 und Abb. 13).

Abbildung 13:



Bei zwei Patienten (ac und ro) bestanden geringe Seitenunterschiede, 0,08 bzw. 0,67%, zu ungunsten des homologen Areals, bei zwei weiteren Patienten lag der Seitenunterschied zu Gunsten des homologen Areals unter 5% (Patienten gr und ku). Diese vier Patienten hatte weder neurologische Defizite noch eine kontinuierliche Verlangsamung im interiktalen EEG. Im Vergleich hierzu fanden sich in der Gruppe

der Patienten mit Stoffwechsellinderungen von mehr als 5 % in den NMOD (n = 10) in 50 % der Fälle kontinuierliche Verlangsamungen, bzw. in 60 % der Fälle somatische neurologische Defizite. Der Vergleich der Patienten mit Reduktion des rCMRGlucose von mehr als 5% (n=10), bzw. von weniger als 5% (n=4) im Bereich der NMOD ergab keine Unterschiede (jeweils  $p > 0.05$ ) in Bezug auf :

- Anfallsfrequenz,
- Dauer des Anfallsleidens,
- Frequenz interiktaler ETPs,
- postoperative Anfallsfreiheit,
- neuropsychologische Defizite oder
- psychiatrische Anamnese.

Bei vier Patienten (bg, gl, ho, ol), bei denen in den ursprünglichen PET-Bildern keine, wohl aber nach der PVC, Auffälligkeiten gesehen worden waren, erwies sich der rCMRGlucose der NMODs im Seitenvergleich mit den homologen Arealen dennoch zum Teil als deutlich gemindert (Mittelwert = 11%, Spanne = 7 - 17 %).

Da nur drei der Patienten generalisiert tonisch-klonische Anfälle in ihrer Krankengeschichte hatten, wurde auf einen Vergleich des rCMRGlucose in den NMOD zu den übrigen Patienten verzichtet.

Die Minderung des rCMRGlucose der NMOD korrelierte ebenfalls nicht mit dem Verhältnis von grauer zu weisser Substanz innerhalb der Läsionen (siehe Abschnitt 7.2.4).

### **7.2.2 Der rCMRGlucose nach der PVC**

Nach PVC lag der rCMRGlucose im Bereich der NMODs bei 16,8  $\mu\text{g}/100\text{g}/\text{min}$  bis 54,1  $\mu\text{g}/100\text{g}/\text{min}$  mit einem Mittelwert von 30,8  $\mu\text{g}/100\text{g}/\text{min}$  (siehe Tabelle 5, S. 47).

Die Auswertung der homologen Areale der Dysplasien in den kontralateralen Hemisphären demonstrierte in den Partial-Volumen-korrigierten PET-Bildern Stoffwechselraten für den rCMRGlucose von 23,2 bis 59,5  $\mu\text{g}/100\text{g}/\text{min}$  bei einem Mittelwert von 35,5  $\mu\text{g}/100\text{g}/\text{min}$  (Tabelle 5, S. 47).

Im Schnitt lag der rCMRGlucose in den NMODs also um 14 % niedriger als im homologen, nichtbetroffenen Hirngewebe. Dieser Unterschied war hochsignifikant ( $p = 0,008491$ ).

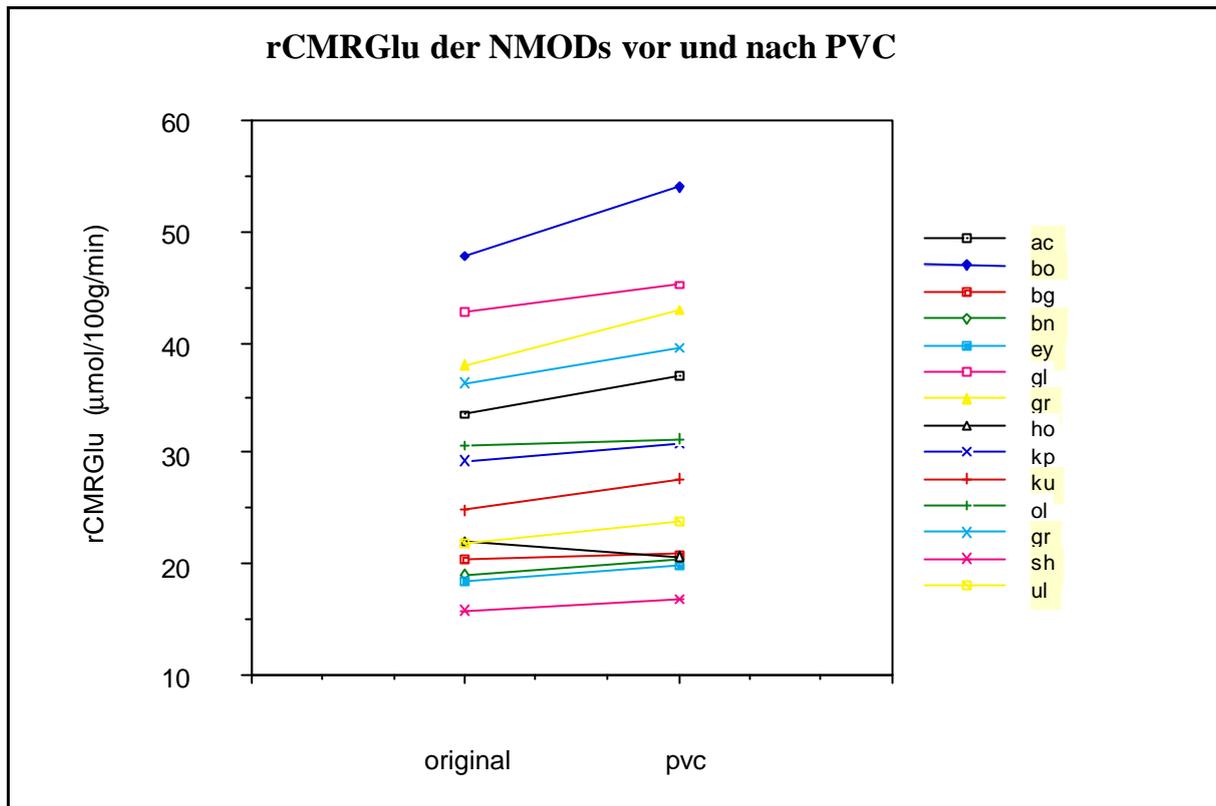
### **7.2.3 Differenz der Stoffwechselwerte vor und nach der PVC**

Durch die Partialvolumenkorrektur erhöhten sich die Durchschnittswerte des rCMRGlucose jeweils im gesamten Hirn, in den homologen Arealen und in den NMODs (Tabelle 5, Seite 47).

Für das gesamte Gehirnparenchym betrug die Steigerung des globalen rCMRGlucose im Mittel 4,5%. Die Spanne betrug 2 bis 11 %, bei einer Standardabweichung von 1,7 %.

Im Bereich der NMODs betrug die Steigerung des rCMRGlucose im Schnitt 2,2 % bei einer Spanne: von - 1,4 bis + 6,4 % und einer Standardabweichung von 2 %. Die Erhöhungen des rCMRGlucose durch die PVC waren in den NMODs signifikant ( $p = 0,001065$ , Abb. 14, S. 50 und Tabelle 6, S. 52).

Abbildung 14:

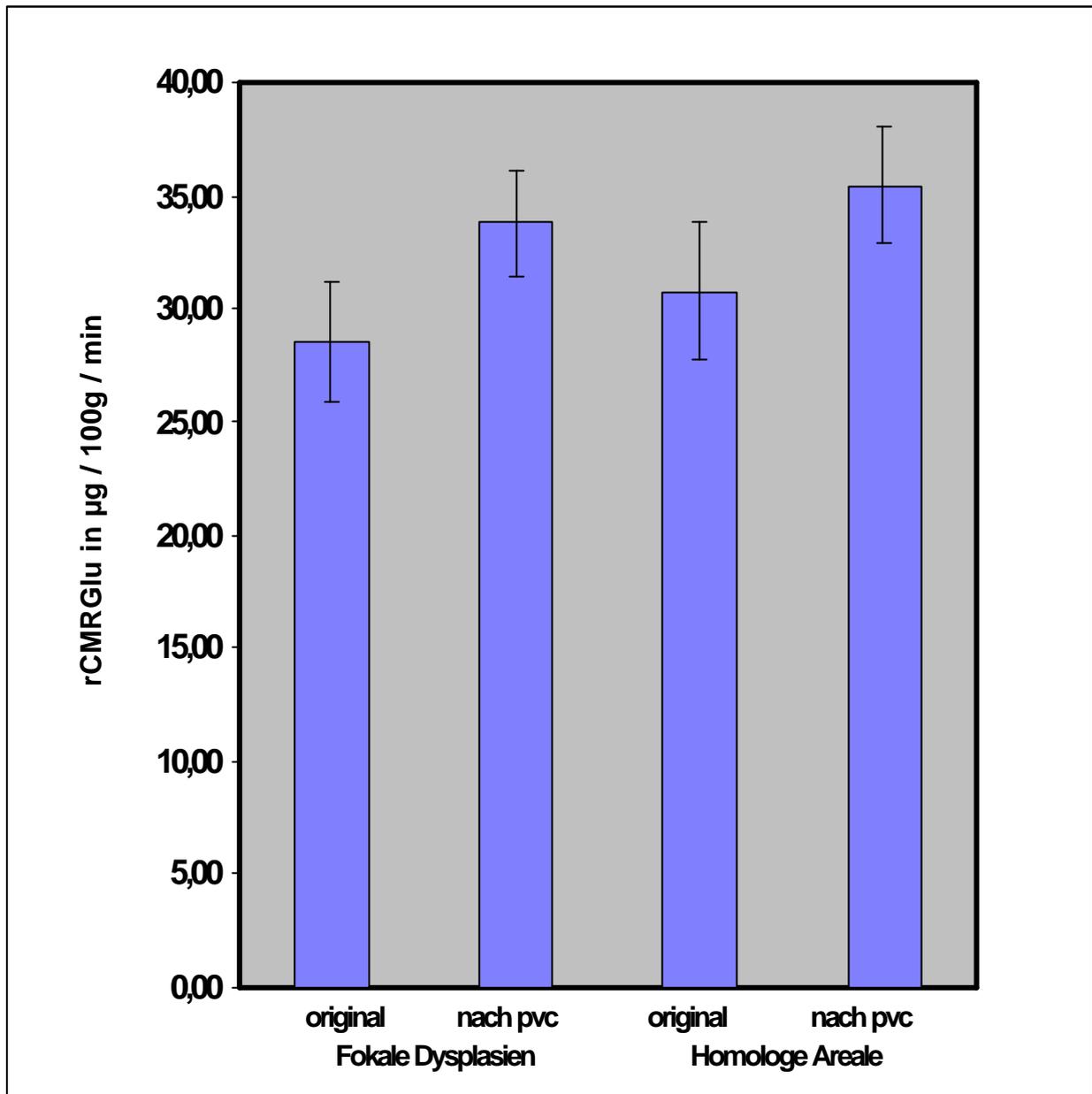


Im Bereich der homologen Arealen betrug die Steigerung des rCMRGlu im Schnitt 1,7 %, mit einer Spanne von - 0,2 bis + 6 % und einer Standardabweichung von 1,7 % (Abb. 15, S. 51 und Tabelle 6, S. 52). Die Erhöhungen des rCMRGlu durch die PVC waren in den homologen Arealen der nicht betroffenen Gegenseite (HA) ebenfalls signifikant ( $p = 0,002157$ ).

Der Quotient des rCMRGlu in den NMODs geteilt durch den rCMRGlu in den homologen Arealen erhöhte sich durch die PVC von 0,828 auf 0,856 bzw. um 0,028 (Tabelle 7, S. 52).

Die PVC veränderte aber nicht den Metabolismus in den NMODs im Vergleich zu den kontralateralen homologen Arealen (Tabelle 5, S. 47).

Abbildung 15: Veränderung des rCMRGlu durch die PVC



**Tabelle 6:**

**Veränderung des rCMRGl<sub>u</sub> durch die Partialvolumenkorrektur in %**

	Veränderungen des rCMRGl <sub>u</sub> durch PVC in %	
	NMOD	HA
ac	3,4	-0,3
bo	6,4	6,0
bg	0,4	1,4
bn	1,4	1,6
ey	1,6	2,0
gl	2,5	1,3
gr	5,1	1,2
ho	-1,4	4,1
kp	1,5	2,4
ku	2,8	0,3
ol	0,7	-0,2
ro	3,2	1,2
sh	0,9	0,9
ul	2,0	2,1
<b>mean</b>	2,2	1,7
<b>SD</b>	2,0	1,7
<b>Max</b>	6,4	6,0
<b>Min</b>	-1,4	-0,3

**Tabelle 7:**

**Differenzen der Quotienten (NMOD/HA) vor und nach PVC**

	Quotienten rCMRGl <sub>u</sub> NMOD / rCMRGl <sub>u</sub> im homologen Areal	
	ursprüngliche PET	PVC-PET
ac	1,001	1,115
bo	0,892	0,908
bg	0,826	0,798
bn	0,588	0,602
ey	0,636	0,647
gl	0,926	0,953
gr	0,954	1,05
ho	0,877	0,708
kp	0,7	0,706
ku	0,952	1,049
ol	0,808	0,936
ro	1,007	1,059
sh	0,708	0,722
ul	0,72	0,736
<b>mean</b>	0,828	0,856
<b>SD</b>	0,138	0,173
<b>SEM</b>	0,221	0,229
<b>Max</b>	1,007	1,115
<b>Min</b>	0,588	0,602

**7.2.4 Das Verhältnis von grauer zu weisser Substanz in den NMOD**

Das angewandte Segmentierungsverfahren ließ die graue und weiße Substanz erkennen, wodurch deren jeweiliger Anteil zu quantifizieren war. Der Anteil weißer Substanz an den NMODs betrug durchschnittlich 8,5 % bei einer Standardabweichung von 5,3, die Spanne erstreckte sich von 0,4 bis 18,4 %.

Über 90 % des Läsionsvolumens wurden demgemäß als graue Substanz eingeschätzt. Die Gruppe der Patienten (ac, gr, ku, ro), die keinen Hypometabolismus > 5 % im ursprünglichen PET zeigten, unterschied sich bezüglich dieser Verteilung nicht von der Gruppe mit reduziertem rCMRGl<sub>u</sub> (p > 0.05).

In der Gruppe mit hypometabolen NMODs (Minderung des rCMRGl<sub>u</sub> > 5 %) betrug der durchschnittliche Anteil weisser Substanz 8,5 % und unterschied sich damit nicht von dem der Gruppe ohne Hypometabolismus im Bereich der NMODs mit einem durchschnittlichen Anteil weisser Substanz an den Läsionen von 8,3 % (Tab. 8, S. 53).

**Tabelle 8: Durchschnittlicher Anteil weißer Substanz an den Läsionen**

	Gesamtgruppe	Hypometabolismus der NMOD < 5 %	Hypometabolismus Der NMOD > 5 %
<b>Anzahl Patienten</b>	n = 14	n = 4	n = 10
<b>Mean</b>	8,5 %	8,5 %	8,3%
<b>SD</b>	5,3 %	5,2 %	5,8 %

**7.2.5 Läsionsgrößen**

Die Größe der NMODs, so wie sie sich in den ursprünglichen, bzw. im Falle der Patientin kp in den homogenisierten MRT-Bildern (128x256x256 Voxel) darstellte, variierte von 2,4 bis 146,2 cm<sup>3</sup>. Die weite Streuung wird verdeutlicht durch eine Standard-abweichung von 43,9 cm<sup>3</sup> bei einem Mittelwert von 28,3 cm<sup>3</sup> (Tabelle 9).

Die Läsionen stellten sich nach der Koregistrierung und Interpolation der MRT-Bilder auf 14 Schichten auf zwei bis vierzehn Schichtbildern von 6,5 mm Dicke dar, wobei ein Mittelwert von 5,5 Schichten mit einer Standard-abweichung von 3,6 Schichten einherging. Bei einer Patientin (ho) wurde die NMOD links frontal (im Bereich der SMA) durch die aufgezeichneten PET-Schichten nur teilweise erfaßt (0,2 von 3,3 cm<sup>3</sup>). In ihrer gesamten dorso-ventralen Ausdehnung würde sie sich über zwei benachbarte Schichten von je 6,5 mm Dicke erstrecken.

**Tabelle 9: Läsionsgrößen**

Patienten-Kennung	Volumen in cm <sup>3</sup>	Anzahl der PET-Schichten
ac	5,9	(n =) 5
bo	6,3	5
bg	4	3
bn	146,2	14
ey	26,4	6
gl	84,6	12
gr	3,2	3
ho	3,3	(1)
kp	8,9	4
ku	4,4	2
ol	5	5
ro	2,4	4
sh	63,4	6
ul	7,5	3
mean	26,3	5,5
SD	42,8	3,6
Max	146,2	14
Min	2,4	2 (1)

mean = Mittelwert  
 SD = Standardabweichung  
 Max = Maximum; Min = Minimum

In dieser Arbeit ist es gelungen den rCMRGlucose in histologisch nachgewiesenen epileptogenen NMOD im interiktalen Intervall als herabgesetzt zu dokumentieren. Die Minderung des rCMRGlucose betrug im Seitenvergleich durchschnittlich 16 % (Tabelle 5). Die Definition der Läsionen geschah dabei nach strukturellen Merkmalen in den MRT-Bildern, unabhängig von der Darstellbarkeit und Ausdehnung von Stoffwechselveränderungen in den PET-Bildern. Es soll betont werden, daß die hier bearbeiteten NMODs bezüglich ihrer Ausprägung und Größe heterogen waren. Trotz der klinisch-epileptologischen Hinweise auf weitreichende Hirnschädigungen hatten die Patienten deutliche Schwerpunkte der strukturellen Auffälligkeiten im Sinne umschriebener fokaler Dysplasien bzw. NMODs. Die Ergebnisse wurden durch ein neu implementiertes Verfahren zur dreidimensionalen Korrektur des Partial-Volumens in den räumlich unzureichend aufgelösten PET-Bildern erzielt. Unter methodisch-technischen Gesichtspunkten wurde in dieser Studie die prinzipielle Durchführbarkeit der Partial-Volumen-Korrektur in 3D gezeigt. Dabei waren zahlreiche interaktive Arbeitsschritte erforderlich, die weitere Entwicklungsarbeit hinsichtlich einer wünschenswerten Automatisierung des Verfahrens als notwendig erscheinen lassen. Kritisch ist auch eine Verbesserung der Partitionierung durch die Anwendung neuerer, geeigneter MR-Sequenzen. Da eine anatomische Validierung der MR-Segmentierung prinzipiell nicht möglich ist, ist bei der Interpretation der aus der Partial-Volumen-Korrektur hervorgegangenen quantitativen Bilddaten Zurückhaltung geboten. Die Überschätzung des Anteils der grauen Substanz am Gesamtvolumen des Gehirns durch die Partitionierung der T1 gewichteten MR-Sequenzen bedingte nämlich eine Unterschätzung des rCMRGlucose in den Partialvolumen-korrigierten metabolischen Daten. Dies erklärt, warum sich die Stoffwechselwerte durch die Korrektur des Partial-Volumens nur um durchschnittlich 4,5 % erhöhten, obschon von einer Unterschätzung der Aktivitätskonzentration in den Originaldaten von ca. 20 % ausgegangen werden muß. Im Modell lassen sich Aktivitätsverteilungen mit um bis zu 75 % erniedrigten Messwerten in der PET simulieren (Maziotta et al., 1981). Eine Verbesserung nach dem von (Bullmore et al., 1995) vorgestellten computerbasierten Klassifikationsverfahren, sowie die von (Knorr et al., 1993) veröffentlichte Redistribution würden ein hervorragendes Werkzeug zur Korrektur des Partial-Volumens in der Positronen Emissions Tomographie und zur Darstellung neuronaler Migrations- und Organisationsstörungen zur Verfügung stellen.

Durch die hier vorgestellten Arbeitsschritte der PVC verbesserte sich die Darstellbarkeit der NMOD. Bereits in den durch Homogenisierung bearbeiteten MRTs waren die NMOD als fokale Veränderungen besser abzugrenzen als in den originalen MRTs. Durch die PVC wird diese Verbesserung auf die korrigierten PET-Bilder übertragen. Auffällig war, daß nunmehr die Ausdehnung des Hypometabolismus weitgehend dem der strukturellen Auffälligkeiten entsprach. Dieser Beobachtung dürfte der klinische Verlauf entsprechen, nach welchem eine wesentliche Verbesserung der Anfallssituation durch die Operation für 50 % der Patienten erreicht wurde: 5 der Patienten (38%) wurden anfallsfrei, bei zwei weiteren Patienten wurde die Anfallssituation durch den Eingriff lohnenswert gebessert (Engel et al., 1993): eine Patientin wurde bis auf nächtliche Ereignisse anfallsfrei, eine weitere war zunächst circa zwei Jahre anfallsfrei und hat dann wieder Anfälle erlitten, jedoch deutlich seltener und weniger beeinträchtigend als ihre habituellen.

Bei 6 Patienten (43%) hat sich die Anfallsituation nicht zufriedenstellend gebessert. Dies kann dadurch erklärt werden, daß bei 2 dieser Patienten operativ eine Teilläsion belassen wurde um funktionell bedeutsames Hirngewebe zu schonen. Bei 5 Patienten wird ein weiterer Eingriff diskutiert. Bei 1 Patienten liegt die Reoperation weniger als zwei Jahre zurück, so daß sich zur Zeit eine Klassifikation des postoperativen Verlaufs verbietet.

Die MRT ist ein wichtiges Werkzeug bei der Lokalisation epileptogener NMOD und die PET erlaubt die Abbildung des metabolischen Zustandes. Meist wurden Minderungen des rCMRGlucose dokumentiert, gemäß Literatur insbesondere, wenn gliöse Veränderungen vorliegen (Seitz et al., 1996). Ein Hypermetabolismus wurde bei hoher epileptischer Aktivität nachgewiesen (Witte et al., 1994; Volkmann et al., 1998). Die PVC hilft diese metabolischen Störungen strukturellen Läsionen besser zuzuordnen. Die Homogenisierung der MRT und die PVC, so wie sie hier vorgestellt wurden, lassen sich in der prächirurgischen Diagnostik epileptogener NMOD daher nutzbringend einsetzen.

Die technischen Aspekte und die inhaltlichen Ergebnisse hinsichtlich epileptogener NMOD werden nachfolgend ausführlich diskutiert.

