

Aus der Neurologischen Klinik
des Universitätsklinikums Düsseldorf
an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H.-P. Hartung)

**Geschlechterspezifische Unterschiede des interiktalen regionalen Hypometabolismus
bei Patienten mit medialer Temporallappen-Epilepsie**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Janpeter Nickel

2003

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

gez.: Prof. Dr. med. Dr. phil. Alfons Labisch M.A., Dekan der Medizinischen Fakultät

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Rüdiger J. Seitz,

Korreferentin: Priv.-Doz. Dr. Katrin Amunts,

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

http://www.ub.uni-duesseldorf.de/ebib/diss/liste_fak

DANKSAGUNGEN

Ich danke meinem Doktorvater, Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Rüdiger J. Seitz, herzlich für seine stets zwischenmenschlich unkomplizierte, immer hilfsbereite und jederzeit motivierende Betreuung dieser Arbeit sowie die darüber hinaus gegebenen Möglichkeiten, im klinisch-neurologischen sowie im Bereich der funktionell-bildgebenden Neurowissenschaft tätig sein zu können.

Ich danke meiner Familie - Hartmut, Barbara, Jutta und Antje Nickel, Paul und Margot Schulte - die mich in den vergangenen Jahren nicht nur finanziell unterstützt haben, sowie all jenen, deren langjährige freundschaftliche Begleitung mir ebenfalls immer ein wichtiger Rückhalt war.

Auch möchte ich speziell zwei Personen danken, die nachhaltigen Einfluß auf die Richtung des von mir beruflich eingeschlagenen Weges gehabt haben: zum einen meinem ehemaliger Physik- und Philosophielehrer, Herrn Hans-Otto Platte, dessen ungewöhnlich engagierter, motivierender und mit hohem Anspruch an ethische Integrität geprägter Unterricht am Überschneidungspunkt beider „Welten“ stets die Interdependenz der Beziehung zwischen Geistes- und Naturwissenschaft betonte; zum anderen Herrn Prof. Dr. rer. nat. Gerd Rehkämper, der im Rahmen des „Arbeitskreises Verhalten“ und des „Neurobiologischen Seminars“ auch vermittelte, daß akademische Forschung mit einem enormen Maß an Begeisterungsfähigkeit, Freude und Kurzweil verbunden sein kann.

Ich danke Herrn Dr. med. Gilbert Wunderlich für die Einarbeitung in die Bildverarbeitungs-Software und zahlreiche Anregungen zur Handhabung der Patientendaten, Frau Dr. med. Christina Antke für Ihre Hilfe beim Datentransfer aus dem PET-Archiv und Mithilfe bei der Zusammenstellung der Kontrollgruppe, sowie Frau Priv.-Doz. Dr. Katrin Amunts für die Übernahme des Korreferates.

Ein großer Dank geht an die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Epilepsie-Klinik „Mara 1“ der von-Bodenschwingh'schen Anstalten in Bethel, vor allem an Herrn Dr. med. Dipl.-Psych. Alois Ebner und Herrn Dr. med. Michael F. Schüller für ihre Unterstützung bei der Suche nach geeigneten Patienten für diese Studie, an Herrn Dr. med. Heinz W. Pannek für die Gelegenheit, bei mehreren epilepsiechirurgischen Eingriffen zusehen zu dürfen sowie an Herrn Prof. Dr. med. Reiner Lahl und Herrn Dr. med. Rafael Villagran, die mir bereitwillig und sehr hilfsbereit Zugang zu den neuropathologischen Befunddaten gewährt haben.