## **8.1 DISKUSSION DER METHODEN**

### **8.1.1 PET: Datenerhebung, Berechnung quantitativer Hirnstoffwechselbilder und konventionelle Auswertung**

Die Erhebung des rCMRGlucose der 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-deoxyglucose erfolgte unter Anwendung kinetischer Konstanten und der lumped constant im steady-state-Verfahren (Phelps et al., 1979, Reivich et al., 1985 und Huang et al., 1980). Das Verfahren darf nunmehr in der klinischen Diagnostik als etabliert gelten. Die von uns erhobenen rCMRGlucose-Daten lagen im Bereich dessen, was in der internationalen Literatur angegeben ist (v. Giesen et al., 1994; Seitz et al., 1994, Heiss et al., 1984).

### **8.1.2 Koregistrierung von PET und MRT**

Da die PET-Bilder funktionelle Information enthalten, die räumlich nur schlecht aufgelöst ist, ist eine Interpretation gerade von Patientendaten mit struktureller Hirnläsion nur durch Koregistrierung mit Bilddaten, die eine hohe räumliche Auflösung struktureller Bilddaten liefern, möglich. Bevorzugt kommen hierfür MR-tomographische Daten zur Anwendung. Ziel der vorliegenden Studie war es, PET- und MRT-Bilddatensätze, die das nämliche Patientengehirn in nicht-identischen räumlichen Ausrichtungen zeigen und unterschiedliche Informationen über dieses Gehirn geben, zur Deckung zu bringen, um sie im direkten räumlichen Bezug vergleichen zu können.

Das angewandte Überlagerungsverfahren eröffnete die Möglichkeit Bilddatensätze mit unterschiedlichen räumlichen Auflösungen bearbeiten zu können. Es setzte jedoch deckungsgleiche Oberflächen in den unterschiedlichen Bilddatensätzen, das heißt hier in den PET- und MRT-Bildern, voraus. Für die Überlagerung wurde auf der Hirnoberfläche im PET jeweils ein Gitter aus möglichst weit gestreuten Berechnungspunkten definiert. Die Summe (bzw. die „root mean square distance“) der Euclid'schen Abstände der Punkte auf der Hirnoberfläche im PET-Bild zum jeweils

nächstgelegenen Punkt der Hirnoberfläche in dem MRT-Bild, galt es dann durch schrittweise computerberechnete Näherungen zu minimieren. Eine 4 x 4 Matrix beschrieb die räumliche Beziehung der beiden Datensätze zueinander. War der niedrigste berechenbare Abstand gefunden, lagen die beiden Volumina so passgenau wie möglich übereinander und die isotropen Schichtbilder der höher aufgelösten Modalität, hier die der MRT, konnten in der so definierten Ausrichtung neu berechnet werden. So entstand ein neuer 3-D MR-Bilddatensatz, der in seiner Ausrichtung und nach einem Interpolationsvorgang, auch in seiner Auflösung, derjenigen der ursprünglichen PET-Schichtbilder entsprach. Damit war der Pixel zu Pixel Vergleich zwischen PET- und MRT-Daten möglich. Die angewandten Algorithmen sind integrierte Bestandteile der Software Analyze® von CNSoftware Inc., Stewartville, Maine, USA und kamen unmodifiziert und vorgabengetreu zum Einsatz.

Die Qualität der Koregistrierung bei diesem Verfahren hing im wesentlichen vom Grad der Übereinstimmung der Oberflächen in den individuellen Bilddatensätzen ab. Die MRTs stellten den gesamten Patientenkopf einschließlich der Haut dar. Die PET-Daten bildeten bereits im Original kaum Schädel- und Weichteilgewebe, sondern, wegen der hohen Stoffwechselrate des Gehirns, in der Hauptsache nur dessen Parenchym ab (Abb. 1, S. 29). Um der Forderung nach einer gemeinsamen Oberfläche nachzukommen, mußte in beiden Bilddatensätzen die Gehirnoberfläche freigestellt werden. In den MRTs galt es, das Hirn vom umliegenden Gewebe, also von den Meningen, dem Schädel, den Augen und anderen anliegenden Weichteilen freizustellen (Abb. 3, S. 31). Bei den PET-Daten mußte das Hirngewebe von einem Kranz niedriger Stoffwechselaktivität, bedingt durch Galen, Schädel und Umgebungsrauschen abgegrenzt werden.

Zur Verbesserung der Koregistrierung wurde das Verfahren modifiziert: im Gegensatz zum Matching mit Volumen-Masken gemäß dem von Bosmans et al. (1990) vorgestellten Verfahren, wurden binäre Masken der Gehirnoberfläche von einem Pixel Breite zum Einsatz gebracht. Das hatte den Vorteil, daß Oberflächenanteile der Templates, die nicht zweifelsfrei Oberflächenanteile des Gehirns repräsentierten, leicht zu entfernen waren und das Ergebnis nicht verfälschen konnten (Abb. 4, S. 31). Durch ein einfaches „Korrigieren“ der fraglichen Region auf den Wert null konnten nur auf den verbleibenden, zweifelsfreien Oberflächenbestandteilen des Gehirns Gitterpunkte durch das computergesteuerte Matchingverfahren definiert werden. Die Anzahl der möglichen Rasterpunkt erniedrigte sich geringfügig, die Anzahl der tatsächlich bearbeiteten Gitterpunkte blieb hingegen unverändert. Bei gefüllten Volumentemplates hätte diese Vorgehensweise nicht erfolgen können, weil durch jedes Editieren stets neue Oberflächen definiert worden wären.

#### **8.1.2.1 Freistellung des Gehirns: MRT**

Für die Freistellung des Gehirnvolumens in den MRTs mit der verwendeten Software Analyze® wurde ein semiautomatisches Verfahren eingesetzt (Bosmans 1990, Höhne 1992). Dieses wurde zunächst auf die Bilddaten aller Patienten angewandt. Bei Verwendung für die Partialvolumenkorrektur wurde ersichtlich, daß die Ergebnisse dieses semiautomatischen Verfahrens die für diesen Prozeß notwendigen Kriterien hinsichtlich der Präzision der Segmentierung nicht erfüllten. Es erfolgte daher zusätzlich eine manuelle Freistellung. Eine Trennung des Hirngewebes von umliegendem Fremdgewebe, insbesondere von Meningen, Brückenvenen und anderen

Blutgefäßen, periorbitalem Fettgewebe etc., war erforderlich. In der Scheitelregion, war dies regelhaft problemlos möglich. In Bereichen mit unmittelbarem Anschluß an angrenzende Strukturen blieb ein nicht unerheblicher Unsicherheitsfaktor bestehen. Problemzonen stellten regelmäßig die Augen, die Schädelbasis mit der Sella turcica, der Hirnstamm und größere Gefäße und deren Konvolute (z.B. periinsulär) dar. Als Editierwerkzeug wurde ein Strich von einem Pixel Breite benutzt. Zu berücksichtigen bleibt, daß auch Magnet Resonanz Tomographien einem Partialvolumeneffekt unterliegen und schon bei einer Mißinterpretation von zwei Pixeln Breite und einer Voxelgröße von bis zu 1x1x1,67 mm, ggf. die Hälfte der Hirnrinde (eine Kortexdicke von ca. 5 - 6 mm voraussetzend) fälschlich abgetrennt werden kann.

### **8.1.2.2 Freistellung des Gehirns: PET**

Die Demarkation der Grenze zwischen der Hirnoberfläche und dem Rauschen des Hintergrundes der PET-Bilder hat sich als schwierig erwiesen: Versuchte man durch Schwellenwert-Routinen die Störungen im Bildhintergrund zu eliminieren, so wurden regelmäßig Pixel des Hirnvolumens mitgelöscht, ehe die Störungen im Hintergrund bereinigt waren. In einem ersten Schritt half bei der vorgestellten Arbeit der Umweg über die Berechnung binärer Templates von Gehirn und Hintergrund, die, nachdem das Rauschen rückstandslos entfernt worden war, mit Füllwerkzeugen flächig gefüllt und dann wieder mit den ursprünglichen PET-Daten multipliziert wurden. Die Ergebnisse dieses Ansatzes waren nur für einige Patienten zufriedenstellend.

Der schließlich angewandte Ansatz bestand darin, bei den PET-Scans ebenfalls Hüll-Templates anzuwenden. Diese Hüll-Templates wurden erstellt durch eine Schwellenwert-Transformation an Pixeln mit Kortexoberflächen- bzw. Übergangstypischem Aktivitätswerten und der nachfolgenden Demarkation der Außenseite des so entstandenen Hohlraumes durch einen Strich von einem Pixel Breite. Alle anderen Voxel des Bildvolumens wurden auf den Wert Null gesetzt. Die Erfahrung mit den hier vorgestellten Patientendaten zeigte, daß derartige binäre Silhouetten sehr einfach erstellt werden konnten und durch Einsatz unterschiedlicher Editierfunktionen individuelle Lösungen für die einzelnen PET-Datensätze erzielt werden konnten (Abb. 10, S.42).

### **8.1.2.3 Qualitätssicherung**

Eventuellen Ungenauigkeiten, die durch die Lage der Demarkation auf, in oder unter der tatsächlichen Gehirnoberfläche entstanden, wurde durch die Stretchingfunktion der Algorithmen zur Koregistrierung Rechnung getragen. Nachteil der handsegmentierten Templates für die Koregistrierung ist der hohe Zeitaufwand, den das schichtweise Editieren erfordert. Im vorgestellten Falle wurde in drei Raumrichtungen nachbearbeitet. Für die PET-Bilder 14x128x128 Schichten, für die MRT-Bilder 128x256x256 Schichten, wobei der Durchgang in der dritten Raumrichtung regelmäßig überwiegend der Kontrolle diente und sich kaum mehr Bedarf an Nachbearbeitung erkennen ließ. Für die klinische Routine bietet sich diese Form der Bildbearbeitung daher nicht an. Anwendung in der klinischen Routine wird die Korrektur des Partialvolumens nur dann erfahren können, wenn befriedigende automatisierte Segmentierungsverfahren aus den Vorarbeiten entwickelt werden (Rougon 1991, Cohen 1992, Mangin 1994, Zijdenbos 1994, Bullmore 1995), denn nur

nach erheblichem zeitlichen Aufwand waren die Ergebnisse im Rahmen dieser Studie so, daß sie den Bedürfnissen der Partialvolumenkorrektur genügten.

Für diese Studie ermöglichte das vorgestellte Verfahren eine hohe Genauigkeit bei der Koregistrierung. Die von CNS, dem Vertreter der Software Analyse, für eine gutes Matchingergebnis vorgegebenen Zielwerte (root-mean-square average) wurden in allen Fällen um bis zu 25 % unterboten. Mit den angewandten Verfeinerungen bei der Erstellung der Templates ließ sich dieses Ergebnis bei visueller Beurteilung nochmals verbessern, wohingegen sich die gemittelte Berechnung der Euclid'schen Abstandswerte nur geringfügig änderte. Das erklärt sich durch die verkleinerten Matchingflächen und die daraus resultierenden größeren Abstände zum nächstgelegenen Punkt auf dem Matchingpartner. Die Qualitätssicherung läßt sich aus prinzipiellen Gründen nur bis zu einem gewissen Grad an Hand dieses Abstandes betreiben, denn es erfolgt bei diesem Verfahren zum einen keine Punkt-zu-Punkt Paarung, und zum anderen werden Abbilder eines nicht-rigiden Körpers, nämlich lebenden menschlichen Hirngewebes, welche zeitversetzt und unter verschiedenen Lagerungsbedingungen erstellt wurden, koregistriert, so daß eine vollständige Übereinstimmung nicht zu erwarten ist. Daraus folgt, daß der minimale, durch den Matchingalgorithmus erzeugte Abstand nicht an jedem Punkt die Qualität der Koregistrierung widerspiegelt (Mangin 1994). Im vorgestellten Falle sprechen aber sowohl die visuelle Beurteilung als auch die gemessenen Abstandswerte für eine bis dahin unerreichte Präzision der Koregistrierung (Abb. 5, S. 34). Damit aber war eine wichtige Grundanforderung der folgenden Bearbeitung erfüllt.

### **8.1.3 Minderung des Partialvolumeneffektes**

#### **8.1.3.1 Partialvolumeneffekt**

Der Partialvolumeneffekt entsteht durch die Unterschiedlichkeit des wirklichen Aktivitätsvolumens im gemessenen Objekt und der gemessenen Aktivitätsverteilung bei geringer räumlicher Auflösung des Tomographen. Das Verhältnis von tatsächlicher Isotopenkonzentration zu gemessener Isotopenkonzentration wird als Recovery-Coefficient bezeichnet. Der PVC hat zwei Auswirkungen auf die PET-Bilder: Die Kontamination der Aktivität eines Voxels durch die Aktivität in benachbarten Strukturen „spill over“ (Herrero, 1988; Litton, 1984), sowie die verminderte Signalausbeute aus kleinen Strukturen innerhalb eines Meßraumes: „mixed activity sampling“ (Hoffmann, 1979).

Vorarbeiten belegen, daß eine signifikante Unterschätzung der tatsächlichen Konzentration des Isotops auf Grund des Partialvolumeneffektes selbst noch bei Strukturen erfolgt, deren Größe das circa 2,5fache der „full width at half maximum (FWHM)“ des Tomographen beträgt (Hoffman et al., 1979; Kessler et al., 1984 und Knorr et al., 1993). Bei den bearbeiteten Daten wären das Strukturen mit ca. 16 mm Länge.

Besondere Bedeutung erfährt das Phänomen in der neurologischen Bildgebung bei hirnatrophischen Prozessen. Der überproportionale Liquoranteil führt zu einer Unterschätzung der Tracerkonzentration im Kortex (Labbe 1996). Dies macht insbesondere jene kortikalen NMOD, in deren Zusammenhang vertiefte und verbreiterte Sulci und regionale Atrophien zu beobachten sind, anfällig für den Partialvolumeneffekt.

Keine der Arbeiten zur Korrektur des Partialvolumeneffektes hat der zufälligen Kolinearität von Vernichtungsstrahlung beim Positronenzerfall oder der Positronenbewegungen vor der Annihilation besondere Beachtung gezollt. Abschirmung, Bildstörungen, Sensibilität der Detektoren und Patientenbewegungen, sind zumindest im Rahmen von Pulsation und Respiration unvermeidbar und verringern zusätzlich die Abbildungsschärfe und tragen ebenfalls zum Partialvolumeneffekt bei. Diese Aspekte finden auch in dieser Arbeit keine gesonderte Berücksichtigung. Inhalt dieser Arbeit war die Partialvolumenkorrektur für den Partialvolumeneffekt, der auf der strukturellen Pathologie der neurologischen Migrations- und Organisationsstörungen beruhte.

### **8.1.3.2 Prinzip der Partialvolumenkorrektur**

Die Partialvolumenkorrektur wurde an Hand von 2-D Datensätzen bereits zuvor vorgestellt und diskutiert (Knorr et al. 1993). Für die hier vorliegenden Daten wurde ein 3-D Kernel entwickelt und angewandt. Es handelt sich im Vergleich zu anderen Verfahren (Meltzer 1990, Müller-Gärtner 1992, Rousset 1993, Ardekani 1993, Meltzer 1996) um eine schlanke Methode, mit überschaubarem Formelwerk, das dennoch drei Kompartimente voneinander abgrenzt, ohne die Definition von ROIs prinzipiell zu fordern. Das Verfahren ist aber nur unter Berücksichtigung der Charakteristika der verwendeten Kamera bei der Berechnung der Korrekturmatrix möglich, da die Rekonstruktionsparameter und die effektive Bildauflösung bekannt sein müssen, um eine effektive Partialvolumenkorrektur vornehmen zu können. Korrigiert wurde der Partialvolumeneffekt, soweit er durch makroskopisch bedeutsame Nachbarschaftsverhältnisse von grauer Substanz, weisser Substanz und Liquor entstand. Partialvolumeneffekte, die durch eine regional unterschiedliche Aktivitätslage gleichartigen, bzw. makroskopisch nicht unterscheidbaren Hirngewebes entstanden, blieben hingegen unberücksichtigt. Die Korrekturmatrix entstand anhand einer probabilistischen Partitionierung struktureller MRT-Daten in Liquor, sowie graue und weiße Substanz und postulierte für jedes der Kompartimente homogene Verhältnisse. Die Korrektur legte nicht den tatsächlichen Aktivitätszustand des Hirns im interiktalen Intervall zugrunde, sondern arbeitete mit einer Simulation unter der Annahme des Idealzustandes, das heißt der gleichmäßigen Aktivitätsverteilung innerhalb eines jeden Kompartiments (Abb. 9, S. 41). Für die Anwendung auf Neuronale Migrations- und Organisationsstörungen, bei denen eine lokale epileptische Aktivität den regionalen Hirnmetabolismus verändert (Witte et al., 1994; Volkmann et al., 1998) war dies ein, mit unserem Ansatz nicht zu beeinflussender Nachteil. Es war jedoch durch fortlaufende Beobachtung gesichert, daß die Patienten während der PET-Messung keine paroxysmalen, insbesondere keine epileptischen, Ereignisse erlitten. (siehe Diskussion der Ergebnisse).

### 8.1.3.3 Homogenisierung

Die Homogenisierung der Kernspinaufnahmen erwies sich als weiterer notwendiger Zwischenschritt. Bereits bei der visuellen Befundung der 3-D FLASH-Aufnahmen waren in homogenen Hirnregionen wie den Basalganglien oder dem Centrum semiovale deutliche Grauwertunterschiede benachbarter Pixel erkennbar, die nicht durch Charakteristika des zugrundeliegenden Gewebes zu erklären waren sondern Bildinhomogenitäten entsprachen. Zudem fanden sich wiederholt geometrisch begrenzte Signalauffälligkeiten (streifen- oder ringförmig), die als Artefakte interpretiert werden mußten. Durch das Homogenisierungsverfahren wurden die Masseschwerpunkte der Grauwerte ganzer Schichten an die Gravitätszentren der jeweiligen Nachbarschichten angepaßt, indem die Verlaufskurve der aneinandergereihten Masseschwerpunkte mehrfach gefiltert wurde (Abb. 6, S.38). Dieses Prozedere wurde in allen drei Raumrichtungen durchgeführt. Dieses Homogenisierungsverfahren veränderte nicht das Verhältnis bestimmter Grauwerte innerhalb einer Schicht, bewertete also nicht Pixel im Kontext ihrer zweidimensionalen Umgebung neu. Somit erfolgte keine unzulässige Neubewertung einzelner Pixel innerhalb der Evaluationsebenen, und die Volumina erfuhren keine Schärfeminderung.

### 8.1.3.4 Partitionierung der MRTs

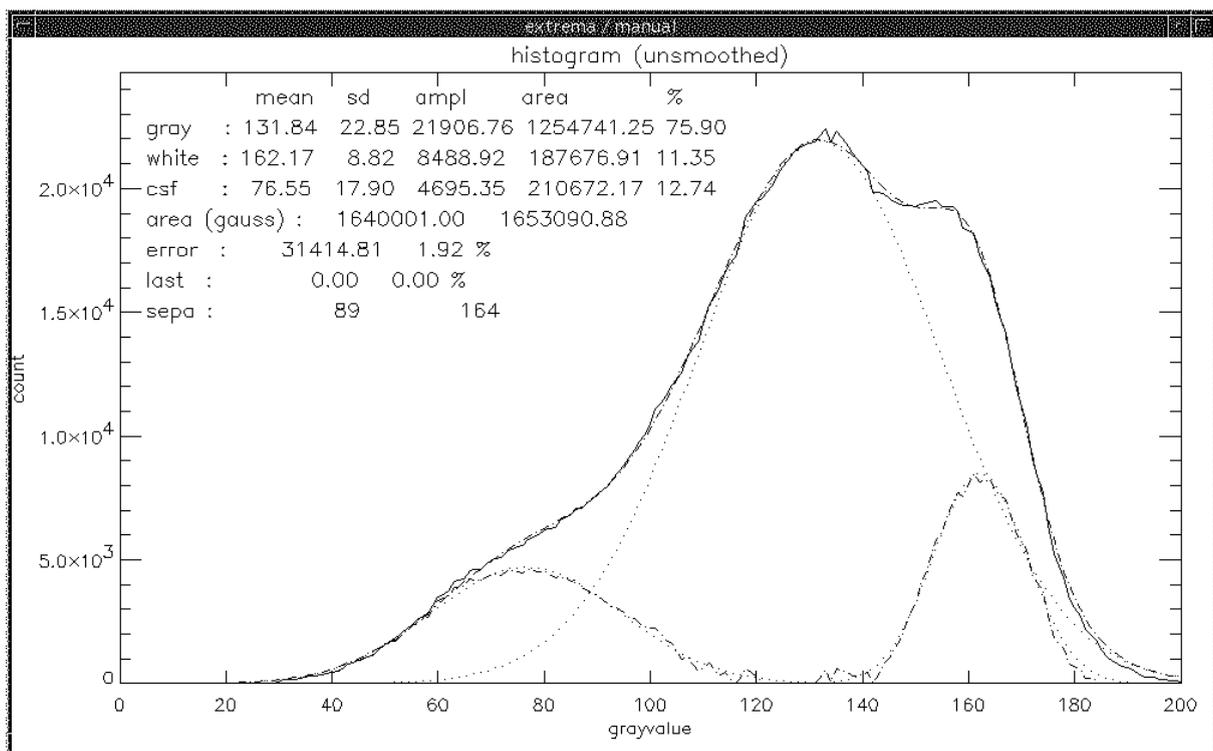
Die Partitionierung war neben der Segmentierung einer der kritischen Vorgänge bei der Partialvolumenkorrektur. Das Verfahren basierte auf der Annahme, daß die Häufigkeiten, mit denen bestimmte Graustufenwerte in einem MRT vorkamen, durch die Massenverhältnisse von drei Kompartimenten bestimmt wurden: weiße Substanz, graue Substanz und Liquor. Müller-Gärtner (1992) wird von Rousset (1993) so zitiert, als setze er voraus, daß die Aktivität in der weissen Substanz und im Liquor in den ursprünglichen PET-Daten direkt gemessen wird. In dieser Hinsicht ist die Inbetrachtung dreier Kompartimente, die sich bezüglich der gemessenen Aktivitätsverteilung wechselseitig beeinflussen, ein wesentlicher Fortschritt. Erste Arbeiten versuchten lediglich den Effekt des Liquorraumes auf die im Hirngewebe gemessene Tracerkonzentration zu eliminieren. Schon diese Methoden erreichten Verbesserungen, insbesondere wenn Atrophien bei den zu Grunde liegenden Krankheiten eine wesentliche Rolle spielten (Herscovitch 1986, Chawluk 1987, Meltzer, 1990).

Das Gesamthistogramm aller Voxel eines Gehirns in den MR-Bildern ergab sich gemäß dem zu Grunde gelegten Drei-Kompartimentmodell aus der Summe von drei normalverteilten Gauss'schen Kurven, welche jeweils eine dieser drei Gewebefractionen repräsentierten. Drei Gauss'sche normalverteilte Kurven wurden nach Schwerpunkt, Amplitude und Standardabweichung interaktiv an das Grauwertistogramm des gesamten Hirnvolumens angepaßt (Abb. 7, S. 39). Akzeptiert wurde eine Anpassung, wenn der Fehler zwischen dem originalen Histogramm der homogenisierten MRT-Bildern und der Summe der drei Gauss'schen Kurven unter fünf Prozent lag. Die Fehler verringerten sich regelmäßig, wenn vier statt drei Kompartimente vorausgesetzt wurden und die vierte Gauss'sche Kurve so eingepaßt wurde, daß die den Liquor repräsentierende Kurve (meist im Bereich der Grauwerte 0 – 50) nochmals aufgeteilt wurde. Bei der Visualisierung der Pixel mit Grauwerten dieser vierten Gauss'schen Kurve fiel eine Verdichtung im Bereich der

Ventrikelböden und der Inselregion auf. Vermutlich wurden hier Gefäße und Plexusstrukturen repräsentiert. Wegen bestehender Vorarbeiten und der deshalb erwarteten höheren Akzeptanz, wurde dennoch das Modell mit drei Kompartimenten beibehalten. Da keine Erfahrungen mit dem Aktivierungsniveau dieses vierten Kompartiments vorlagen, hätte eine gesonderte Betrachtung auch keine Verbesserung des Verfahrens bewirkt. Müller-Gärtner et al., (1992) haben ebenfalls Anhalt für ein viertes Kompartiment gefunden.

Das angewandte Prinzip zur Partitionierung mittels Histogrammen war bereits früheren Arbeiten zugrunde gelegt worden (Herscovitch 1986; Meltzer 1990; Müller-Gärtner 1992; Rousset 1993; Bullmore 1995). Während jedoch die frühere Veröffentlichungen darauf zielten, diskrete Unterschiede zwischen den Kompartimenten zu definieren, wurde für das hier vorgestellte Verfahren eine probabilistische Einschätzung errechnet, die für jeden Grauwert eines MRT-Bildes (0 – 255) die Wahrscheinlichkeit berechnete, mit der er weiße Substanz, graue Substanz oder Liquor repräsentierte. Dieses Vorgehen trug der Tatsache Rechnung, daß sich die drei Kurven teilweise erheblich überschneiden und zudem auch in T1 gewichteten MRT-Bildern gesunder Menschen die gleichen Grauwerte in verschiedenen Hirnregionen vorkamen, obwohl diese unterschiedliche Gewebearten repräsentierten. Durch die Partitionierung wurde zumindest bei neun der vierzehn Patienten (aco, brn, bgm, boe, eys, gle, hor, roh und sch) eine Überschätzung des Volumens der grauen Substanz vorgenommen. Das Volumen der grauen Substanz wurde für diese Patienten mit mehr als dem Doppelten des Volumens der weissen Substanz bestimmt, in Einzelfällen gestaltete sich die Anpassung der Gauss'schen Kurven sehr arbiträr (Abbildung 16).

**Abb. 16:** Bsp. einer mißproportionierten Anpassung der Gauss'schen Kurven



Es wurde deshalb ein Verbesserungsversuch der Partitionierung mit Datenmasken unternommen, bei welchen der Wert jedes MRT-Voxels durch den höchsten Graustufenwert seiner unmittelbar benachbarten Voxel im Kernspintogramm ersetzt wurde. Dadurch konnte die Trennschärfe deutlich erhöht, und das Verhältnis von Grauer zu Weißer Substanz zu Gunsten der Weissen Substanz verschoben werden. Zur Anwendung kamen die Partitionierungen dieser Neuberechnungen anhand benachbarter Graustufenwerte jedoch nicht. Der Eingriff wurde als zu manipulativ verworfen, obschon er die realistischeren Ergebnisse hervorgebracht hätte. Es muß festgestellt werden, daß die T1 gewichteten Sequenzen in der vorliegenden Qualität für das angewandte Partitionierungsverfahren nicht optimal geeignet waren und daher von einer deutlichen Überschätzung des Volumens der grauen Substanz ausgegangen werden muß.

Müller-Gärtner et al. (1992) berechneten in der Fehleranalyse für die Partitionierung eine Unterschätzung der Tracerkonzentration der grauen Substanz von 6 %, bei einem Segmentierungsfehler zwischen Grauer und Weißer Substanz von einem Pixel, die zu einer Überschätzung des Volumens der grauen Substanz von 22 % führte. Daher sind auch für die Messungen nach der Korrektur des Partialvolumens, auf Grund der Überschätzung des Volumens der grauen Substanz bei der Partitionierung, zu niedrige rCMRGlu-Werten vorherzusehen. Das hier angewandte Partitionierungsverfahren zeigte sich im Vergleich mit den Arbeiten von Müller-Gärtner (1992) und Bullmore (1995) in mancherlei Hinsicht unterlegen. Ersterer verwandte eine ähnliche PVC-Methode, legte aber SPGR Puls Bildsequenzen (65, 5, 45, 2; TR, TE, flip angle, NEX) zu Grunde, die besonders geeignet sind, Graue und Weiße Substanz zu unterscheiden. Eine Verbesserung der hier vorgestellten Partitionierung könnte sicher dadurch erreicht werden, daß statt der T1 gewichteten Sequenzen spezielle MR-Sequenzen zur Anwendung kommen, die den Unterschied zwischen den einzelnen Kompartimenten deutlicher herausstellen (z.B. die oben erwähnten „spoiled gradient recall“ (SPGR) MR Puls-Sequenzen (Bullmore, 1995). Würden mehrere 3-D-Volumina mittels unterschiedlicher MR-Sequenzen aufgezeichnet, so könnte die Information der unterschiedlichen Partitionierungen korreliert werden um eine optimale Partitionierungsgrundlage zu liefern.

Bullmore et al. (1995) haben ein komplexes („dual echo, polychotomous logistic model for discriminant analysis, Bayes allocation rule, differential prior probabilities“ und „spatial connectivity test“), automatisiertes Partitionierungsverfahren veröffentlicht, das dem hier angewandten hinsichtlich Validität (Fehlklassifikation in jedem Kompartiment kleiner 3,3 Prozent) und Reproduzierbarkeit (interoperator reliability größer 0.9) überlegen erscheint. Dies relativiert sich aber, wenn man in Betracht nimmt, daß Bullmore ein viertes Kompartiment mit nicht zuzuordnenden Pixeln einführte, das im Schnitt 6 % des Gehirnvolumens betrug. Diesbezüglich könnte die hier verwendete probabilistische Partitionierung verbessernd zum Einsatz kommen, da kein Grauwert von der Berechnung ausgeschlossen werden mußte.

Die Partitionierung diskriminierte die einzelnen Kompartimente anhand von Graustufenwerten. Sie war somit nur dort sinnvoll einzusetzen, wo unterschiedliche Grauwerte auch durch das regionale Vorkommen von grauer und weisser Substanz bzw. Liquor bedingt sind. Bei NMOD und Heterotopien war dies gewährleistet. Diese

Läsionen bestehen aus fehlorganisiertem oder fehllokalisiertem Hirngewebe mit einem Signalverhalten im MRT, das dem der zugrundeliegenden Gewebearten, bzw. ihrer Durchmischung, entspricht.

Jedoch ist das Verfahren nicht beliebig auf andere Läsionen zu übertragen, deren Signalauffälligkeiten bzw. –inhomogenitäten durch Fremdgewebe (Fett, Kalk), Flüssigkeit (Blut, Ödem) oder Gewebsniedergang (Nekrosen, Narben oder Einschmelzungen) bedingt waren. Für diese Fälle hätte die Partitionierung hohe Signalintensitäten als weiße Substanz und niedrige Intensitäten als graue Substanz oder Liquor fehlinterpretiert. Wenn sichergestellt werden kann, daß diese Bereiche vollständig Glukosestoffwechsel-inaktiv sind, könnte ein solches Areal von der Berechnung der Aktivitätsverteilung ausgeschlossen und der Partialvolumeneffekt für das verbleibende aktive Hirngewebe sinnvoll korrigiert werden.

#### **8.1.3.5 Probabilistische Aktivitätsverteilung:**

Den drei Kompartimenten wurden Aktivitätswerte zugeteilt, die ihr relatives Stoffwechsellniveau beschreiben sollten: 200 für graue Substanz, 50 für weiße Substanz und 0 für Liquor. Die verwendeten Werte wurden in Übereinstimmung zu anderen Arbeiten als realitätsnah eingeschätzt (Knorr et al., 1993: 150:50:0; Meltzer et al., 1996: 120:40:0). Die tatsächliche Höhe der Werte war dabei aber unerheblich, weil bei der PVC nur mit ihren Quotienten gerechnet wurde. Für die Partialvolumenkorrektur unter Berücksichtigung von Nachbarschaftsbeziehungen waren die Verhältnisse der Werte zueinander bedeutsam.

Durch die Anwendung einer probabilistischen Bewertung der Zugehörigkeit zu einem Kompartiment barg das hier angewandte Verfahren Vorteile und schützte in Zweifelsfällen vor grober Mißklassifikation. Durch die eingeschränkte Qualität der zu Grunde gelegten T1 gewichteten MRT-Bilder und die insofern arbiträre Anpassung der Gauss'schen Verteilungen verschließt sie sich zwar der vollständigen Annäherung an die Wirklichkeit. Denn diese kann prinzipiell nur durch eine Korrelation mit der Histologie erzielt werden.

#### **8.1.3.6 PET-Simulation**

Der verwendete Algorithmus wurde am Modell validiert (Knorr 1993). Das Verfahren ist nicht ohne weiteres auf andere PET-Daten übertragbar. Die Eigenarten des Scannerabbildes müssen jeweils bekannt sein, um aus den partitionierten MR-Daten PET-Bilder zu simulieren. Für die hier vorgestellten Daten bleibt anzumerken, daß von einer für das gesamte Meßfeld („field of view“) homogenen Meßcharakteristik der Scanditronix PC4096/7WB PET-Kamera ausgegangen wurde. Das entspricht hinreichend genau den Eigenarten dieses Scanners wie er von Rota-Kops et al. (1990) beschrieben wurde.

Bei der Evaluation der Daten an zweidimensionalen Beispielen wurde bei der Rückrechnung eine vollständige Wiederherstellung der Originaldaten, bezüglich der Aktivität und der Auflösung, erreicht (Knorr et al., 1993). Je kleiner und je unregelmäßiger geformt eine Struktur jedoch ist, desto unwahrscheinlicher kann ihr Aktivitätsniveau korrekt reproduziert werden (Bullmore et al., 1995).

### 8.1.3.7 Anwendung der Korrekturmaske

Durch den Voxel-zu-Voxel Vergleich der PET-Simulation mit den partitionierten MRT-Bildern konnte das Ausmaß des nachbarschaftsabhängigen Partialvolumeneffekts für jeden Bildpunkt individuell bestimmt werden. Es wurde eine isotrope Korrekturmatrix von  $14 \times 128 \times 128$  Voxel erstellt, welche dokumentierte, mit welchem Ausmaß jeder MR-Voxel, gemäß der „line spread function“ der PET-Bild-Auflösung (charakterisiert durch die FWHM von 6,5 mm und einer angenommenen Normalverteilung (Rota Kops, 1990)), zur gemessenen Aktivität eines bestimmten PET Voxels beitrug. Je weiter ein MR-Voxel von einem PET-Voxel entfernt war, desto geringer war auch sein Einfluß auf die dort gemessene Aktivität. Jeder einzelne MR-Voxel beeinflusste die gemessene Aktivität in einer Vielzahl von PET-Voxels. Der so für jeden PET-Voxel individuell bestimmte Korrekturfaktor konnte für die Reduktion des Partialvolumens in den Originaldaten des korrespondierenden Patienten-Scans eingesetzt werden.

Das Verfahren konnte aber nur so genau sein, wie es die Qualität der Koregistrierung der unterschiedlichen Bildmodalitäten erlaubte (siehe oben) und wie die Charakteristik der Simulation mit den Eigenarten des Scanners übereinstimmte.

### 8.1.3.8 Erfolg und methodische Mängel der Datenbearbeitung

Es ist mit dieser Arbeit gelungen, das Prinzip der dreidimensionalen Partialvolumenkorrektur zu implementieren (Übersicht 3, S. 36; Abb. 9, S. 41). Das Ziel der PVC, die Darstellung der PET-Bilder erheblich an Schärfe gewinnen zu lassen wurde erreicht (Abb. 11 und 12, S. 45 f.).

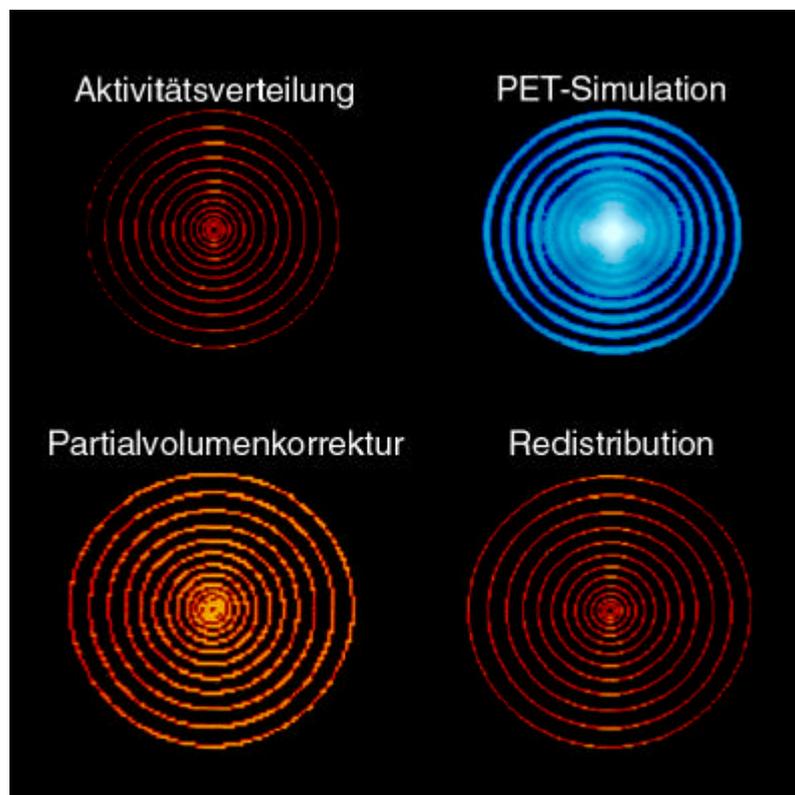
Wie oben angeführt waren einige der verwendeten interaktiven Bildbearbeitungs-Routinen so zeitkonsumierend, daß sich ihr Einsatz im klinischen Alltag verbietet. Hier lassen die fortgesetzte Entwicklung der Software zur medizinischen Bilddatenverarbeitung auf mittelfristige Vereinfachung des Vorgehens hoffen (Zijdenbos 1994, Mangin 1994, Bullmore 1995). Die Zeit könnte genutzt werden um angewandte Berechnungsgrundlagen zu validieren und ggf. zu korrigieren, damit die erzeugten Daten quantitativ verbessert werden können (vergl. auch Diskussion der Ergebnisse). Insbesondere erscheint die angenommene Intensitätsverteilung zwischen grauer Substanz, weisser Substanz und Liquor noch nicht ausreichend begründet. Daneben gab es keinen Nachweis für die Richtigkeit der Annahme einer Normalverteilung der Gauss'schen Kurven, die die drei Kompartimente repräsentierten. Die Überschneidungen der drei Kompartimente waren teilweise sehr deutlich, so daß bei der probabilistischen Bewertung für alle Grauwerte eine gemischte Einschätzung erfolgte und kein Voxel eindeutig einem Kompartiment zugeordnet wurde. Zudem ergaben sich große Varianzen bezüglich der Massenverhältnisse von weisser zu grauer Substanz bei den einzelnen Personen, und das Verhältnis von grauer zu weisser Substanz von mehr als  $2 : 1$  war in ca. 60 % der Fälle unrealistisch hoch (Abb. 16, S. 61). Ein Arbeitsansatz könnte zum Beispiel die Inbetrachtung einer „full width at half maximum“ zusammen mit einer „full width at 10th maximum“ anstelle der Standardabweichung sein, um die Grauwerte deutlicher an ein bestimmtes Kompartiment zu binden. Würde dieser Arbeitsschritt automatisiert, so könnte die Vorgabe eines zu erwartenden Verhältnisses von grauer zu weisser Substanz helfen, zwischen den möglichen Varianten der Kurvenanpassung, die wahrscheinlichste herauszufinden.

Systematische anatomische oder radiologische Arbeiten zur interindividuellen Varianz des Verhältnisses von grauer zu weisser Substanz konnten nicht gefunden werden. Es ist aber bekannt, daß sowohl die Dicke, als auch der proportionale Anteil des Kortex in unterschiedlichen Hirnarealen verschieden sind. Deshalb könnte die beobachtete Schwankungsbreite nur fraglich allein Ausdruck der Störung der Hirnarchitektur durch die teilweise sehr ausgedehnten Migrationsstörungen sein.

### 8.1.3.9 Redistribution

Die vorgestellte Arbeit erhöhte den Kontrast innerhalb der vierzehn PET-Schichten, aber sie erhöhte weder die Anzahl der dargestellten Schichten noch die räumliche Auflösung in den einzelnen Schichten. Als zweidimensionales Verfahren wurde in Vorarbeiten bereits die Redistribution vorgestellt (Knorr, 1993). Erst mit der Realisierung dieses Schrittes wird die Partialvolumenkorrektur im eigentlich geplanten Ausmaße vollzogen sein, denn erst die iterative Umverteilung der ursprünglich aufgezeichneten Aktivitätsverteilung der PET-Voxel auf 128 x 256 x 256 Voxel, auf Grundlage der probabilistischen Aktivitätsverteilung der partitionierten MRTs, wird zu einer räumlichen Auflösung führen, die der einer Kernspinaufnahme entspricht. Die hierzu notwendige Software ist für den dreidimensionalen Raum allerdings noch nicht implementiert. Die folgende Simulation in 2-D zeigt aber das mögliche Verbesserungspotential (Abb. 17), mit freundlicher Genehmigung von Dipl. phys. Uwe Knorr). Ein Problem dieses Bildbearbeitungsschrittes ist allerdings, daß dies Verfahren das Bildrauschen verstärkt und gegenüber fehlerhafter Koregistrierung außerordentlich anfällig ist.

**Abbildung 17: Partialvolumenkorrektur und Redistribution (2D)**



## 8.2 DISKUSSION DER ERGEBNISSE

### 8.2.1 Quantitative Beobachtungen

#### 8.2.1.1 Quantifizierung des rCMR<sub>Glu</sub> in den NMOD

Die Definition der NMOD erfolgte in T1-gewichteten MRT-Bildern. Markiert wurde nur signalauffälliges Gewebe durch einen für die Ergebnisse der PET-Ergebnisse geblindeten Befunder. Bei den NMOD muß aber auf Grund klinischer Erfahrungen angenommen werden, daß sie in den MRT-Bildern nicht immer in ihrer gesamten Ausdehnung zur Darstellung kommen (Richardson 1996, 1997; Chugani 1993, Barkovich 1996, 1994, 1992a-b, 1991, 1990, 1987). So bleibt nicht sicher auszuschließen, daß die Läsionen in ihrer Ausdehnung unterschätzt wurden. Hingegen konnte sichergestellt werden, daß nur betroffenes Hirngewebe markiert wurde, und daß auf Grund der Einschlusskriterien nur histologisch verifizierte NMOD markiert wurden. Die Übertragung der so gewonnenen Markierungen auf die PET-Bilder, mittels der zuvor unabhängig erzeugten Koregistrierungsparameter, ermöglichte die Definition der „regions of interest“ unabhängig von einer Anwender-abhängigen Definition der Stoffwechselveränderungen in den PET-Bildern und unabhängig von anatomisch orientierten Templates. Derart konnten wesentliche Unsicherheitsfaktoren bezüglich der Objektivität der Definition der NMOD bzw. ihrer Ausdehnung in den PET-Bildern ausgeschlossen werden: Es wurde ausschließlich der rCMR<sub>Glu</sub> von post resectionem histologisch aufgearbeitetem und erwiesenermaßen dysplastisch verändertem Gewebe ausgemessen, unabhängig von seiner Darstellbarkeit oder seiner Begrenzung in den PET-Bildern. Durch die angewandten Kriterien bei der Definition dysplastischen Gewebes und seiner räumlichen Ausdehnung waren die gemessenen rCMR<sub>Glu</sub>-Werte deutlich valider als die Ergebnisse von Arbeiten, in denen die Definition der metabolen Störung in den PET-Daten vorgenommen wurde und als Einschlusskriterium der mittels MR-Tomographie erhobene Verdacht auf eine NMOD genügte und nicht der histologische Nachweis gefordert wurde (Raymond et al., 1995; Mischel et al., 1995).

#### 8.2.1.2 Der rCMR<sub>Glu</sub> in den originalen PET-Bildern

Im Schnitt lag der rCMR<sub>Glu</sub> der NMOD um 16 % unter dem der homologen Areale der Gegenseite. Damit wurde die Annahme bestätigt, daß auch für den Spezialfall der NMOD im interiktalen Intervall eine hypometabole Darstellung des epileptogenen Herdes im PET erwartet werden darf. Ein signifikanter Hypermetabolismus fand sich demgegenüber in keinem Fall. Eine in einem Fall dokumentierte Differenz von + 0,7 % zu Gunsten des rCMR<sub>Glu</sub> in der NMOD kann durch eine Asymmetrie der Hemisphären bedingt sein. Bei der angewandten Spiegelung der „region of interest“ kann es nämlich trotz visueller Kontrolle der Plausibilität der Lage der ROIs, in beschränktem Umfange, zum Vergleich mit nicht-homologen Geweben oder Regionen kommen. Ebenso kann nicht ausgeschlossen werden, daß es sich um einen Ausdruck gesteigerter epileptischer Aktivität im Sinne eines subklinischen epileptischen Anfallgeschehens in dieser Region zur Meßzeit handelt (vergl. Witte 1994). Iktale Ereignisse während der Meßzeit wurden durch fortlaufende ärztliche Beobachtung ausgeschlossen. Es wurden während der Datenaquisition zwar keine EEGs abgeleitet, so daß keine Information über die Häufigkeit interiktaler epilepsietypischer Aktivität vorliegt. Klinische Ereignisse während der Meßzeit wurden aber durch fortlaufende

ärztliche Beobachtung der Patienten ausgeschlossen. Da epilepsietypische Potentiale (Spikes) durchaus einen Hypermetabolismus induzieren können (Volkman et al., 1998), ist es möglich, daß Spikeaktivität den regelmäßig anzutreffenden Hypometabolismus epileptogener Foci in der NMOD maskierte.

### **8.2.1.3 Vergleich der Patientengruppe mit geringer und der mit deutlicher Minderung des rCMRGl<sub>u</sub>**

Es fanden sich keine Merkmalsausprägungen, die erklärt hätten, was die Patienten der Gruppen mit mehr oder minder deutlichem Hypometabolismus in den NMOD jeweils gemein hatten. Eine Beobachtung, die Witte et al. 1994 vorstellten, besagte, daß der rCMRGl<sub>u</sub> im Bereich der NMOD von der zum Zeitpunkt der Messung angehenden epileptischen Aktivität abhängig war. Wenn aber die Häufigkeiten des Auftretens von epilepsietypischen Potentialen während des Monitorings mit dem Grad der Stoffwechsellminderung in der PET verglichen wurden, so fand sich keine Korrelation. Savic et al. (1997) dokumentierten eine Korrelation der Ausdehnung der hypometabolen Areale mit der Semiologie des zuletzt aufgetretenen Anfalles. Eine Korrelation mit dem zeitlichen Abstand zum letzten Anfall fand sich bei den untersuchten Patienten nicht. In wieweit die letzten Anfälle eine Auswirkung auf den gemessenen rCMRGl<sub>u</sub> bei den hier vorgestellten Patienten hatte kann nicht nachgehalten werden, weil die Patienten vor der ambulanten PET-Untersuchung nicht Video-EEG-intensiv-überwacht waren, und somit klinische Ereignisse in den Stunden und Tagen vor der Aufzeichnung der Positronen-Emissions-Tomographien nicht hinreichend dokumentiert und klassifiziert werden konnten. Auch der Nachweis neurologischer, neuropsychologischer oder psychiatrischer Symptome korrelierte nicht mit dem Ausmaß des Hypometabolismus. Überraschender Weise bestand eine Korrelation mit der Größe der NMOD ebenfalls nicht. Auch durch mögliche Unterschiede des Anteils weißer Substanz an den Läsionen ließ sich das Ausmaß der Stoffwechsellminderung nicht erklären. Zum Zeitpunkt der Auswertung konnte dokumentiert werden, daß der Anteil der weissen Substanz in beiden Gruppen nur minimal differierte. Die Evaluation erfolgte an Hand dichotom segmentierter Daten, da die fließende, probabilistische Partitionierung keine klare Einteilung in die Gruppen graue Substanz, weiße Substanz und Liquor erlaubte. Eine Nachbefundung der Histologien der beiden Gruppen durch Prof. R. Lahl, Bielefeld, ergab keine markanten Unterschiede in den Resektaten der Patientenuntergruppen. Mit den vorliegenden Daten erklärte sich daher nicht, wodurch sich das Ausmaß der Minderung des rCMRGl<sub>u</sub> in den NMOD bedingte. Auffällig war allein, daß sich kontinuierliche Verlangsamungen im EEG als Ausdruck einer strukturellen Läsion (aufgezeichnet während des mehrtägigen Video-EEG-intensiv-Monitorings) bei 50 % der Patienten mit ausgeprägten rCMRGl<sub>u</sub>-Minderungen im Bereich der Läsion, aber nicht bei den Patienten mit Minderungen des rCMRGl<sub>u</sub> kleiner fünf Prozent fanden. Untersuchungen zur Korrelation der regionalen Hirnfunktionsstörung während der PET-Messung mit der Minderung des rCMRGl<sub>u</sub> im Bereich der NMOD, wären vor diesem Hintergrund daher äußerst interessant.

#### 8.2.1.4 Der rCMRGlucose nach der Partialvolumenkorrektur

Durch die Partialvolumenkorrektur erhöhten sich die Werte für den rCMRGlucose im gesamten Hirngewebe, in den NMOD und in den homologen Arealen. Im Vergleich zu den ursprünglichen PET-Daten verminderte sich durch die Partial-Volumen-Korrektur die Differenz des rCMRGlucose in den NMOD und den homologen Arealen jedoch nicht, während die Streuung und der durchschnittliche Fehler dieser Werte geringfügig stieg.

Entsprechend des Anteils grauer oder weißer Substanz erfolgte eine Über- oder Unterschätzung der quantitativen rCMRGlucose-Daten. Es ist gut möglich, daß Dichtewerte in der NMOD in den MRT-Bildern als „white matter“ eingestuft wurden und daher der Stoffwechsel durch die PVC unterschätzt wurde. In diesem Falle lag der Metabolismus im Bereich der NMOD in den korrigierten PET-Bildern unterhalb der Aktivität umgebender grauer Substanz, während eine solche NMOD in den ursprünglichen PET-Bildern nicht erkennbar war. Als Einzigen unter den Untersuchten dürfte dies auf den Patienten ho zutreffen. In Fällen, in denen der Anteil grauer Substanz an der Läsion höher eingeschätzt wurde als der ihrer Umgebung, erhöhten sich die rCMRGlucose-Werte nach der PVC und verringerte sich die Differenz des Hypometabolismus im Vergleich zu homologen Arealen.

Auf die visuelle Beurteilbarkeit der Läsionen hatte dies jedoch keinen Einfluß, weil die Verbesserung der Darstellbarkeit, unabhängig von den geringfügigen Veränderungen des rCMRGlucose, bereits durch die Homogenisierung der MRT-Bilder erreicht wurde.

Es ist zu vermuten, daß Fehler bei den einzelnen Schritten der PVC in ihrer Summe so gewichtig wurden, daß sie die quantitative Bildauswertung beeinflussten. Beispielsweise waren Fehler bei der Segmentierung und bei der Koregistrierung additive Fehler. Zudem bedingten Überschätzungen des tatsächlichen Volumens der grauen Substanz bei der Segmentierung eine Unterschätzung der Aktivität der grauen Substanz (und umgekehrt). Als Beispiel zeigten Müller-Gärtner et al. 1992 auf, daß eine Missegmentierung von 1 MR-Voxel, die mit einer 22 %igen Überschätzung des Volumens der grauen Substanz einherging, eine Unterschätzung der Aktivitätskonzentration von 6 % erzeugte. Fehler bei der Koregistrierung von PET und MRT von 1 bis 3 Pixeln in jede Richtung führten zu einer durchschnittlichen Fehleinschätzung der tatsächlichen Aktivität von 0.4 %, bei einer Standardabweichung von 3.0 % (Spanne -6 % bis 2.5 %). Bei der Evaluation des 1992 vorgestellten und in vielen Punkten übereinstimmenden Verfahrens, wurde ein Gesamtfehler von „nicht mehr als 15 %“ dokumentiert. Verglichen mit einer Minderung des rCMRGlucose der NMOD von durchschnittlich 16 % in den ursprünglichen PET-Daten wäre dieser Methodenfehler nicht tolerabel. Bis zum Beweis des Gegenteils müssen die Gewinne, die auf Grund der höheren Auflösung der eingesetzten MRT-Bilder, sowie auf Grund der Verbesserungen und Verfeinerungen bei der Segmentierung, der probabilistischen Partitionierung und der Koregistrierung erreicht wurden, angesichts der quantitativen Ergebnisse der Partialvolumenkorrektur als gering angesehen werden. Das vorgestellte Verfahren darf daher noch nicht beanspruchen Vorteile bei der klinischen Routine erreicht zu haben. Es bleibt aber festzuhalten, daß die PVC die quantitativen Bilddaten nicht soweit verändert hat, daß im Vergleich zum Kortex der Gegenseite der Stoffwechsel in den NMODs verfälscht worden wäre.

### 8.2.1.5 Läsionsgrößen

Die Abbildungsgrößen der Läsionen in den MRT-Bildern variierten bei den untersuchten Patienten erheblich. Größen von 2,4 bis 146,2 cm<sup>3</sup> wurden gemessen. Große Unterschiede in der möglichen räumlichen Ausdehnung der NMOD wurden auch in der Literatur beschrieben (Palmini et al., 1991b-e, 1993, 1984; Kuzniecky et al., 1996 1993c; Mischel et al., 1995, Barckovich et al., 1996, 1992b). Diese Daten veranschaulichen, daß die gewonnen Ergebnisse nicht durch Spezialfälle ausschließlich kleiner oder großer NMOD bedingt waren, sondern eine repräsentative Auswahl aus dem Spektrum der NMOD beschreiben.

## 8.2.2 Qualitative Beobachtungen

### 8.2.2.1 Die PET-Befunde in der qualitativen Auswertung vor PVC

Erwartungsgemäß waren die NMOD in der geblindeten klinischen Befundung nicht in allen Fällen sicher erkennbar. Der Vergleich mit den MRT-Bildern zeigte, daß sich in 6 Fällen (43 %) im Bereich der NMOD Minderungen des rCMRGl<sub>u</sub> fanden, die das Ausmaß der Läsionen, wie sie sich in den MRTs darstellten, nicht oder nur wenig überschritten. In weiteren 6 Fällen (43 %) erstreckte sich das hypometabole Areal deutlich über die im PET erkennbare Läsion hinaus in die umgebende Hirnrinde. In zwei Fällen fanden sich neben der im MRT und PET erkennbaren Läsion noch zusätzlich signifikante Minderungen des rCMRGl<sub>u</sub> an räumlich getrennter Lokalisation. Der Operationserfolg war in den drei Gruppen jedoch nicht unterschiedlich. In allen drei Gruppen erfuhren ca. die Hälfte der Patienten eine lohnenswerte Verbesserung der Anfallssituation durch die Operation.

Die weite Ausdehnung des Hypometabolismus in den PET-Bildern wird zum einen durch den Partialvolumeneffekt bedingt. Zum Teil mag sie auch darauf zurückzuführen sein, daß die räumliche Ausdehnung des Hypometabolismus im PET nicht nur durch hemmende Faktoren um den epileptogenen Fokus und die angehende interiktale Aktivität bedingt ist, sondern auch von der Semiologie des letzten stattgehabten Anfalles abhängt (Savic et al., 1997). Zudem haben Arnold et al. (1996) gezeigt, daß sogenannte „remote effects“ regelmäßige Begleiterscheinungen, zumindest mesiotemporaler Epilepsien sind. Richardson et al. (1996; 1997) zeigten an Hand von Benzodiazepinrezeptorstudien auf, daß bei Patienten mit NMODs sowohl erhöhte als auch erniedrigte Benzodiazepin-rezeptordichten nachweisbar sein können und dies wiederum innerhalb visuell erkennbarer Läsionen im MRT, aber auch darüber hinaus. Der Vergleich von MRT und <sup>11</sup>C-Flumazenil PET zeigte aber auch in beiden Scanarten Auffälligkeiten, die in der jeweils anderen Modalität zunächst nicht als auffällig befundet worden waren und für die erst bei der Nachuntersuchung, initiiert durch die Darstellung der Läsion in der anderen Technik, pathologische Meßwerte dokumentiert wurden (Richardson et al., 1996, 1997). Dies mag darauf beruhen, daß Gehirne von Patienten mit NMOD weiterreichende strukturelle Auffälligkeiten zeigen können, die zwar nicht epileptogen sein müssen, aber gegenüber Gehirnen Gesunder eine auffällige Gyrierung aufweisen (Raymond & Fish et al., 1997; Bastos et al., 1999). Diese Auffälligkeiten beeinflussen die Möglichkeit zur Erfassung von Asymmetrien im Seitenvergleich und im Vergleich unterschiedlicher Hirnlappen, zumal in tomographischen Schnittbildern, welche ja prinzipiell nur räumlich begrenzte Ansichten ermöglichen.

### **8.2.2.2 Die Visualisierung der NMOD nach Partialvolumenkorrektur**

Die Abgrenzbarkeit der NMOD verbesserte sich durch die Partialvolumenkorrektur deutlich. In fünf Fällen konnten durch das Verfahren zumindest die Schwerpunkte eines hypometabolen Areals auf die Lokalisation der NMOD rückgeführt werden, in neun Fällen gelang durch die Korrektur der Nachweis einer umschriebenen Minderung des rCMR<sub>Glu</sub> mit räumlichem Bezug zur NMOD. Das erarbeitete Verfahren zur Minderung des Partialvolumeneffektes hat sich somit bereits hinsichtlich der qualitativen Visualisierung von umschriebenen NMOD bewährt (Abb. 11 und 12, Seite 45 f.).

### **8.2.2.3 Erhalt der Stoffwechselcharakteristika**

Auch nach der Korrektur des Partialvolumens behielten die PET-Bilder ihre ursprünglichen Stoffwechselcharakteristika bei. Regionale Auffälligkeiten im Glukosemetabolismus bestanden auch nach der Partialvolumenkorrektur fort. Da das Verfahren den Partialvolumeneffekt nur insoweit korrigierte, als er durch die Nachbarschaftsbeziehungen unterschiedlicher Kompartimente bedingt war, ist zu diskutieren, ob die regional unterschiedlichen Traceranreicherungen in histologisch gleichartigem Hirngewebe nicht auch auf erhöhte Aktivität bestimmter Kortexareale zurückzuführen waren. In diesem Zusammenhang sollte betont werden, daß unter Ruhebedingungen der Hirnstoffwechsel in verschiedenen Hirnregionen unterschiedlich ist und bei Wiederholungsuntersuchungen ein regional spezifisches, möglicherweise aufmerksamkeitsbezogenes Habitationsverhalten aufweist (Seitz et al., 1992; Shulman et al., 1997; Staffelton et al., 1997). Hinsichtlich der hier evaluierten PET-Untersuchungen ist festzuhalten, daß die Patienten zwar in einem abgedunkelten Raum lagen, angehalten waren nicht zu sprechen und ruhig zu liegen und von akustischen Reizen abgeschirmt wurden, wohl aber die Augen geöffnet hatten und insofern visuell stimuliert waren. Diese regional unterschiedlichen Aktivitätszustände fanden in der nach MRT-Kriterien gleichartigen grauen Substanz statt und wurden insofern durch die PVC gleichartig behandelt und finden sich daher in entsprechender Weise in den PVC-korrigierten rCMR<sub>Glu</sub>-Schnittbildern finden.

Zusammenfassend erlaubt die hier vorgestellte PVC eine verbesserte Nachweisbarkeit von NMODs, die hiernach hypometabol waren. Der technische Aufwand der Methode schränkt zur Zeit aber ihre weitergehende Anwendung ein.

- 1) Aicardi, J. (1994): The place of neuronal migration abnormalities in child neurology. *Can. J NeuroL Sci.* 21, 185-93.
- 2) Annegers, J. F., Hauser, W. A., Lee, J. R., Rocca, W. A. (1995): Incidence of acute symptomatic seizures in Rochester, Minnesota, 1935-1984. *Epilepsia* 36(4), 327-33.
- 3) Ardekani B.A., Braun M. & Hutton B.F. (1993): Improved quantification with the use of anatomical information in PET image reconstruction. In: Quantification of brain function. Tracer kinetics and image analysis in brain PET. Eds.: Uemura K., et al. pp. 351-9. Elsevier Science Publishers B.V.
- 4) Arnold, S., Schlaug, G., Ebner, A., Holthausen, H., Tuxhorn, I., Witte, O. W. & Seitz, R. J. (1995): Focus detection in focal epilepsy of parieto-occipital lobe origin using FDG-PET and MRI. *J Cereb. Blood Flow Metab.* 15 (Suppl. 1), 775.
- 5) Arnold, S., Schlaug, G., Niemann, H., Ebner, A., Lüders, H., Witte, O. W. & Seitz, R. J. (1996): Topography of interictal metabolic depressions in mesiotemporal lobe epilepsy. *Neurology* 46, 1422-30.
- 6) Avoli, M., Mattia, D., Siniscalchi, A., Perreault, P & Tomaiuolo, E (1994): Pharmacology and electrophysiology of a synchronous GABA-mediated potential in the human neocortex. *Neuroscience* 62, 655-66.
- 7) Avoli, M., Barbarosie, M., Lücke, A., Nagao, T, Lopantsev, V. & Köhling, R. (1996): Synchronous GABA-mediated potentials and epileptiform discharges in the rat limbic system in vitro. *J Neurosci.* 16, 3912-24.
- 8) Barkovich, A. J., Chuang, S. H. & Norman, D. (1987): MR of neuronal migration anomalies. *AJNR* 8,1009-17.
- 9) Barkovich, A.J., Jackson, D.E., Jr & Boyer, R.S. (1989): Band heterotopias: a newly recognized neuronal migration anomaly. *Radiology* 171,455-8.
- 10) Barkovich, A.J. & Chuang, S.H. (1990): Unilateral megalencephaly: correlation of MR imaging and pathologic characteristics. *Am. J Neuroradiol.* 11, 523-31.
- 11) Barkovich, A.J., Koch, T. K. & Carrol, C. L. (1991): The spectrum of lissencephaly: report of ten cases analyzed by magnetic resonance imaging. *Ann. Neurol.* 30, 139-46.
- 12) Barkovich, A.J. & Kjos, B.O. (1992a): Gray matter heterotopias: MR characteristics and correlation with developmental and neurological manifestations. *Radiology* 182, 493-9.
- 13) Barkovich, A. J. & Kjos, B.O. (1992b): Non-lissencephalic cortical dysplasia: correlation of imaging findings with clinical deficits. *Am. J Neuroradiol* 13, 95-103.
- 14) Barkovich, A. J., Guerrini, R., Battaglia, G., Kalifa, G., N'Guyen, T. N., Parmeggiani, A., Santucci, M., Giovanardi-Rossi, P., Granata, T. & D'Incerti, L. (1994): Band heterotopia: correlation of outcome with magnetic resonance imaging parameters. *Ann. Neurol.* 36, 609-17.

- 15) Barkovich, A. J., Rowley, H.A. & Andermann, F (1995a): MR imaging in partial epilepsies: value of high resolution volumetric techniques. *Am. J Neuroradiol* 16, 339-44.
- 16) Barkovich, A. J. (1995b): Congenital malformations of the brain and skull. In: *Pediatric neuroimaging*, 2nd edn, ed. A.J. Barkovich, pp. 177-275. New York: Raven Press.
- 17) Barkovich, A. J. (1996a): Magnetic resonance imaging of lissencephaly, polymicrogyria, schizencephaly, hemimegalencephaly, and band heterotopia. In: *Dysplasias of cerebral cortex and epilepsy*, eds. R. Guerrini, F Andermann, R. Canapicchi, J. Roger, B. Zifkin & R Pfanner, pp. 115-29. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven.
- 18) Barkovich, A. J., Kuzniecky, R. I., Dobyns, W B., Jackson, G. D., Becker, L. E. & Evrard, R. (1996b): A classification scheme for malformations of cortical development. *Neuropediatrics* 27, 59-63.
- 19) Barth, R G. (1987): Disorders of neuronal migration. *Can. J NeuroL Sci.* 14, 1-16.
- 20) Bastos, A. C., Comeau, R. M., Andermann, F., Melanson, D., Cendes, F., Dubeau, F., Fontaine, S., Tampieri, D., Olivier, A. (1999): Diagnosis of subtle focal dysplastic lesions: curvilinear reformatting from three-dimensional magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 46(1), 88-94.
- 21) Becker, L. E. (1991): Synaptic dysgenesis. *Can. J Neurd Sci.* 18, 170-80.
- 22) Berry, M. & Rogers, A. W (1965): The migration of neuroblasts in the developing cerebral cortex. *J Anat.* 99, 691-709.
- 23) Blomquist, G., Seitz, R.J., Sjögren, I., Halldin, C., Stone-Elander, S., Widen, L., Solin, O. & Haaparanta, M. (1994): Regional cerebral oxidative and total glucose consumption during rest and activation studied with PET. *Acta Physiol Scand* 151, 29-43.
- 24) Bosmans, M., Höhne, K. H., Tiede, U., Riemer, M. (1990): 3D Segmenting of MR Images of the Head for 3D display. *IEEE Trans Med Imag* 9, 177-83.
- 25) Bullmore, E., Brammer, M., Rouleau, G., Everitt, B., Simmons, A., Sharma, T., Frangou, S., Mouray, R., Dunn, G. (1995): Computerized brain tissue classification of MRI: A new approach to the problem of partial volume artifact. *Neuroimage* 2, 133-47.
- 26) Chawluk, J. B., Alavi, A., Dann, R., Hurtig, H. I., Bais, S., Kushner, M. J., Zimmermann, R.A. & Reivich, M. (1987): PET in aging and dementia: effect of cerebral atrophy. *J Nucl Med* 28, 431-37.
- 27) Chugani, H. (1994): The role of PET in childhood epilepsy. *J Child Neurol* 9, 82-88.
- 28) Chugani, H. T., Shewmon, D. A., Shields, W D., Sankar, R., Comair, Y., Vinters, H. V & Peacock, W J. (1993): Surgery for intractable infantile spasms: neuroimaging perspectives. *Epilepsia* 34 (4), 764-71.
- 29) Chugani, H. T., (1992): The use of positron emission tomography in the clinical assessment of epilepsy. *Semin Nucl Med* 22(4), 247-53.

- 30) Chugani, H. T., Shields, W. D., Shewmon, D. A., Olson, D. M., Phelps, M. E. & Peacock, W. J. (1990): Infantile spasm: PET identifies focal cortical dysgenesis in cryptogenic cases for surgical treatment. *Ann. Neurol.* 27, 406-13.
- 31) Chugani, H. T., Phelps, M. E., Mazziotta, J. C. (1987): Positron emission tomography study of human brain functional development. *Ann Neurol* 22(4), 487-97.
- 32) Cohen, G., Andreasen, N. C., Alliger, R., Arndt, S., Kuan, J., Yuh, W. T., Ehrhardt, J. (1992): Segmentation techniques for the classification of brain tissue using magnetic resonance imaging. *Psychiatry Res.* 45, 33-51.
- 33) Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy. (1981): Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 22, 489-501.
- 34) Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy. (1989): Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 30, 389-99.
- 35) Desbiens, R., Berkovic, S. E., Dubeau, E., Andermann, F., Laxer, K. D., Harvey, S., Leproux, F., Melani, D., Robitaille, Y., Kalnins, R., Olivier, A., Fabinyi, G. & Barbaro, N. M. (1993): Life-threatening focal status epilepticus due to occult cortical dysplasia. *Arch. Neurol.* 50, 695-700.
- 36) Dobyns, W. B., Reiner, O., Carrozzio, R. & Ledbetter, D. H. (1993): Lissencephaly: a human brain malformation associated with deletion of the LIS1 gene located at chromosome 17p13. *JAMA* 270, 2838-42.
- 37) Dobyns, W. B. (1996a): Chromosome X and 17-linked lissencephaly (smooth brain) syndromes. In: McCabe, E. R. B. (ed.), *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* 2, 118-21.
- 38) Dobyns, W. B., Andermann, E., Andermann, F., Czapansky-Beilman, D., Dubeau, F., Dulac, O., Guerrini, R. et al (1996b): X-linked malformations of neuronal migration. *Neurology* 47, 331-9.
- 39) Duchowny, M., Harvey, A. S., Goldstein, R., Bruce, J., Jayakar, R., Resnick, T., Alvarez, L. & Altman, N. (1994): Cortical dysplasia in children with intractable partial epilepsy. *Epilepsia* 35 (Suppl. 8), 14.
- 40) Durkin, M. S., Davidson, L. L., Hasan, Z. M., Hasan, Z., Hauser, W. A., Khan, N., Paul, T. J., ShROUT, P. E., Thorburn, M. J., Zaman, S. (1992): Estimates of the prevalence of childhood seizure disorders in communities where professional resources are scarce: results from Bangladesh, Jamaica and Pakistan. *Paediatr Perinat Epidemiol* 6(2), 166-80.
- 41) Edelman, G. M. (1984): Modulation of cell adhesion during induction histogenesis, and perinatal development of the nervous system. *Annu. Rev. Neurosci.* 7, 339-77.
- 42) Edmondson, J. C. & Hatten, M. E. (1987): Glial-guided granule neuron migration in vitro: a high-resolution time lapse video microscopic study. *J Neurosci.* 7, 1928-34.

- 43) Edmondson, J. C., Liem, R. K. H., Kuster, J. E. & Hatten, M. E. (1988): Astroactin, novel cell surface antigen that mediates neuron-glia interactions in cerebellar microcultures. *J Cell Biol.* 106, 505-17.
- 44) Engel, J. Jr., Kuhl, D. E., Phelps, M.E., Mazziotta, J. C. (1982a): Interictal cerebral glucose metabolism in partial epilepsy and its relation to EEG changes. *Ann Neurol* 12(6), 510-7.
- 45) Engel, J. Jr., Kuhl, D. E., Phelps, M.E., Crandall, P. H. (1982b): Comparative localization of epileptic foci in partial epilepsy by PCT and EEG. *Ann Neurol* 12(6), 529-37.
- 46) Engel, J. Jr. (1991): PET scanning in partial epilepsy. *Can J Neurol Sci* 18(4 Suppl), 588-92.
- 47) Engel, J. Jr., Henry, T. R., Risinger, M. W, Mazziotta, J. C., Sutherling, W W, Levesque, M. F. & Phelps, M. E. (1990): Presurgical evaluation for partial epilepsy: relative contributions of chronic depth-electrode recordings versus FDG-PET and scalp-sphenoidal ictal EEG. *Neurology* 40, 1670-7.
- 48) Engel, J., Jr, Van Ness, R C., Rasmussen, T. B. & Ojemann, L. M. (1993): Outcome with respect to epileptic seizures. In: *Surgical treatment of the epilepsies*, 2nd edn, ed. J. Engel, Jr, pp. 609-22. New York: Raven Press.
- 49) Farrell, M. A., De Rosa, M. J., Curran, J. G., Secor, D. L.,-Cornford, M. E., Cornair, Y. G., Feacock, W J., Shields, W. D. & Vinters, H. V. (1992): Neuropathologic findings in cortical resections (including hemispherectomies) performed for the treatment of intractable childhood epilepsy. *Acta Neuropathol.* 83, 246-59.
- 50) Farwell, J. R., Lee, Y. J., Hirtz, D. G., Sulzbacher, S. I., Ellenberg, J. H., Nelson, K. B. (1990): Phenobarbital for febrile seizures--effects on intelligence and on seizure recurrence. *N Engl J Med* 8;322(6), 364-9.
- 51) Fishell, G., Hatten, M. E. (1991): Astrotactin provides a receptor system for CNS neuronal migration. *Development* 113(3), 755-65.
- 52) Frahm, J., Haase, A., Matthaei, D. (1986): Rapid NMR imaging of dynamic processes using the FLASH technique. *Magn Reson Med* 3(2), 321-7.
- 53) Germano, I. M. & Sperber, E.E (1994): The effects of neuronal migration disorders on seizure susceptibility. *Epilepsia* 35 (Suppl. 8), 137.
- 54) Germano, I. M. & Sperber, E. F. (1995): Methylation of nucleic acid during neuroblastic division induces experimental neuronal migration disorders. *Proc Soc. Neurosci.* 21, 1467.
- 55) Germano, I. M., Zhang, Y. F., Sperber, E. F. & Moshe, S. L. (1995): Neuronal migration disorders increase susceptibel to febrile seizures. *Epilepsia* 36, 27.
- 56) Greitz, T., Bohm, C., Holte, S., Eriksson, L. A. (1991): A computerized brain atlas: construction, anatomical content, and some applications. *J Comput Assist Tomogr* 15, 26-38.

- 57) Guerrini, R., Dravet, Ch., Raybaud, Ch., Roger, J., Bureau, M., Battaglia, A., Livet, M. O., Gambarelli, D. & Robain, O. (1992a): Epilepsy and focal gyral anomalies detected by magnetic resonance imaging: electroclinico-morphological correlations and follow-up. *Dev. Med. Child. Neurol.* 34, 706-18.
- 58) Guerrini, R., Dravet, Ch., Raybaud, Ch., Roger, J., Bureau, M., Battaglia, A., Livet, M. O., Colicchio, G. & Robain, O. (1992b): Neurological findings and seizure outcome in children with bilateral opercular macrogyric-like changes detected by magnetic resonance imaging. *Dev. Med. Child. Neurol.* 34, 694-705.
- 59) Guerrini, R., Dravet, C., Bureau, M., Mancini, J., Canapicchi, R., Livet, M. O. & Belmonte, A. (1996a): Diffuse and localized dysplasias of cerebral cortex: clinical presentation, outcome and proposal for a morphologic MRI classification based on a study of 90 patients. In: *Dysplasias of cerebral cortex and epilepsy*, eds. R. Guerrini, E. Andermann, R. Canapicchi, J. Roger, B. Zifkin & R. Pfanner, pp. 255-69. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven.
- 60) Guerrini, R., Parmeggiani, A., Bureau, M., Dravet, C., Genton, R., Salas-Puig, X., Santucci, M., Bonanni, R & Ambrosetto, G. (1996b): Localized cortical dysplasia: good seizure outcome after sleep-related electrical status epilepticus. In: *Dysplasias of cerebral cortex and epilepsy*, eds. R. Guerrini, F. Andermann, R. Canapicchi, J. Roger, B. Zifkin & R Pfanner, pp. 329-35. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven.
- 61) Guerrini, R., Andermann, F., Canapicchi, R., Roger, J., Zifkin, B. G. & Pfanner, R (eds). (1996c): *Dysplasias of cerebral cortex and epilepsy*, p. 46 1. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven.
- 62) Guerrini, R., Dubeau, F, Dulac, O., Barkovich, A. J., Kuzniecky, R., Fett, C., Jones-Gotman, M., Canapicchi, R., Cross, H., Fish, D., Bonanni, R, Jambaque, I. & Andermann, F (1997): Bilateral parasagittal parieto-occipital polymicrogyria and epilepsy. *Ann. Neurol.* 41, 65-73.
- 63) Hamacher, K., Coenen, H. H. & Stöcklin, G. (1986): Efficient stereospecific synthesis of non-carrier-added FDG using aminopolyether supported nucleophilic substitution, *J Nucl Med* 27, 235-8.
- 64) Hattori, M., Adachi, H., Tsujimoto, M., Arai, N. & Inoue, K. (1994): Miller-Dicker lissencephaly gene encodes a subunit of brain platelet-activating factor acetylhydrolase. *Nature* 370, 216-18.
- 65) Hauser, W. A., Annegers, J. F., Kurland, L. T. (1993): Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 34(3), 453-68.
- 66) Heiss, W.-D.; Pawlik, G.; Herholz, K.; Göldner, H.; Wienhard, K. (1984): Regional kinetic constants and cerebral metabolic rate for glucose in normal human volunteers determined by dynamic positron emission tomography of <sup>18</sup>F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 4, 212-23.
- 67) Henry, T. R., Mazziotta, J. C., Engel, J. Jr., Christenson, P. D., Zhang, J. X., Phelps, M. E., Kuhl, D. E. (1990): Quantifying interictal metabolic activity in human temporal lobe epilepsy. *J Cereb Blood Flow Metab* 10(5), 748-57.

- 68) Henry, T. R., Sutherling, W. W., Engel, J. Jr., Risinger, M. W., Levesque, M. F., Mazziotta, J.C., Phelps, M. E. (1991): Interictal cerebral metabolism in partial epilepsies of neocortical origin. *Epilepsy Res* 10(2-3), 174-82.
- 69) Henry, T. R., Mazziotta, J. C., Engel, J. Jr. (1992): The functional anatomy of frontal lobe epilepsy studied with PET. *Adv Neurol* 57, 449-63.
- 70) 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. (1993): In vivo cerebral metabolism and central benzodiazepine-receptor binding in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 43, 1998-2006.
- 71) Herrero, P., Markham, J., Myears, D. W., Weinheimer, C. J., Bergmann, S. R. (1988): *Math Comput Modelling* 11, 807-12.
- 72) Herscovich, P., Auchus, A. P., Gado, M., Chi, D. & Raichle, M. E. (1986): Correction of PET data for cerebral atrophy. *J Cereb Blood Flow Metab* 6,120-4.
- 73) Hirabayashi, S., Binnie, C. D., Janota, I. & Polkey, C. E. (1993): Surgical treatment of epilepsy due to cortical dysplasia: Clinical and EEG findings. *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 56, 765-70.
- 74) Höhne, K. H. , Hanson, W. H. (1992): Interactive 3D Segmentation of MRI and CT Volumes using Morphological Operations. *Journal of Computer Assisted Tomography*, Vol. 16, No.2, 285 -94.
- 75) Hoffmann E. J., Huang S. C., Phelps M. E. (1979): Quantitation in positron emission computed tomography: 1. Effect of object size. *J Comput Assist Tomogr* 3, 299-308.
- 76) Holthausen, H., Schmidt, R. C., Boenigk, H. E., Sakamoto, A., Tuxhorn, I., Ebner, A., Noachtar, S., Lüders, H. & Wolf, P. (1993): EEG-Befunde und Anfallscharakteristika bei 25 Patienten mit verschiedenen Formen fokaler kortikaler Dysplasie. In: *Epilepsie* 92, ed. H. Stefan, pp. 203-13. Berlin: Deutsche Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie.
- 77) Holthausen, H., Teixeira, W.A., Tuxhorn, I., Pieper, T., Ebner, A., Kerdar, M., Schulz, R., Pannek, H. & Lahl, R. (1997): Epilepsy surgery in children and adolescents with focal cortical dysplasia. In: *Paediatric epilepsy syndromes and their surgical treatment*, eds I. Tuxhorn, H. Holthausen & H. Boenigk, pp. 199-215. London: John Libbey & Company Ltd.
- 78) Huang, S. C., Hoffman, E. J., Phelps, M. E., Kuhl, D. E. (1980): Quantitation in positron emission computed tomography, 3 Effect of sampling. *J Comput Assist Tomogr* 4(6), 819-26.
- 79) Jackson, J. H., (1931): *Selected writings of John Huglings Jackson*, ed. Taylor, J., Staples Press, London
- 80) Janota, I. & Polkey, C.E. (1992): Cortical dysplasia in epilepsy. In: *Advances in Epilepsy*, 5, eds. T.A. Podley & B.S. Meldrum, pp. 37-49. Edinburgh: Churchill Livingstone.

- 81) Jasper, H. H. (1958): Report of the committee on methods of clinical examination in electroencephalography. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 10, 370-5.
- 82) Jones, K. L. & Smith, D. W (1973): Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet* 1, 999-1001.
- 83) Kessler, R.M., Ellis, J.R., Eden, M. (1984): Analysis of emission tomographic scan data: limitations imposed by resolution and background. *J Comput Assist Tomogr* 8:514-22
- 84) Knorr, U., Huang, Y., Schlaug, G., Seitz, R.J. & Steinmetz, H. (1993): High Resolution PET Images through Redistribution. In: *Computer assisted radiology*, eds. Lembke, H. U., Rhodes, M. L., Jaffe, C. C., Felix, R. pp. 517-23., Berlin: Springer Verlag.
- 85) Koul, R., Razdan, S., Motta, A. (1988): Prevalence and pattern of epilepsy (Lath/Mirgi/Laran) in rural Kashmir, India. *Epilepsia* 29(2), 116-22.
- 86) Kuhl, D.E., Engel, J. Jr., Phelps, M. E., Selin, C. (1980) : Epileptic Patterns of Local Cerebral Metabolism and Perfusion in Humans Determined by emission Computed Tomography of FDG and NH. *Ann. Neurol.* 8, 348-60.
- 87) Kuzniecky, R. (1996): MRI in focal cortical dysplasia. In: *Dysplasias of cerebral cortex and epilepsy*, eds. Guerrini, R., Andermann, F., Canapicchi, R., Roger, J., Zifkin, B. & Pfanner, P. pp. 145-150. Philadelphia, New York: LippincottRaven.
- 88) Kuzniecky, R. (1994): Magnetic resonance imaging in developmental disorders of the cerebral cortex. *Epilepsia* 35(6), 44-56.
- 89) Kuzniecky, R. & Powers, R. (1993a): Epilepsia partialis continua due to cortical dysplasia. *J Child. Neurol.* 8, 386-8.
- 90) Kuzniecky, R., Murro, A. et al. (1993b): Magnetic resonance imaging in childhood intractable partial epilepsies: pathology correlation. *Neurology* 3, 681-7.
- 91) Kuzniecky, R., Garcia, J., Faught, E. & Marawetz, R. (1991): Cortical dysplasia in temporal lobe epilepsy: magnetic resonance imaging correlations. *Ann. Neurol.* 29, 293-8.
- 92) Kuzniecky, R., Berkovic, S., Andermann, F., Melanson, D., Olivier, A. & Robitaille, Y (1988): Focal cortical myoclonus and rolandic cortical dysplasia: clarification by magnetic resonance imaging. *Ann. Neurol.* 23, 317-25.
- 93) Labbe C., Froment J. C., Kennedy A., Ashburner J., Cinotti, L. (1996): PET metabolic data corrected for cortical atrophy using MR imaging. *Alzheimer Dis Assoc Disorder* 1996 Fall; 10(3):141-170.
- 94) Latack, J. T., Abou-Khalil, B. W., Siegel, G. J., Sackellares, J. C., Gabrielsen, T.O., Aisen, A. M. (1986): Patients with partial seizures: evaluation by MR, CT, and PET imaging. *Radiology* 159(1), 159-63.
- 95) Ledbetter, S. A., Kuwano, A., Dobyns, W B. & Ledbetter, D. H. (1992): Microdeletions of chromosome 17p13 as a cause of isolated lissencephaly. *Am. J Hum. Genet.* 50, 182-9.

- 96) Leiderman, D. B., Albert, R., Balish, M., Bromfield, E. & Theodore, W H. (1994): The dynamics of metabolic change following seizures as measured by positron emission tomography with fludeoxyglucose F 18. *Arch. Neurol.* 51, 932-6.
- 97) Litton, J., Bergstrom, M., Eriksson, L., Bohm, C., Blomquist, G. & Kesselberg, M. (1984): Performance study of the PC-384 positron camera system for emission tomography of the brain. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 8(1):74-87.
- 98) Locke, G. E., Lampert, D., Hauser, W. A., Levy, D. A., Greenberg, D., Wheeler, N. C. (1989): Prevalence of epilepsy and seizure disorders in an urban minority population: a feasibility study. *Epilepsia* 30(6), 747-55.
- 99) Lücke, A., Woesler, B. & Speckmann, EA. (1997): Shifts of cortical DC-potential induced by application of gammaaminobutyric acid (GABA) in rats in vivo. *Exp. Brain Res.*, 114, 143-8.
- 100) Lücke, A., Köhling, R., Straub, Speckmann, E.-J., Fauteck, J.-D., Lahl, R., Tuxhorn, I., Pannek, H., Steffen, G., & Oppel, F. (1997): In vitro epileptogenicity in cortical dysplasia. In: Paediatric epilepsy syndromes and their surgical treatment, eds I. Tuxhorn, H. Holthausen & H. Boenigk, pp. 126-36. London: John Libbey & Company Ltd.
- 101) Luders, 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. (1998): Semiological seizure classification. *Epilepsia* 39(9), 1006-13.
- 102) Mangin, J. F., Frouin, V., Bloch, I., Bendriem, B. & Lopez-Krahe, J. (1994): Fast non-supervised 3D registration of PET and MR images of the brain. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 14:749-62.
- 103) Marsh, D. O., Myers, G. Y., Clarkson, T. W et al. (1980): Fetal methylmercury poisoning: clinical and toxicological data on 29 cases. *Ann. Neurol.* 7, 348-53
- 104) Matsumoto, H., Koya, G. & Takeuchi, T. (1965): A study of two cases of intrauterine intoxication by methylmercury compound. *J Neuropathol. Exp. Neurol.* 24, 348-53
- 105) Mattia, D., Olivier, A. & Avoli, M. (1995): Seizure-like discharges recorded in human dysplastic neocortex maintained in vitro. *Neurology* 45, 1391-5.
- 106) Mazziotta, J. C., Phelps, M. E., Plummer, D., Kuhl, D. E. (1981): Quantitation in positron emission computed tomography: 5. Physical—anatomical effects. *J Comput Assist Tomogr* 5(5), 734-43.
- 107) Meltzer, C.C., Leal, J.P., Mayberg, H.S., Wagner, H.J., Frost, J.J. (1990): Correction of PET data for partial volume effects in human cerebral cortex by MR imaging. *J Comput Assist Tomogr* 14, 418-26
- 108) Meltzer, C.C., Zubieta, J. K., Links, J.M., Brakeman, P., Stumpf, H. J. & Frost, J. J. (1996): MR-Based Correction of Brain PET Measurements for Heterogenous Gray Matter Radioactivity Distribution. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 16:650-8.

- 109) Miller, R. W (1956): Delayed effects occurring within the first decade after exposure of individuals to the Hiroshima atomic bomb. *Pediatrics* 18, 1-17.
- 110) Mischel, P. S., Nguyen, L. P. & Vinters, H.V. (1995): Cerebral cortical dysplasia associated with pediatric epilepsy. Review of neuropathologic features and proposal for a grading system. *J Neuropathol. Exp. Neurol.* 54, 137-53.
- 111) Mueller-Gaertner, H. W., Links, J. M., Prince, J. L., Bryan, R. N., McVeigh, E., Leal, J. P., Davatzikos, C. & Frost, J. J. (1992): 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, 571-83.
- 112) Olson, D. M., Chugani, H. T., Shewmon, D. A., Phelps, M. E. & Peacock, W J. (1990): Electrographic confirmation of focal positron emission tomographic abnormalities in children with intractable epilepsy. *Epilepsia* 31, 731-9.
- 113) O'Rourke, N. A., Dailey, M. E., Smith, S. J. & McConnell, S. K. (1992): Diverse migratory pathways in the developing cerebral cortex. *Science* 258, 299-302.
- 114) Ottman, R., Hauser, W. A., Susser, M. (1985): Genetic and maternal influences on susceptibility to seizures. An analytic review. *Am J Epidemiol* 122(6), 923-39.
- 115) Ottman, R., Annegers, J. F., Hauser, W. A., Kurland, L. T. (1988): Higher risk of seizures in offspring of mothers than of fathers with epilepsy. *Am J Hum Genet* 43(3), 257-64.
- 116) Palmini, A., Andermann, F., Tampieri, D. & Robitaille, Y (1991a): Neuronal migration disorders: a contribution of modern neuroimaging techniques to the etiologic diagnosis of epilepsy. *Can. J Neurol. Sci.* 18, 580-7.
- 117) Palmini, A., Andermann, F., Aicardi, J. et al. (1991b): Diffuse cortical dysplasia, or the 'double cortex' syndrome: the clinical and epileptic spectrum in 10 patients. *Neurology* 41, 1656-62.
- 118) Palmini, A., Andermann, F., Olivier, A., Tampieri, D. & Robitaille, Y. (1991c): Focal neuronal migration disorders and intractable partial epilepsy: Results of surgical treatment. *Ann. Neurol.* 30, 750-57.
- 119) Palmini, A., Andermann, F., Olivier, A., Tampieri, D., Robitaille, Y, Andermann, E. & Wright, G. (1991d): Focal neuronal migration disorders and intractable partial epilepsy: a study of 30 patients. *Ann. Neurol.* 30, 741-49.
- 120) Palmini, A., Andermann, F., de Grissac, H., Tampieri, D., Robitaille, Y, Langevin, R, Desbiens, R. & Andermann, E. (1993): Stages and patterns of centrifugal arrest of diffuse neuronal migration disorders. *Dev. Med. Child. Neurol.* 35, 31-339.
- 121) Palmini, A., Gambardella, A., Andermann, F. et al. (1994): Operative strategies for patients with cortical dysplastic lesions and intractable epilepsy. *Epilepsia* 35 (Suppl), 57-71.
- 122) Palmini, A., Gambardella, A., Andermann, E, Dubeau, F, da Costa, J. C., Olivier, A., Tampieri, D., Gloor, R, Quesney, F., Andermann, E., Paglioli, E., Paglioli-Neto, E., Coutinho, L., Leblanc, R. & Kim, H. I. (1995): Intrinsic epileptogenicity of human

- dysplastic cortex as suggested by corticography and surgical results. *Ann. Neurol.* 37, 476-87.
- 123)Palmini, A., Gambardella, A., Andermann, F, Dubeau, F, da Costa, J. C. et al. (1996a): The human dysplastic cortex is intrinsically epileptogenic. In: *Dysplasias of cerebral cortex and epilepsy*, eds. R. Guerrini, F. Andermann, R. Canapicchi, J. Roger, B. Zifkin & P. Pfanner, pp. 43-52. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven.
- 124)Palmini, A., Gambardella, A., Andermann, E, Olivier, A., da Costa, J. C., Tampieri, D., Robitaille, Y., Paglioli, E., Paglioli-Neto, E. & Coutinho, L. (1996b): Outcome of surgical treatment in patients with localized cortical dysplasia and intractable epilepsy. In: *Dysplasias of cerebral cortex and epilepsy*, eds. R. Guerrini, F. Andermann, R. Canapicchi, J. Roger, B. Zifkin & P Pfanner, pp. 367-374. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven.
- 125)Pegg, A. E. & McCann, R R (1982): Polyamine metabolism and function. *Am. J Physiol* 243, 212-21.
- 126)Perreault, R & Avoli, M. (1992) 4-Aminopyridine-induced epileptiform activity and a GABA-mediated long-lasting depolarization in the rat hippocampus. *J Neurosci.* 12, 104-15.
- 127)Phelps, M.E., Huang, S.C., Hoffmann E.J., Selin, C., Sokoloff, L. & Kuhl, D.E. (1979): Tomographic Measurement of Local Cerebral Glucose Metabolic Rate in Humans with FDG: Validation of Method. *Ann Neurol* 6:371-88.
- 128)Pieper, T., Tuxhorn, I., Holthausen, H., Ebner, A. & Schulz, R. (1996): Surgical outcome after temporal lobectomy in children with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 37(4), 72 (abstract).
- 129)Prayson, R. A. & Estes, M. L. (1995): Cortical dysplasia: a histopathologic study of 52 cases of partial lobectomy in patients with epilepsy. *Hum. Pathol.* 26, 493-500.
- 130)Rakic, P. (1988): Defects of neuronal migration and the pathogenesis of cortical malformations. *Prog Brain Res.* 73, 5-37.
- 131)Raymond, A. A. & Fish, D. R. (1996): EEG features of focal malformations of cortical development. *J Clin. Neurophysiol.* 13, 495-506.
- 132)Raymond, A. A., Fish, D. R., Sisodiya, S. M., Alsanjari, N., Stevens, J. M. & Shorvon, S. D. (1995): Abnormalities of gyration, heterotopias, tuberous sclerosis, focal cortical dysplasia, microdysgenesis, dysembryoplastic neuroepithelial tumour and dysgenesis of the archicortex in epilepsy. Clinical, EEG and neuroimaging features in 100 adult patients. *Brain* 118, 629-60.
- 133)Reiner, O., Carrozzo, R., Shen, Y., Wehnert, M., Faustinella, F, Dobyns, W B., Caskey, C. T. et al. (1993): Isolation of a Miller-Dieker lissencephaly gene containing G protein beta-subunit-like repeats. *Nature* 364, 717-21.
- 134)Reivich, M., Alavi, A., Wolf, A., Fowler, J., Russel, J., Arnett, C., MacGregor, R.R., Shiue, C.Y., Atkins, H., Anand, A., Dann, R. & Greenberg, J. H. (1985): Glucose Metabolic Rate Kinetic Model Parameter Determination in Humans: The Lumped Constants and Rate Constants for Fluorodeoxyglucose and C-Deoxyglucose. *Journal of*

Cerebral Blood Flow and Metabolism 5:179-92.

- 135) Richardson MP, Koepp MJ, Brooks DJ, Fish DR & Duncan JS. (1996): Benzodiazepine receptors in focal epilepsy with cortical dysgenesis: an 11C-flumazenil PET study. *Ann Neurol* Aug, 40(2):188-198
- 136) Richardson, M. P., Friston, K. J., Sisodiya, Koepp, M. J., Ashburner, J., Free, S. L., Brooks, D. J. & Duncan, J. S. (1997): Cortical gray matter and benzodiazepine receptors in malformations of cortical development. A voxel-based comparison of structural and functional imaging data. *Brain* 120(Pt11), 1961-73.
- 137) Rorke, L. B. (1994): A perspective: the role of disordered genetic control of neurogenesis in the pathogenesis of migration disorders. *J Neuropathol Exp Neurol* 53(2), 105-17.
- 138) Ross, M. E., Allen, K. M., Srivastava, A. K. et al. (1997): Linkage and physical mapping of X-linked subcortical band heterotopia and lissencephaly (XLIS): a novel gene causing neuronal migration defects in human brain. *Hum. Molec Genet.* 6, 555-62.
- 139) Rota Kops, E., Herzog, H., Schmid, A., et al. (1990): Performance Characteristics of an Eight-Ring Whole Body PET Scanner. *J Comp Assist Tomogr* 14:437-45
- 140) Rougon, N. & Preteux, F. (1991): Deformable markers: mathematical morphology for active contour model control. *Int. Symp. on Optical applied Science and Engineering, San Diego*, pp 78-89.
- 141) Rousset, O.G., Ma, Y., Léger, G.C., Gjedde, A.H. & Evans, C.E. (1993): Correction for partial volume effects in PET using MRI-based 3D simulations of individual human brain metabolism. In: *Quantification of brain function. Tracer kinetics and image analysis in brain PET*. Eds.: Uemura K., et al. pp. 113-25. Elsevier Science Publishers B.V.
- 142) Rousset, O.G., Deep, P., Kuwabara, H., Evans, C.E., Gjedde, A.H. & Cumming, P. (2000): Effect of partial volume correction on estimates of the influx and cerebral metabolism of 6-[(18)F]fluoro-L-dopa studied with PET in normal control and Parkinson's disease subjects. *Synapse* 37(2): 81-9.
- 143) Sackellares, J. C., Siegel, G. J., Abou-Khalil, B. W., Hood, T. W., Gilman, S., McKeever, P. E., Hichwa, R. D., Hutchins, G. D. (1990): Differences between lateral and mesial temporal metabolism interictally in epilepsy of mesial temporal origin. *Neurology* 40(9), 1420-6.
- 144) Savic, I., Altshuler, L., Baxter, L., Engel, J. Jr. (1997): Pattern of interictal hypometabolism in PET scans with fludeoxyglucose F 18 reflects prior seizure types in patients with mesial temporal lobe seizures. *Arch Neurol* 54(2), 129-36.
- 145) Schiemann, T., Bosmans, M., Tiede, U., Höhne, K. H. (1992): Interactive 3-D Segmentation. In: *Proceedings of the 2<sup>nd</sup> Conference on Visualization in Biomedical Computing*, Oct 13-16, 1992, Chapel Hill, North Carolina. SPIE, Vol 1808, pp. 376-83.
- 146) Schlaug, G., Antke, C., Holthausen, H., Arnold, S., Ebner, A., Tuxhorn, I., Jäncke, L., Lüders, H., Witte, O. W & Seitz, R. J. (1997): Ictal motor signs and interictal regional cerebral hypometabolism. *Neurology* 49, 341-50.

- 147) Seitz, R. J., Schlaug, G., Arnold, S., Antke, C., Steinmetz, H. & Witte, O. W (1997): Positron Emission Tomography in focal cortical Dysplasias. In: Paediatric epilepsy syndromes and their surgical treatment, eds I. Tuxhorn, H. Holthausen & H. Boenigk, pp. 126-136. London: John Libbey & Company Ltd.
- 148) Seitz, R. J., Schlaug, G., Arnold, S., Holthausen, H. & Witte, O. W (1996): Epilepsy of the supplementary motor area: positron emission tomography. In: The supplementary sensorimotor area, ed. H. O. Lueders. *Adv. Neurol.* 70, 353-362.
- 149) Seitz, R. J., Canavan, A. G., Yaguez, L., Herzog, H., Tellmann, L., Knorr, U., Huang, Y., Homberg, V. (1994): Successive roles of the cerebellum and premotor cortices in trajectorial learning. *Neuroreport* 20, 5(18), 2541-4.
- 150) Seitz, R. J., Roland, P.E., (1992): Variability of the rCBF measured with [11C]-fluoromethane and positron emission tomography (PET) in rest. *Comp Med Imaging Graphics* 5: 311-22.
- 151) Sidman, R. L. & Rakic, P. (1973): Neuronal migration, with special reference to developing human brain: a review. *Brain Res.* 62, 1-35.
- 152) Shulman, G. L., Fiez, J. A., Corbetta, M., Buckner, R. L., Miezin, F. M., Raichle, M. E., Petersen, S. E (1997): Common blood flow changes across visual tasks. II. Decreases in cerebral cortex. *J Cog Neurosci* 9: 648-63.
- 153) Speckmann, EA., Köhling, R., Lücke, A., Straub, H., Tuxhorn, I., Wolf, R., Pannek, H. & Oettel, F. (1995): Spontaneously appearing sharp field potentials in human neocortical slices from epileptic patients. *J Neurosci.* 21 (Suppl.) R 769.1.
- 154) Stapleton, J. M., Morgan, M. J., Liu, X., Yung, B. C. K., Phillips, R. L., Wong, D. F., Shaya, E. K., Dannals R. F., London E. D (1997): Cerebral glucose utilization is reduced in second test session. *J Cereb Blood Flow Metab* 17, 704-12
- 155) Swartz, B. E., Tomiyasu, U., Delgado-Escueta, A. V., Mandelkern, M., Khonsari, A. (1992): Neuroimaging in temporal lobe epilepsy: test sensitivity and relationships to pathology and postoperative outcome. *Epilepsia* 33(4), 624-34.
- 156) Swartz, B. E., Halgren, E., Delgado-Escueta, A. V., Mandelkern, M., Gee, M., Quiones, N., Bland, W H. & Repchan, J. (1989): Neuroimaging in patients with seizures of probable frontal lobe origin. *Epilepsia* 30, 547-58.
- 157) Taylor, D. C., Falconer, M. A., Bruton, C. J. & Corsellis, J. A. N. (1971): Focal dysplasia of the cerebral cortex in Epilepsy. *J Neurol. Neurosurg Psychiatry* 34, 369-87.
- 158) Temkin, O., (1945): The falling sickness. The Johns Hopkins Press, Baltimore.
- 159) Theodore, W H., Sato, S., Kufta, C., Balish, M. B., Bromfield, E. B. & Leiderman, D. B. (1992): Temporal lobectomy for uncontrolled seizures: the role of positron emission tomography. *Ann. Neurol.* 32, 789-94.
- 160) Theodore, W. H., Gaillard, W. D., Sato, S., Kufta, C. & Leiderman, D. (1994): Positron emission tomographic measurement of cerebral blood flow and temporal lobectomy. *Ann Neurol* 36, 241-244.

- 161) Theodore, W. H., Newmark, M. E., Sato, S., Brooks, R., Patronas, N., De La Paz, R., DiChiro, G., Kessler, R. M., Margolin, R., Manning, R. G., et al (1983): [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in refractory complex partial seizures. *Ann Neurol* 14(4), 429-37.
- 162) von Giesen, H. J., Schlaug, G., Steinmetz, H., Benecke, R., Freund, H. J., Seitz, R. J. (1994): Cerebral network underlying unilateral motor neglect: evidence from positron emission tomography. *J Neurol Sci* Aug;125(1), 29-38.
- 163) Vinters, H. V., Fisher, R. S., Cornford, M. E., Mah, V., Secor, D. L., De Rosa, M. J., Comair, Y. G., Peacock, W. J. & Shields, W. D. (1992): Morphological substrates of infantile spasms: studies based on surgically resected cerebral tissue. *Child's Nerv. Syst.* 8, 8-17.
- 164) Vinters, H. V., De Rosa, M. J. & Farrell, M. A. (1993): Neuropathologic study of resected cerebral tissue from patients with infantile spasms. *Epilepsia* 34, 772-779.
- 165) Volkmann, J., Seitz, R. J., Müller-Gärtner, H. W., Witte, O. W. (1998): Extrarolandic origin of spike and myoclonus activity in epilepsy partialis continua: a magnetoencephalographic and positron emission tomography study. *J neuroimag* 8, 103-6.
- 166) Weckesser, M., Hufnagel, A., Ziemons, K., Griessmeier, M., Sonnenberg, F., Hacklander, T., Langen, K.J., Holschbach, M., Elger, C.E. & Müller-Gärtner, H. (1997): Effect of partial volume correction on muscarinic cholinergic receptor imaging with single-photon emission tomography in patients with temporal lobe epilepsy. *Eur. J. Nucl. Med.* 24(9): 1156-61.
- 167) Witte, O. W., Brühl, C., Schlaug, G., Tuxhorn, I., Lahl, R., Villagran, R. & Seitz, R. J. (1994): Dynamic changes of focal hypometabolism in relation to epileptic activity. *J Neurol. Sci.* 124, 188-97.
- 168) Wolf, H. K., Zentner, J., Hufnagel, A., Campos, M. G., Schramm, J., Elger, C. E. & Wiestler, O. D. (1993): Surgical pathology of chronic epileptic seizure disorders: experience with 63 specimens from extratemporal corticectomies, lobectomies and functional hemispherectomies. *Acta Neuropathol.* 86, 466-72.
- 169) Wolf, H. K., Wellmer, J., Müller, M. B., Wiestler, O. D., Hufnagel, A. & Pietsch, T. (1995): Glioneuronal malformative lesions and dysembryoplastic neuroepithelial tumors in patients with chronic pharmacoresistant epilepsies. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 54, 245-54.
- 170) Wunderlich, G., Schüller, M.F., Ebner, A., Holthausen, H., Tuxhorn, I., Witte, O.W. & Seitz, R. (2000): Temporal lobe epilepsy with sensory aura: interictal glucose hypometabolism. *Epilepsy Research* 38:139-49.
- 171) Zijdenbos A.P., Benoit M.D., Margolin R.A. (1994): Automatic detection of intracranial contours in mr images. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, Vol. 18, No1, pp 11-23.

**Patientenkennung ..... Pat01-aco**

Geburtsdatum ..... 08.08.82  
 Alter/Beginn der Epilepsie ..... 3.Lj  
 Op-Datum ..... 28.03.94  
 Alter bei Op..... 11 J.  
 Krankheitsdauer bei Op..... 8 J

Diagnose(n)..... Frontallappenepilepsie  
 rechts

**Anfallsanamnese:**  
 Aura..... somatosensorisch, Hände  
 (Kribbeln)  
 Anfälle ..... tonisch --> hypermotorisch  
 Anfallsfrequenz prä-Op..... tonische Anfälle in Serien bis  
 zu 20 Anfälle/Nacht

Neurologische Untersuchung..... unauffällig, Rechtshänderin  
 Schulprobleme an der Grenze  
 zur Lernbehinderung

Vermutete Ätiologie ..... kongenitale Mißbildung  
 frontal rechts

Medikamentenresistenzen:..... CBZ, DPH, PB (jeweils in  
 Monotherapie)

**Präoperative Diagnostik :**  
 Nichtinvasives Monitoring ..... 27 Anfälle aufgezeichnet  
 (von 35 Anfällen in 2  
 Nächten)  
 iktales EEG ..... Anfallsmuster fronto-zentral  
 rechts  
 interiktales EEG..... Intermittierende  
 Verlangsamung (IV) rechts  
 fronto-zentral

Sharp waves rechts fronto-zentral

Invasives Monitoring ..... subdurale Plattenelektroden  
 iktales EEG ..... subklinische und klinische  
 Anfallsmuster aus  
 dem Bereich der Läsion

interiktales EEG ..... IV und SW überwiegend aus dem  
 Läsionsbereich

MRT-Befund..... rechts präzentral gelegene kortikale  
 Dysplasie

PET-Befund..... rechts frontal (lateral und mesial) 10 -  
 15 %, überschreitet die Auffälligkeiten  
 in T2 gewichteten MRTs deutlich.

**Operative Ergebnisse und Erkenntnisse:**  
 Operation ..... Defektzone rechts parietal 4 x 4 x 2 cm

Histologie ..... Fokale Rinden-Mark-Dysplasie (Grad  
 III): Gestörte neuronale  
 Zytoarchitektur der Rinde, teils mit  
 bizarren neuronalen Zellelementen,  
 undifferenzierte ballionierte Zellen in  
 Mark und Rinde, am ehesten glial.

Klassifikation nach Engel..... I D. Vereinzelte Anfälle unter  
 Medikamentenreduktion

Neurologische Untersuchung..... leichter bilateraler Haltetremor,  
 medikamentenabhängig,  
 Dysdiadochokinese links,  
 altersgemäßer Befund, das heißt  
 Verbesserungen der Motorik der  
 Hände, der Arbeitsgeschwindigkeit  
 und des Gedächtnises. Ein  
 Hauptschulabschluß erscheint jetzt  
 realistisch.

## Patientenkennung ..... pat02-brg(m)

Geburtsdatum.....	12.02.57
Alter/Beginn der Epilepsie.....	3
Op-Datum.....	07.93 und 14.10.97
Alter bei Op.....	36
Epilepsiedauer bei Op.....	33
Diagnose(n).....	Frontallappenepilepsie , links Struma II Grades, Hyperlipoproteinämie Mesangioproliferative Glomerulonephritis
Vermutete Ätiologie (prä-Op).....	Kongenitale Malformation
<b>Anfallsanamnese:</b>	
Aura.....	keine
Anfälle.....	tonisch -> klonisch
Anfallsfrequenz prä-Op.....	3 - 7/Tag, Max. ca. 30/d
Neurologische Untersuchung.....	sensible Polyneuropathie, neuropsych. Performance unterdurchschnittlich, organisch bedingte Persönlichkeitsstörung, Verdacht auf dementiellen Abbau. DPH, PB, CBZ
Medikamentenresistenzen:.....	
<b>Präoperative Diagnostik:</b>	
Nichtinvasives Monitoring.....	21 Anfälle (11 mit Video und EEG aufgezeichnet)
iktales EEG.....	nicht lokalisierte, nicht lateralisierte Anfallsmuster
interiktales EEG.....	SW links frontal und rechts posterior temporal
klinische Lateralisationshinweise.....	spät im Verlauf 2x
Invasives Monitoring.....	5 Anfälle registriert
iktales EEG.....	Onset immer anterior-basal interhemisphärisch
interiktales EEG.....	KV links frontal, SW links frontal, daneben auch links frontomesial, links fronto- zentral und -mesial zu 42 % auch rechts temporal
MRT-Befund.....	Läsion links anterior frontal bis polar, V. a. NMOD
PET-Befund.....	Hauptbefund ist eine sich über 4 Schichten erstreckende , ca. 20

prozentige Minderung des rCMRGlucose der linken Frontopolarregion. Minderung des rCMRGlucose beidseits im Cerebellum um ca. 45 % im Vergleich zu einem Normalkollektiv. Im lateralen Temporalkortex findet sich eine Asymmetrie von ca. 10 % zu Ungunsten links.

### Operative Ergebnisse und Erkenntnisse:

Operation.....	Op-Defektzone ca. 10 x 4 x 3 cm links frontal
Histologie.....	Umschriebene fokale NMOD, nicht sicher im Gesunden entfernt, auffällige Marklager Astrozytose. Die ausgedehnte Markschädigung im Sinne der Astrogliazellvermehrung bleibt in der Bewertung letztlich offen, sie muß allerdings ebenfalls im Rahmen des Anfallsgeschehens bewertet werden, zumal auch zum Teil erhebliche Nervenzellausfälle im nicht dysplastischen Cortex nachgewiesen werden konnten.
Klassifikation nach Engel.....	? Reoperation 12/98. initial anfallsfrei für ca. 2 Jahre, jetzt tagsüber seltene, sehr blande Anfälle, nachts regelmäßig mehrere hypermotorische Anfälle.
Neurologische Untersuchung.....	sensible Polyneuropathie, postoperativ transientes psycho-organisches Syndrom („Frontalhirn-Syndrom“)
MRT-postoperativ.....	Op-Defektzone ca. 10 x 4 x 3 cm links fronto- parietal. Atrophie im Groß- und Kleinhirn. Rest-NMOD frontal anterior der Resektion im Frontalpol
Besonderheiten.....	82 ist der Patient in Zürich mit Tiefenelektroden untersucht worden. Residuen waren im MRT prä-Op zu erkennen. Präoperativ ergab sich die Frage nach einem möglichen zusätzlichen Herd links temporal.
Nichtinvasives Monitoring 2/97.....	14 Anfälle
Semilogie.....	Somatosensible Aura -> hypermot -> psm teilweise Vokalisationen und Automatismen
iktales EEG.....	nicht lateralisiertes Anfallsmuster frontal, Abbruch der SW links frontopolar ca. 10 - 30 Sekunden vor dem Anfallsbeginn
interiktales EEG.....	SW links frontopolar
Re-Operation links frontal.....	am 14.10.97 durchgeführt.
Histologie:.....	NMOD mit vereinzelt Ballonzellen

## Patientenkennung ..... pat03-brk(w)

Geburtsdatum.....	05.11.81
Alter/Beginn der Epilepsie.....	10. Lebensmonat
Op-Datum.....	09.09.94
Alter bei Op.....	12 Jahre
Epilepsiedauer bei Op.....	12 Jahre
Diagnose(n).....	91: ausgedehnte Gliose der linken Hemisphere fokale Epilepsie linke Hemisphere
Vermutete Ätiologie (prä-Op).....	kongenitale Mißbildung links fronto-parieto-temporal
<b>Anfallsanamnese:</b>	
Aura.....	somatosensibel Hals, zeitweise Arm rechts; abdominell
Anfälle.....	variable Semiologie, meist klonische Anfälle, aber auch hypermotorische, tonische, sowie psychomotorische Anfälle und Absenzen, zum Teil auch nicht klassifizierbar.
Anfallsfrequenz prä-Op.....	0-4/d, Max. 10/d
Neurologische Untersuchung.....	Psychomentale Entwicklungsverzögerung, Linkshänderin, MER rechts diskret gesteigert, Babinski rechts positiv, Spiegelbewegungen beidseits, Bradydysdiadochokinese bds. Finger Nase Versuch (FNV) dysmetrisch R > L, Ataxie der Beine
Medikamentenresistenzen.....	DPH, PB, CBZ, Primidon
<b>Präoperative Diagnostik:</b>	
Nichtinvasives Monitoring.....	11 Anfälle
iktales EEG.....	links frontale und links parietale Anfallsmuster
interiktales EEG.....	SW multiregional in der linken Hemisphere
1. Invasives Monitoring.....	18 Anfälle, epidurale PEGs und Foramen ovale Elektroden
iktales EEG.....	links, meist posterior-temporal bis parietal
interiktales EEG.....	SW multifokal in der linken Hemisphere, Max links FT KV linke Hemisphere, Max. links fronto-temporal IV rhythmisch, generalisiert Hintergrundverlangsamung
2. Invasives Monitoring.....	9 Anfälle, subdurale Plattenelektroden
iktales EEG.....	links frontal lateral anterior

interiktales EEG.....	SW regional links temporal und frontal KV links frontal lateral anterior
MRT -Befund.....	NMOD links parietal (suprasylvisch), Gg. temp. sup.und med., Frontallappen und Insula mitbetroffen. Kleinhirnatrophie.
PET -Befund.....	ausgedehnter linkshemisphärischer Hypometabolismus, frontal, temporal und parietal mit Max. fronto-orbital, präfrontal lateral und in der lateralen Temporalregion.
<b>Operative Ergebnisse und Erkenntnisse:</b>	
Operation.....	Weite Teile des Frontallappens (Handareal geschont, suprasylvische Anteile des Parietallappens und des Temporallappens 9 cm posterior vom Temporalpol durchgeführt. In der Tiefe der Sylvischen Fissur wurde Läsion belassen (später auch parieto-occipitale Läsion verdächtig) keine ETPs in den intraoperativen Ableitungen
Histologie.....	Massive Rinden-Mark-NMOD. Die Dysgyrie manifestiert sich in bizarren neuronalen Zellelementen, undifferenzierten neuroektodermalen Zellen (Ballonzellen) in Rinde und Mark. Hypomyelinisation und Spongiosen des Markes. Stärkere Heterotopien wurden nicht beobachtet.
Klassifikat ion nach Engel.....	IID. kurze, wenig beeinträchtigende SMA-Anfälle 1-6/Nacht
Neurologische Untersuchung.....	unmittelbar postoperativ: schlaffe Hemiparese rechts, Finger beweglich, Facialisparesie rechts ohne Sensibilitätsstörungen. Untersuchung 3/95 (6 Monate post-Op) Gang: Hängen der rechten Schulter, der rechte Fuß rollt nicht ab, Armswing reduziert, Vorfuß wird nicht gehoben Seitlängergang eingeschränkt möglich, Einbeinstand bds. 1-2 Sek. möglich. Fersengang mit Mühe. Spitzfußtendenz mit Tonuserhöhung im Sprunggelenk rechts. MER R>L, Sensibilität intakt, Dysdiadochokinese R>L, Kraft R>L, Facialis-Stirnastparese links, -Schwäche rechts
MRT -post-OP.....	verbliebene Läsion in der Tiefe der Sylvischen Fissur, aber auch von parietal nach occipital beschrieben. Striatum / Nucleus caudatus verletzt (Ischämie?) das Caput ist nicht mehr vorhanden, dies ist vermutlich die Ursache der Hemiparese, die sonst schwerlich erklärbar ist.
Besonderheiten:.....	Kognitive Fortschritte, Medikamentenreduktion ohne Angst vor epileptischen Staten und Anfallsreduktion sind positiv zu vermerken. Eine Reoperation ist denkbar, bei der jetzigen Anfallsituation erscheint sie den behandelnden Ärzten nicht angezeigt, eine Überleitung der epileptischen Aktivität nach rechts ist nicht nachweisbar (01/97), die Verlangsamung rechts frontal ist postiktal verstärkt.

**Patientenkennung ..... pat04-bor(m)**

Geburtsdatum ..... 26.06.85  
Alter/Beginn der Epilepsie ..... 4. Lj  
Op-Datum ..... 21.07.95  
Alter bei Op..... 10 Jahre  
Epilepsiedauer bei Op ..... 6 Jahre

Diagnose(n)..... Frontallappenepilepsie  
rechts

**Anfallsanamnese:**

Aura ..... epigastrisch  
Anfälle ..... hypermotorisch (mit  
zwanghaftem Beißen) -->  
tonisch  
das Bewußtsein ist während  
der Anfälle nur teilweise  
gestört  
Anfallsfrequenz prä-Op..... meist nächtliche Anfälle, bei  
Op mehrere Wochen  
anfallsfrei

Neurologische Untersuchung..... unauffällig, RH

Vermutete Ätiologie (prä-Op)..... fokale kortikale NMOD  
rechts frontal

Medikamentenresistenzen:..... CBZ, PB, DPH, Vigabatrin

**Präoperative Diagnostik:**

Nichtinvasives Monitoring ..... 24 Anfälle  
iktales EEG ..... Anfallsmuster regional rechts  
frontal  
zwei subklinische  
Anfallsmuster am gleichen  
Ort

interiktales EEG ..... ETPs 100% an AF4, selten auch  
Polyspikes rechts frontal  
IV 30% der Zeit, rechts fronto-zentral

Invasives Monitoring ..... Subdurale Plattenelektroden  
iktales EEG ..... keine Anfälle aufgetreten  
interiktales EEG ..... ETP und IV im Bereich der Läsion

MRT-Befund..... Verdacht auf cortikale NMOD rechts  
frontal (Verplumpung, verstrichener  
Mark-Rinden-Grenze) im Gyrus  
frontalis medius

PET-Befund..... umschriebener Hypometabolismus im  
rechten Frontalpol 11 bis 18 % über  
vier Schichten. Daneben rechts  
hochfrontal und lateral und mesial auf  
einer weiteren Schicht Minderung um  
ca. 14 %. Auffällige rCMRGlu-  
Zeichnung im Bereich der rechten  
rostralen Inselregion, die  
Seitenasymmetrie übersteigt jedoch  
nicht 10 %.

SPECT-Befund..... Hyperperfusion rechts frontal  
(iktales Injektion)

**Operative Ergebnisse und Erkenntnisse:**

Operation ..... Frontallappenteilresektion rechts  
frontal (G. frontalis med.).

Histologie ..... fokale Rindendysplasie, ohne  
Ballonzellen, an den Absetzungsrand  
heranreichend

Klassifikation nach Engel..... I A (7/97 wieder Spikes im EEG)

Neurologische Untersuchung..... ohne pathologischen Befund

Besonderheit ..... Wiederauftreten von ETPs nach zwei  
Jahren

**Patientenkennung ..... pat05-ey(s(m)**

Geburtsdatum ..... 24.12.75  
Alter/Beginn der Epilepsie ..... 8. Lebensmonat  
Op-Datum ..... 16.06.94  
Alter bei Op..... 19 Jahre  
Epilepsiedauer bei Op ..... 19 Jahre

Diagnose(n)..... Frontallappenepilepsie rechts  
Vermutete Ätiologie (prä-Op)..... rechts frontale NMOD, mit Marklager und Rindenbeteiligung

**Anfallsanamnese:**

Aura ..... abdominell  
Anfälle ..... tonisch -->psm -->Versivanfall links --> gtk  
Anfallsfrequenz prä-Op..... 1 - 2 Anfälle/Nacht

Neurologische Untersuchung..... Rechtshändigkeit, Dysdiadochokinese und Dysmetrie L>R, Spiegelbewegungen links, Finger-Nase-Versuch unsicher neuropsychologische Teilleistungsstörungen, Verhaltensprobleme

Medikamentenresistenzen:..... CBZ, PB, DPH

**Präoperative Diagnostik:**

Nichtinvasives Monitoring ..... 8 Anfälle  
iktales EEG ..... 3x rechts frontozentral, 3x nicht lateralisiert, 2x rechte H  
interiktales EEG..... SW rechts 70% fronto-zentral und 30% fronto-temporal

Invasives Monitoring ..... IV rechts fronto-zentro-temporal  
13 Anfälle, subdurale Plattenelektroden  
iktales EEG ..... Anfallsmuster rechts frontal lateral und mesial  
interiktales EEG ..... SW weit überwiegend im Bereich der Läsion  
MRT-Befund..... 6/94 Läsion rechts frontal lateral inferior, Kortex und Mark betreffend  
PET-Befund..... rechts lateral fronto-orbital bis inferior präfrontal eine rCMRGlu Minderung bis ca. 50 % auf drei Schichten, rechts frontal 15 - 20 % Depression, scheidelnah rechtshemisphärische Minderung des rCMRGlu.

**Operative Ergebnisse und Erkenntnisse:**

Operation ..... 4 x 3 cm messende Defektzone rechts frontal, angrenzend an die Fissura Sylvii  
Histologie ..... Am ehesten fokale Rinden-Mark NMOD im Rahmen einer neuronalen Migrationsstörung. Die Abgrenzung zu einem Gangliozytom ist schwierig.  
Klassifikation nach Engel..... IC. Ein generalisierter Anfall in der Ausleitung nach Op, in den ersten Wochen nach vereinzelte einfach fokale Anfälle (motorische Inhibition des linken Armes) und somatosensible Auren. Seit ca. 3 Jahren anfallsfrei  
Neurologische Untersuchung..... AHB: Zittern der linken Körperhälfte, Kribbelparesthesien distal betont (vorübergehend) bei intakter Oberflächensensibilität. 7/97 Eudiadochokinese, Aufhebung der präoperativen Reflexdifferenz

## Patientenkennung ..... Pat06-ge(w)

Geburtsdatum ..... 15.4.86  
 Alter/Beginn der Epilepsie ..... 5. Lebensmonat  
 Op-Datum ..... 01.12.95  
 Alter bei Op ..... 9 Jahre  
 Epilepsiedauer bei Op ..... 9 Jahre

Diagnose(n) ..... Frontallappenepilepsie, rechts  
 Kortikale NMOD mit Pachygyrie  
 rechtsfrontal  
 Lernbehinderung  
 v. Willebrand-Jürgens Syndrom  
 Nephrokalzinose  
 Atriumseptumdefekt

Vermutete Ätiologie (prä-Op) ..... Kortikale NMOD, Pachy-  
 /Polymikrogyrie rechtsfrontal

**Anfallsanamnese:**  
 Aura ..... keine  
 Anfälle ..... Tonus und Bewußtseinsverlust  
 Bewußtseinsstörung, tonische  
 Anfälle im linken  
 Hüftbereich (in Serien) später auch  
 Kloni  
 Todd'sche Parese des linken Armes  
 inkonstant Einnässen

Anfallsfrequenz prä-Op ..... 4 - 20 Serien (von je bis zu 50  
 Anfällen) pro Monat  
 (ca. 80 % im Aufwachen, 30 %  
 nachts)

Neurologische Untersuchung ..... diskrete Halbseitensymptomatik  
 links, Rechtshänderin,  
 geistige Behinderung

Medikamentenresistenzen: ..... CBZ, PB, DPH, Oxcarbazepin

**Präoperative Diagnostik:**  
 Nichtinvasives Monitoring ..... 4 Anfälle (3 mit EEG), Serien mit  
 bis zu 70 Anf und 9 Min  
 iktales EEG ..... Anfallsursprung 2x rechts frontal  
 und 1x R zentro-temporal  
 interiktales EEG ..... kontinuierliche Verlangsamung  
 fronto-zentral bds, R > L.  
 Fast kontinuierliche Serien von  
 Sharp Waves rechts temporal und

frontal, sehr viel seltener auch links frontal.  
 Reduktion der Schlafspindeln über der rechten  
 Hemisphere Grundrhythmusverlangsamung auf  
 7 Hz

Invasives Monitoring ..... 0 Anfälle. Subdurale Plattenelektroden temporal  
 und frontal

iktales EEG ..... 10 d anfallsfrei trotz Medikamenten- und  
 Schlafentzug

interiktales EEG ..... 90 % der SW frontopolar, IV frontal, KV  
 temporobasal

MRT -Befund ..... vom 03.94 und 11.95: deutliche Pachygyrie  
 rechts frontal

PET -Befund ..... Hauptbefund ist eine rCMRGlu-Minderung im  
 Bereich des rechten temporalen Neokortex über  
 insgesamt sieben Schichten von 15 - 28 % mit  
 Ausdehnung in die temporale Insel, den rechten  
 fronto-orbital Cortex inferiore Anteile des  
 rechten Parietalcortex und geringergradig in die  
 rechte mesiale Temporalregion. Rechts im  
 Thalamus rCMRGlu-Minderung von 20 - 30 %,  
 in den Basalganglien bis 15 %. Zudem  
 Seitendifferenz von 10 - 15 % frontomesial bei  
 coronarer Rekonstruktion auf drei Schichten.

**Operative Ergebnisse und Erkenntnisse:**  
 Operation ..... 8 x 2 cm große Resektion im Frontallappen  
 rechts, Resektion erfolgte subtotal, da erwartet  
 wurde, daß die Läsion in die Zentralregion  
 reicht.

Histologie ..... massive neuronale Migrationsstörung, die  
 teilweise an die Absetzungsänder heranreicht  
 und durch die Polymikrogyrie / Pachygyrie  
 gekennzeichnet ist. Die ansonsten bei solchen  
 Störungen häufigen Veränderungen wie  
 Heterotopien, stärkere fokale Rindendysplasie  
 mit bizarren Neuronen und Ballonzellen werden  
 vermißt.

Klassifikation nach Engel ..... IIIA. 8 - 10 Anfälle monatlich: Absence ->  
 fokal motorisch -> Todd'sche Parese, 30 Min  
 Reorientierung

Neurologische Untersuchung ..... vorbeschriebene diskrete Halbseiten-  
 symptomatik links

Besonderheiten ..... Resektion erfolgte subtotal, da intraoperativ  
 angenommen wurde, daß die Läsion in die  
 Zentralregion reichen würde, zudem  
 Fortbestehen der Läsion im Inselbereich.

## Patientenkennung ..... Pat07-gri(w)

Geburtsdatum.....20.05.64  
 Alter/Beginn der Epilepsie ..... 13. Lj  
 Op-Datum.....20.10.94  
 Alter bei Op .....30  
 Epilepsiedauer bei Op ..... 17  
 Diagnose(n).....Frontallappenepilepsie rechts  
 Vermutete Ätiologie (prä-Op).....NMOD

**Anfallsanamnese:**  
 Aura ..... unspezifisch (flaues Gefühl im Bauch, Kribbeln in Armen und Beinen)  
 Anfälle ..... tonischer Anfall --> Absence, teilweise mit Einnässen  
 Anfallsfrequenz prä -Op ..... täglich, teilweise in Serien bis 35 Anfälle / Tag meist in der Einschlafphase  
 Neurologische Untersuchung.....Rechtshänderin, unauffällig, psychotische Schübe, Schwierigkeiten bei der Alltagsplanung  
 Medikamentenresistenzen: .....CBZ, DPH, PB

**Präoperative Diagnostik:**  
 Nichtinvasives Monitoring.....52 Anfälle, 2x Kloni rechter Arm im Widerspruch zu 1x Kopfversion nach links vor sek. Generalisierung  
 iktales EEG .....frontozentral median mit Ausbreitung nach rechts frontal  
 interiktales EEG .....IV rechts fronto-zentro-temporal, Sharp-Waves 88 % rechts frontal, 12 % generalisiert (Polyspikes) mit Max rechts parasagittal  
 Semi-invasives Monitoring.....21 Anfälle, Foramen ovale Elektroden  
 iktales EEG .....rechts fronto-zentral oder gen. mit Max. rechts fronto-zentral

interiktales EEG .....Spikes rechts frontal 98 - 99 % sowie fronto-zentral und generalisiert als Polyspikes mit Max. rechts frontal 1-2%, IV rechts frontal 50 - 70% der Zeit  
 Invasives Monitoring .....16 tonische Anfälle, subdurale Plattenelektroden  
 iktales EEG .....rechts frontal  
 interiktales EEG .....IV und Spikes rechts frontal

MRT-Befund.....1990: unauffällig;  
 18.06.93: fokale kortikale NMOD rechts frontal  
 PET-Befund.....22.07.94: „Aufgrund einer verfeinerten Auswertestrategie finden sich nun doch Auffälligkeiten: In der perirolandischen Region und in der Frontomesialregion ergibt sich eine rCMRGlu-Asymmetrie zu ungunsten rechts.“  
 SPECT-Befund .....iktale Hyperperfusion der rechten Basalganglien

**Operative Ergebnisse und Erkenntnisse:**  
 Operation .....Frontallappenteilresektion rechts  
 Histologie .....zahlreiche pathologische, dystope Nervenzellen des Markes teils einzeln, teils in Gruppen. Als diffuse neuronale Heterotopie bzw. Mikrodysgenese des Markes eingestuft. Es fanden sich in allen untersuchten Resektaten entsprechende Markveränderungen, zusätzlich mit einer Astrozytose und Faser gliose des Markes assoziiert.

Klassifikation nach Engel .....IV. initial einige Wochen anfallsfrei. 1/97 schlechte Anfallsituation (1 – 4 / d) bei niedrigen Medikamentenspiegeln. Die Situation hat sich postoperativ zunehmend verschlechtert ( Stürze, in der Folge Kopfverletzung)

Neurologische Untersuchung .....08.11.94: deutlich intoxikiert mit Tremor bds., links > rechts, Nystagmus, Übelkeit, leichte Facialisschwäche, sonst unauffällig.

**Patientenkennung ..... Pat08-hor(w)**

Geburtsdatum.....22.06.73  
 Alter/Beginn der Epilepsie .....2. Lj  
 Op-Datum.....30.05.95  
 Alter bei Op .....22 Jahre  
 Epilepsiedauer bei Op .....20 Jahre

Diagnose(n).....Frontallappenepilepsie (SMA)  
 links  
 NMOD mit Makrogyrie links  
 frontal

**Anfallsanamnese:**  
 Aura .....keine  
 Anfälle .....fokal tonisch-> generalisiert  
 klonisch  
 Anfallsfrequenz prä -Op .....2 - 4 Anfälle / Nacht

Neurologische Untersuchung.....Linkshänderin  
 Monoparese und Hypotrophie  
 des rechten Armes  
 Steigerung der MER rechts  
 (BSR, RPR, TSR)  
 fortschreitende Beeinträchtigung  
 der Feinmotorik der  
 rechten Hand, rechter Arm  
 vorwiegend gebeugt gehalten,  
 grobe Kraft der oberen  
 Extremität weitgehend intakt

Vermutete Ätiologie (prä-Op).....NMOD links frontal

Medikamentenresistenzen: .....PB, CBZ, DPH, Vigabatrin

**Präoperative Diagnostik:**  
 Nichtinvasives Monitoring.....12 Anfälle  
 iktales EEG .....nicht lokalisiert  
 interiktales EEG .....Intermittierende rhythmische  
 Verlangsamung links zentral  
 Sharp Waves links frontal,  
 zentral, parietal und temporal,

sowie rechts fronto-zentral Max: links  
 zentro-parietal

Invasives Monitoring .....epidurale PEG-Elektroden, 14 Anfälle, 8  
 aufgezeichnet

iktales EEG .....hochfrequente Aktivität links fronto-  
 zentral 11 bis 19  
 Sekunden nach Anfallsbeginn

interiktales EEG .....SW links fronto-zentral

Invasives Monitoring .....Subdurale Plattenelektroden, 6 Anfälle  
 EEG .....(regionale Zuordnung nicht mehr möglich)

MRT-Befund.....gyrale Verplumpung links frontal, vor dem  
 G. präzentralis

PET-Befund.....Hypometabolismus links zentral 24 %

**Operative Ergebnisse und Erkenntnisse:**

Operation.....Frontallappenteilresektion  
 Histologie .....Neuronale Migrationsstörung im Sinne  
 einer fokalen Rindendysplasie, diese ist  
 „wahrscheinlich weitgehend“ im Gesunden  
 entfernt worden. Eine stärkere  
 Markbeteiligung sowie die sonst  
 nachweisbaren Veränderungen der  
 neuronalen Migrationsstörung wie  
 Ballonzellen und leptomeningealen bzw.  
 Markheterotopien wurden nicht  
 nachgewiesen.

Klassifikation nach Engel .....IVB. Anfallssituation unverändert nächtl.  
 2-3, max. 5 Anf.

Neurologische Untersuchung .....Hemiparese links, in Besserung

Besonderheit:.....Anfallssituation unverändert nächtl. 2-3,  
 max. 5 Anf., Enttäuscht von der Anschluß-  
 heilbehandlung, post-Op vermehrte  
 Konzentrationsschwierigkeiten Re -  
 Operation abgesetzt, weil die Patientin  
 keine Kompensationsmechanismen für  
 einen möglichen Mißerfolg erkennen ließ  
 (Verschlechterung der Hemiparese).

## Patientenkennung ..... Pat09-kip(w)

Geburtsdatum ..... 14.07.54  
 Alter/Beginn der Epilepsie ..... 12. Lj  
 Op-Datum ..... 27.05.94 und 19.01.95  
 Alter bei Op ..... 39, 40 Jahre  
 Epilepsiedauer bei Op ..... 27, 28 Jahre

Diagnose(n) ..... Temporallappenepilepsie rechts  
 Vermutete Ätiologie (prä-Op) ..... Tumor (DD Hamartom, Angiom rechts temporal)

### Anfallsanamnese:

Aura ..... unspezifisch (Kribbeln im Kopf)  
 Anfälle ..... psychomotorisch (postiktale Anomie als Hinweis auf die dominante Hemisphere, nicht obligat Dystonie der linken Hand beobachtet) (selten --> klonischer Anfall)  
 Anfallsfrequenz prä-Op ..... ca. jeden 2. Tag

Neurologische Untersuchung ..... Beidhänderin, bis auf eine Dysdiadochokinese und Schwerhörigkeit links unauffällig. Adipositas p. m.

Medikamentenresistenzen: ..... DPH, CBZ, PB

### Präoperative Diagnostik:

Nichtinvasives Monitoring ..... 9 Anfälle und 1x isolierte Aura  
 iktales EEG ..... Anfallsmuster 9x rechts temporal, Aura ohne Anfallsmuster  
 interiktales EEG ..... IV, rhythmisch rechts temporal und Sharp Waves rechts temporal zu 90 % medial und zu 10 % lateral

zwischen den beiden Operationen:

Invasives Monitoring ..... 7 Anfälle, Subdurale Elektroden  
 iktales EEG ..... fokal rechts temporal, 3x temporal inferior lateral und 4x über der Läsion im g. temp. superior  
 interiktales EEG ..... Spikes rechts temporal im Bereich des g. temp. inferior

MRT -Befund ..... 93: umschriebene kleine Läsion im rechten Operkulum mit deutlicher Kontrastmittelaufnahme

PET -Befund ..... Im rechtsseitigen temporalen Operkulum über drei Schichten Minderung des rCMRglu von 13 - 34 %.

WADA-Testung: ..... Sprach- und Gedächtnisdominanz rechts

### Operative Ergebnisse und Erkenntnisse:

Operation ..... 19.01.95: Temporallappenteilresektion (neokortikal) nach Registrierungs und Stimulationsergebnissen im Bereich des Gyrus temporalis superior und G. temp. medialis. Ausweitung nach dorsal wg. ETP im ECoG. Läsion subtotal reseziert zur Schonung der Wernicke-Region

Histologie ..... 27.05.94: Kleine Biopsie mit Anteilen von Cortex ohne Hinweis auf Neoplasie oder NMOD einer Läsion im Bereich der Sylvischen Fissur rechts (V.a. Hamartie) nach klinischen Angaben (Schnellschnitt)  
 19.01.95: fokale Rinden-Mark-NMOD (Grad III nach Palmini et al.)

Klassifikation nach Engel ..... IVA. Acht Wochen nach der ersten Op Wiederauftreten der habituellen Anfälle (ca. 3x / Monat ein Anfallscluster bis zu 20 Minuten, länger anhaltende Auren, die als sehr beeinträchtigend beschrieben werden). 2/97 nach der 2. Operation 2-3 psychomotorische Anfälle pro Monat, 12 - 15 isolierte Auren pro Monat.

Neurologische Untersuchung ..... Schon nach der ersten Operation (06.02.97), deutlicher nach der 2. Operation, traten Dysphasien mit Paraphrasien und Wortfindungsstörungen auf. Antriebsminderung, psychischer Erschöpfungszustand.

Besonderheiten ..... Im invasiven Monitoring wurden interiktale Spikes im Bereich G. temp. inferior dokumentiert, dort fanden sich auch 3 Anfallsmuster. Die Resektion erfolgte im Bereich G. temp. superior und G. temp. medialis. Präoperativ bestand Tumorverdacht bei Kontrastmittelanreicherung im MRT, konnte histologisch nicht bestätigt werden.

**Patientenkennung ..... Pat10-kue(w)**

Geburtsdatum.....23.05.86  
Alter/Beginn der Epilepsie .....2. Lj  
Op-Datum.....26.06.94  
Alter bei Op .....8 Jahre  
Epilepsiedauer bei Op .....6 Jahre  
Diagnose(n).....Rechtsseitige  
Temporallappenepilepsie  
Vermutete Ätiologie (prä-Op) V. a. angeborene Mißbildung

**Anfallsanamnese:**

Aura .....keine  
Anfälle .....psychomotorische,  
hypermotorische und klonische  
Anfallsfrequenz prä -Op .....8 - 10 Cluster von jeweils ca. 3 -  
5 Anfällen pro Monat  
Neurologische Untersuchung.....unauffällig, in der Vorschule als  
distanzlos aufgefallen, an der  
Grenze zur Lernbehinderung  
(Gesamt IQ 70 - 80)

Medikamentenresistenzen: .....DPH, CBZ

**Präoperative Diagnostik:**

Nichtinvasives Monitoring.....21 habituelle Anfälle ohne Aura  
iktales EEG .....rechts temporal  
interiktales EEG .....IV, teilweise rhythmisch, rechts  
temporal 50 % der Zeit, nach  
Medikamentenreduktion auch  
generalisiert.  
Sharp waves rechts temporal zu  
80 % anterior und zu 20 %  
mesial  
MRT-Befund.....12/93: unregelmäßige  
Signalanhebung im rechten  
Temporallappen, erweitertes  
Temporallhorn rechts. Die  
Abgrenzung nach posterior

erschien in den frühen Aufnahmen  
schwierig

PET -Befund.....rCMRGlu -Minderung rechts temporal von  
45 % lateral und 20 - 25 % mesial

**Operative Ergebnisse und Erkenntnisse:**

Operation.....Temporallappenteilresektion, 2/3 des  
rechten Temporallappens sind entfernt (7,5  
cm gemessen im Gyrus temp. superior),  
einschließlich der mesialen Strukturen, ca.  
1 cm des posterioren Hippocampus sind  
verblieben.

Histologie .....Hauptbefund ist eine geringgradige  
neuronale Migrationsstörung in den  
lateralen Windungen des temporalen  
Isokortex sowie die deutlichere  
Astrozytose bzw. Fasergliose des  
subcorticalen Markes lateraler und  
mesialer Temporalwindungen. Kein  
Hinweis auf eine Hippocampussklerose.

Klassifikation nach Engel.....IV. 9/96 frei von Anfällen und Auren seit  
Op, im EEG 8/98 erstmals 2,5 Hz Spike-  
Wave-Komplexe, Max. bifrontal.  
8/97: seit längerer Zeit doch nächtliche  
Anfälle. Stationär in Erfurt 13 - 20 Anfälle  
pro Nacht aufgezeichnet. Fokaler Ursprung  
rechts frontotemporal. Erneute Phase 1  
geplant.

Neurologische Untersuchung.....unauffällig, besuchte die Förderklasse als  
Klassenbeste, dann Übergang in die Klasse  
3 einer Grundschule, deutliche  
Verbesserungen bei Aufmerksamkeit und  
Konzentration.

## Patientenkennung ..... Pat11-olt(m)

Geburtsdatum.....	19.10.71
Alter/Beginn der Epilepsie.....	2. Lj
Op-Datum.....	29.06.95 und 23.01.96
Alter bei Op.....	23 Jahre ; 24 Jahre
Epilepsiedauer bei Op.....	21 Jahre ; 22 Jahre
Diagnose(n).....	Frontallappenepilepsie links
Vermutete Ätiologie (prä-Op).....	Gyrierungsstörung links frontal paramedian
<b>Anfallsanamnese:</b>	
Aura.....	abdominell, psychisch
Anfälle.....	hypermotorisch
Anfallsfrequenz prä-Op.....	2 - 3, Max 7 Anfälle/Tag isolierte Auren ca.7 bis max 20/d
Neurologische Untersuchung.....	Blickrichtungsnyctagmus in beiden Richtungen, Haltetremor bds., deutliche Gang- und Standataxie (intermittierend), Bradydiadochokineserechts>L Rechtshänder
Medikamentenresistenzen:.....	Kombinationen von Primidon mit Ethosuximid und von CBZ mit Valproat
<b>Präoperative Diagnostik:</b>	
Nichtinvasives Monitoring.....	2 Auren mit EEG-Anfallsmuster, 11 hypermot. Anfälle
iktales EEG.....	4x links-frontal, 2x fronto-zentral paramedian bds., 1x non-lat., 1x artefaktverdeckt, 3x kein Anfallsmuster
interiktales EEG.....	IV generalisiert 30 - 40 % der Zeit, ebenso häufig IV, z.Teil rhythmisch, links frontal (- temporal) SW, sehr häufig, ausschließlich links frontal
Invasives Monitoring.....	10 hypermot. Anfälle, 2 Auren mit EEG- Anfallsmuster
iktales EEG.....	links frontal mesial > lateral
interiktales EEG.....	KV links frontal, SW weitverstreut
Nichtinvasives Monitoring.....	1 Nacht 11/97, 6 hypermot. Anfälle

iktales EEG.....	4x artefaktüberlagert, 1x linksfrontal 14 Sek nach klinischem Beginn, 1x initiale Verlangsamung mit Max. bei F3 und F1
interiktales EEG.....	IV links frontotemporal, keine SW
MRT -Befund.....	06.09.95 verstrichene Mark-Rindengrenze links frontal in abnorm erscheinendem Gyrus 12.11.95: 4 x 4 cm großer Op-Defekt, sonst unauffällig
PET -Befund.....	Minderung des rCMRGlucose in der linken Frontomesialregion ungefähr in Höhe der SMA von ca. 38 %. In drei anschließenden Schichten zeigt sich in einem ausgedehnten links frontomesialen Areal noch ca. 11% Hypometabolismus. Ebenso besteht in einem kleinen Areal der linken Zentralregion in einer Schicht eine Stoffwechsellminderung von ca. 17 %. Im Bereich der linken mesialen Temporalregion ist der Glukosestoffwechsel um ca. 10 % reduziert.
SPECT -Befund.....	13.09.94 Interiktal diskrete Minderperfusion links parietal sowie im linken Thalamus (Seitenvergleich)
<b>Operative Ergebnisse und Erkenntnisse:</b>	
Operation.....	06/95: Frontallappenteilresektion links 01/96: Nachresektion im Bereich des Gyrus cinguli des linken Frontallappens, des Balkens, sowie lateralen Cortexbereich mittels ECoG am 23.01.96
Histologie.....	06/95: Läsion übersteigt die Resektionsgrenzen. 2,5 x 3,5 x 1,5 cm messende fokale Rindendysplasie. Zudem bestehen massive durch die Diagnostik bedingte ischämische Rindeneinfarkte (Stadium II) mit umgebendem Ödem sowie zellulär infiltrierten Marknekrosen. 01/96: Im Mark findet sich eine umschriebene fokale NMOD. Die Rinden-Mark-Grenze ist scharf, die Rinde nicht betroffen. Als wesentlicher Befund sind die operationsbedingten Veränderungen an den Biopsierändern einzustufen
Klassifikation nach Engel.....	IV Nach der 1. Op 6/95: Anfallsrezidive (1-2/d) ab dem 5. postoperativen Tag, die abdominelle Aura trat nicht mehr auf. Nach dem 2. Eingriff 1/96 anfallsfrei bis Juli 97. Jetzt wieder mehrere hypermot. Anfälle pro Nacht. Planung: hochauflösende MRT in Stuttgart, Fallkonferenz
Neurologische Untersuchung.....	unauffällig (9/96)

## Patientenkennung ..... Pat12-roh(m)

Geburtsdatum ..... 08.03.78  
Alter/Beginn der Epilepsie ..... 4. Lebensjahr  
Op-Datum ..... 05.11.93  
Alter bei Op..... 15 Jahre  
Epilepsiedauer bei Op ..... 11 Jahre

Diagnose(n)..... Frontallappenepilepsie  
(SMA) links  
Vermutete Ätiologie (prä-Op)..... Kongenitale Malformation

### Anfallsanamnese:

Aura..... keine, früher unspezifisch  
(Rauschen im Kopf)  
Anfälle ..... tonisch (posturing) -->  
hypermotorisch (SMA-  
Anfälle)  
(invasives Monitoring -->  
Versivanfall rechts --> gen.  
klon.)  
Anfallsfrequenz prä-Op..... mehrfach täglich, oft  
nächtliche Serien mit ca.  
30Anfällen / d  
Neurologische Untersuchung..... Rechtshänder,  
Teilleistungsschwächen  
Medikamentenresistenzen:..... CBZ

### Präoperative Diagnostik:

Nichtinvasives Monitoring ..... 38 Anfälle  
iktales EEG ..... frontozentral median  
parasagittal links  
interiktales EEG..... SW 99 % frontozentral  
parasagittal und median. 1 %  
links frontal lateral

Invasives Monitoring ..... 20 Anfälle. Subdurale  
Plattenelektroden links frontal  
iktales EEG ..... links frontal lateral und mesial  
interiktales EEG ..... IV und SW links frontal

MRT-Befund..... voluminös dargestellte Rindenanteile  
fronto-präzentral links ohne  
pathologische Signalintensität (wie bei  
NMOD).  
PET-Befund..... rCMRGlucose-Minderung in den oberen  
Cortexschichten ohne Seitenbetonung.  
Minderung des rCMRGlucose um ca. 20 %  
über drei Schichten im Bereich des  
Gyrus front. med. links

### Operative Ergebnisse und Erkenntnisse:

Operation ..... links frontal Läsion vollständig  
reseziert  
Histologie ..... Neuronale Migrationsstörung, wobei  
die Veränderungen im Marklager  
vergleichsweise gering ausfallen.  
Resektat ca. 7,5 x 6 x 1,9 cm, NMOD  
ca. 3,5 x 2 x 1 cm messend.  
Klassifikation nach Engel..... 1A  
Neurologische Untersuchung..... Postoperativ transkortikale /  
amnestische Aphasie für ca. 4 Monate;  
innerhalb von Tagen rückläufige  
Hemiparese rechts (bei Entlassung und  
im Dezember im Jugendwerk bereits  
wieder Normalbefund dokumentiert).  
Am 18.04.94 neurologisch und neuro-  
psychologisch: Apraxie (kann z. B.  
keinen Fahrplan lesen, Busse nicht  
eigenständig benutzen, schwer  
Verhaltensauffällig (Zornanfälle /  
Tätlichkeiten), gespannte Familien-  
situation

## Patientenkennung ..... Pat13-sch(m)

Geburtsdatum .....	24.09.87
Alter/Beginn der Epilepsie .....	5. Lebensmonat
Op-Datum .....	01.09.92
Alter bei Op .....	4 Jahre 11 Monate
Epilepsiedauer bei Op .....	4,5 Jahre
Diagnose(n) .....	Fokale Epilepsie linke Hemisphere
Vermutete Ätiologie (prä-Op) .....	Gyrierungsstörung links fronto-zentro- parietal
<b>Anfallsanamnese:</b>	
Aura .....	keine Angaben des Kindes (kurze Unruhe bemerkbar)
Anfälle .....	tonischer Anfall-> klonischer Anfall (rechts)
Anfallsfrequenz prä-Op .....	10 - 15 pro Nacht
Neurologische Untersuchung .....	statomotorische und psychomentele Retardierung, rasch progrediente Hemiparese, beinbetont MER: rechtsbetont mit Reflexzonenverbreiterung, Kloni
Medikamentenresistenzen: .....	CBZ, PB
<b>Präoperative Diagnostik:</b>	
Nichtinvasives Monitoring .....	48 Anfälle, fokal tonisch, linke Hemisphere
iktales EEG .....	links fronto-zentro-parietal
interiktales EEG .....	SW 99% links fronto-zentro-parietal, 1 % rechts, kontinuierliche, unregelmäßige Verlangsamung links fronto-zentro-parietal
Semi-Invasives Monitoring .....	epidurale Elektroden, 29 habituelle Anfälle
iktales EEG .....	lateralisiert linke Hemisphere: Abbruch interiktaler Veränderungen -> 4 - 6 Hz Thetarhythmus linke Hemisphere -> Verlangsamung und SW Max. links zentro-parietal
interiktales EEG .....	SW regional links zentral 60% und zentro-parietal 40% KV linke Hemisphere Maximum zentroparietal
MRT -Befund .....	prä-Op: Gyrierungsstörung links zentral, subinsuläre bandförmige Veränderung

PET -Befund .....	post Op: Operationsdefekt und Rest-Dysplasie, geschädigter linker Frontallappen (Infarkt?) Hypometabolismus ca. 33 % links hochzentral bis operkulär, ca. 25 % links frontomesial. Minderung rechts temporal, anterior lateral.
<b>Operative Ergebnisse und Erkenntnisse:</b>	
Operation .....	Subtotale Läsionektomie links zentral und perizentral, V. a. perioperativen Insult links frontal
Histologie .....	Abschnitte aus Rinde und Mark mit massiven Mikrodysgenesien (leichte Störung der Zytoarchitektonik des Cortex mit Pallisadenstellung der Neurone, dystopen Nervenzellen des Markes) mit diskreter Markspogiose, lockeren lymphozytären perivaskulären Infiltraten Makroskopisch: Dysgyrie, an den Abstzungsrand reichend. Kein Hinweis für blastomatöse Veränderungen. (Vermutlich 2. und 3. Trigeminon)
Klassifikation nach Engel .....	IV <b>4.4.93:</b> nur noch 2-3 kurze Blinzelanfälle/Woche, läuft frei mit Schiene am rechten Bein, kann Bälle beidhändig fangen. Distanzlosigkeit auch im Umgang mit Fremden <b>1995:</b> Verschlechterung, 8 - 10 Anfälle/Nacht, buntes Mischbild von Anfällen, Verstärkung der Hemisymptomatik. Fluktuierender Verlauf mit anfallsabhängigen Entwicklungsverzögerungen und - schüben. Hemisphärektomie geplant mit einer gewissen Unsicherheit: Fokus auch rechts? Risiken: Verschlechterung der Hemiparese und Hemianopsie zu erwarten. Eltern zurückhaltend. <b>01.02.96</b> Aktennotiz: Eltern beim augenblicklichen Zustand der Pat. zur Hemisphärektomie bereit. <b>19.03.96</b> nach Medikamentenumstellung so weit gebessert, daß zunächst abgewartet werden soll. Keine weitere Korrespondenz.
Nichtinvasives Mon. (post-Op) .....	18 Anfälle tonisch,atonisch, psm, hypermot., myoklon.
iktales EEG .....	
interiktales EEG .....	SW multiregional L Hemisphere und rechts frontal, Polyspikes rechts temporal KV links occipital, IV generalisiert speziell rechts frontal Grundrhythmusverlangsamung
Neurologische Untersuchung .....	nach der Op: Hemiparese rechts, rechte Hand als Hilfshand mit Zangenfunktion einsetzbar, R Bein trägt für kurze Zeit das Körpergewicht (schießt einen Ball mit links) kein aktives Strecken der Finger, keine Gesichtsfeld- einschränkung
MRT post Op: .....	Rest-Dysplasie, geschädigter L Frontallappen (Infarkt?)
Besonderheit .....	postoperativ Kloni der linken Körperhälfte beobachtet, PET auch rechts temporal gemindert

**Patientenkennung ..... Pat14ulb(w)**

Geburtsdatum ..... 19.07.78  
Alter/Beginn der Epilepsie ..... 3. Lj  
Op-Datum ..... 04.07.94  
Alter bei Op ..... 15. Lj  
Epilepsiedauer bei Op ..... 12 J.

Diagnose(n) ..... Temporallappenepilepsie  
rechts

Vermutete Ätiologie (prä-Op) ..... unklar

**Anfallsanamnese:**

Aura ..... selten unspez. (Schwindel),  
als Kind fraglich abdominell  
Anfälle ..... psychomotorisch, z.T.  
komplexe Handlungen  
Anfallsfrequenz prä-Op ..... 2 - 4 Anfälle/Monat in  
Clustern (prämenstruell)

Neurologische Untersuchung ..... ohne patholog. Befund,  
Rechtshänderin

Medikamentenresistenzen: ..... CBZ, DPH ?, PB? (siehe  
Bemerkungen)

**Präoperative Diagnostik:**

Nichtinvasives Monitoring ..... 2 Anfälle  
iktales EEG ..... EEG-Anfallsmuster rechts  
temporal  
interiktales EEG ..... IV rechts temporal, Sharp  
waves nur rechts  
mesiotemporal

MRT-Befund ..... fragliche Erweiterung des rechten  
Unterhorns

PET-Befund ..... Hypometabolismus rechts  
mesiotemporal

**Operative Ergebnisse und Erkenntnisse:**

Operation ..... geplant: Keyhole, Substanzdefekt  
rechts temporobasal, ca.  
1 cm des posterioren Hippocampus ist  
verblieben.

Histologie ..... Hauptbefund: vorwiegend fokaler  
Kortexherd, es handelt sich um eine  
neuronale Migrationsstörung, die  
neben diff. Veränderungen einen  
nodulären glioneuronalen Charakter  
mit offenbar undifferenzierten  
neuroektodermaler und  
Gefäßwandzellen. Glioneurales  
Hamartom. Daneben mesiale  
Temporallappensklerose, Diagnose  
einer Hippocampussklerose ist  
problematisch.

Klassifikation nach Engel ..... 1A. Auren- und anfallsfrei

Neurologische Untersuchung ..... unauffällig

Besonderheit: ..... Die Testung der  
Medikamentenresistenzen gestaltete  
sich durch die seltenen Cluster  
schwierig.  
Ein Arztbrief vom 09.12.92 berichtet  
von ergebnislosen Therapieversuchen  
mit unterschiedlichen Antieptika in  
Mono- und Kombinationstherapie  
inklusive Sabril.

a	Jahr
BSR	Bizepssehnenreflex
d	Tag
ECoG	Elektrokortikographie
ETP	Epilepsietypisches
Potential	
f	frontal, frontalis
FNV	Finger-Nase-Versuch
G	Gyrus
GG	Gyri
gen.	generalisiert
gtk	gen. tonisch-klonisch
IV	Intermittierende
	Verlangsamung
Klon	klonisch
KV	Kontinuierliche
	Verlangsamung
Lj	Lebensjahr
Max.	Maximum
MER	Muskeleigenreflexe
Min.	Minimum
MRT	Magnet Resonanz
	Tomographie
NMOD	Neuronale Migrations- und Organisationsstörung
OP	Operation
PET	Positronen Emission
	Tomographie
PVC	Partialvolumenkorrektur
PVE	Partialvolumeneffekt
psm	psychomotorisch
rCMRGlu	regionaler zerebraler
	Glukosemetabolismus
RPR	Radio-Periost-Reflex
SMA	Supplementäres
	Motorisches Areal
SW	Sharp Wave
Temp	temporal, temporalis
Ton	tonisch
TSR	Trizepssehnenreflex
V. a.	Verdacht auf
z. B.	zum Beispiel

Michael Friedrich S C H Ü L L E R

**Konfession** römisch katholisch

14.01.63 geboren in München, als Sohn der Eheleute Friedrich, 14.01.29, Bewährungshelfer und Edeltraud, geb. Jenet, 11.02.37, Fürsorgerin. Schwester, Barbara, Soz. Päd., Logotherapeutin

bis 1981 **Schulen** in und um München - Mittlere Reife  
 1982-85 **Beamter** der Bayerischen Bereitschaftspolizei  
 1985-88 **Münchenkolleg** - Allgemeine Hochschulreife  
 1988-89 **Krankenpflegepraktikum** in München (6 Monate)

1989-95 **Studium** der Medizin an der Uni Witten / Herdecke  
 1990-93 Studium der Rechtswissenschaften an der Uni Hagen

#### **Semesterbegleitende Praktika**

1991 Betriebsärztlicher Dienst der Opelwerke, Bochum  
 1992 Institut für Radiologie, Mühlheim/Ruhr

#### **Famulaturen**

8 Wochen Geriatrie/Neurologie, Birmingham, GB  
 8 Wochen Epilepsiezentrum Bethel, Bielefeld, NRW  
 6 Wochen Radiologie, Maastricht, NL  
 6 Wochen Lehrgang: Abdominal Complaints, Maastricht, NL

#### **Praktisches Jahr**

Innere: Metro Health Medical Center, Cleveland, Ohio  
 Chirurgie: Evangelisches Krankenhaus, Schwerte, NRW  
 Neurologie: National Institute of Neurology, Queen Square, London, GB

#### **Ärztliche Tätigkeiten**

6/95-12/96 AiP im PET Labor der Uni Klinik Düsseldorf  
 1/97-12/97 Stationsarzt prächirurgische Diagnostik und perioperative Versorgung Epilepsiekranker im Epilepsiezentrum Bethel  
 1/98-6/98 EEG-Ausbildung, Vollzeit  
 7/98-4/99 Monitoring- und Stationsarzt im prächirurgischen EEG- Video-Intensiv-Monitoring  
 5/99-9/99 EEG-Ambulanz- und Monitoringarzt  
 10/99 EEG-Zertifikat, Mitgliedschaft in der DGKN  
 10/99–3/99 Assistenzarzt Neurologie/Psychiatrie Klinik Hephata, Treysa, Hessen  
 Ab 5/00 Wiss. Assistent der Klinik für Neurologie, JWG Universität Frankfurt, Main