GLIEDERUNG / INHALTSVERZEICHNIS

Kap.		Seite
	<i>Danksagungen</i>	3
1	EINLEITUNG	8
1.1	EPILEPSIEERKRANKUNGEN UND DAS SYNDROM DER MEDIALEN TEMPORALLAPPEN-EPILEPSIE	8
1.1.1	<i>Epilepsie</i>	8
1.1.2	<i>Syndrom der medialen Temporallappen-Epilepsie</i>	8
1.1.3	<i>Epidemiologie</i>	8
1.1.4	<i>Anfallssemiologie und Klinik</i>	9
1.1.5	<i>Pathogenese</i>	9
1.1.6	<i>Zusatzdiagnostische und neuropathologische Charakteristika der mTLE</i>	10
1.1.7	<i>Neuropsychologische und Psychiatrische Aspekte der mTLE</i>	11
1.1.8	<i>Mortalität der mTLE</i>	12
1.1.9	<i>Sozioökonomischen Gesichtspunkte von Anfallserkrankungen</i>	13
1.2	THERAPIESTRATEGIEN BEI DER mTLE	14
1.2.1	<i>Medikamentöse Therapie der mTLE</i>	14
1.2.2	<i>Operative Therapie der mTLE</i>	14
1.2.3	<i>Gewichtung konservativer und operativer Therapiestrategien</i>	18
1.3	POSITRONEN-EMISSIONS-TOMOGRAPHIE (PET) IM RAHMEN DER DIAGNOSTIK BEI DER mTLE	19
1.3.1	<i>Technik der PET</i>	19
1.3.2	<i>Typische FDG-PET-Befunde bei mTLE</i>	22
1.3.3	<i>Andere nuklearmedizinische Untersuchungen</i>	23
1.3.4	<i>Rolle der PET bei mTLE heute</i>	24
1.4	GESCHLECHTERSPEZIFISCHER DIMORPHISMUS DES MENSCHLICHEN GEHIRNS	25
1.4.1	<i>Strukturelle Unterschiede</i>	25
1.4.2	<i>Metabolische Unterschiede</i>	25
1.4.3	<i>Kognitive Unterschiede</i>	25
1.5	SPEZIELLE FRAGESTELLUNG DIESER ARBEIT	26

2	PATIENTEN UND METHODIK	27
2.1	PATIENTENGRUPPEN	27
2.2	KONTROLLGRUPPE	28
2.3	POSITRONENEMISSIONSTOMOGRAPHIE	28
2.4	BILDVERARBEITUNG, NEUROPSYCHOLOGIE UND STATISTIK	29
2.4.1	<i>Räumliche Standardisierung</i>	29
2.4.2	<i>Metabolische Normalisierung und statistische Bildanalyse</i>	30
2.4.3	<i>Regionale Asymmetrie</i>	32
2.4.4	<i>Neuropsychologie</i>	33
2.4.5	<i>Nicht-bildbezogene Statistik und Korrelationsanalysen</i>	34
3	ERGEBNISSE	36
3.1	KLINIK	36
3.2	PET	38
3.3	REGIONALE ANALYSE DES METABOLISMUS	46
3.4	NEUROPSYCHOLOGIE	48
3.5	ZUSAMMENHANG VON HIRNMETABOLISMUS UND NEUROPSYCHOLOGIE BEI MTL- PATIENTEN	51
4	DISKUSSION	53
5	LITERATURANGABEN	58
6	TABELLARISCHER LEBENSLAUF	66
7	ABSTRACT	68

VERZEICHNIS DER TABELLEN UND ABBILDUNGEN

	TABELLEN	Seite
Tabelle 1	Arbeitsrechtliche Gefährdungskategorien von Epilepsie-Patienten	13
Tabelle 2	Klassifikation des postoperativen Outcome nach Engel	17
Tabelle 3	Skalierungsfaktoren zur metabolischen Normalisierung der einzelnen Gruppenbilder	30
Tabelle 4	Klinische Daten der mTLE-Patienten	37
Tabelle 5	Regionen mit geschlechterspezifischem Hypometabolismus in der Kontrollgruppe	39
Tabelle 6	Regionen mit hemisphärenspezifischem Hypometabolismus bei mTLE	41
Tabelle 7	Regionen mit geschlechterspezifischem Hypometabolismus bei mTLE (indirekter Vergleich)	43
Tabelle 8	Regionen mit geschlechterspezifischem Hypometabolismus bei mTLE (direkter Vergleich)	45
Tabelle 9	Metabolische Asymmetrie (ROI) bei mTLE	46
Tabelle 10	Metabolische Asymmetrie (AI) bei mTLE	47
Tabelle 11	Extratemporale metabolische Asymmetrie (quadrierte AI) bei mTLE	48
Tabelle 12	Prä- und postoperative neuropsychologische Testergebnisse der vier Patientengruppen	50
Tabelle 13	Korrelation von Asymmetrie des regionalen cerebralen Glukosemetabolismus (rCMRGlu) - dargestellt anhand der Werte der Asymmetrie-Indices (AI's) - mit neuropsychologischen Testergebnissen	51
Tabelle 14	Korrelation von Asymmetrie des regionalen cerebralen Glukosemetabolismus (rCMRGlu) - dargestellt anhand der quadrierten Werte der Asymmetrie-Indices (AI's) - mit neuropsychologischen Testergebnissen	52

VERZEICHNIS DER TABELLEN UND ABBILDUNGEN

ABBILDUNGEN

Abbildung 1	Anatomie der Epilepsiechirurgie bei mTLE	15
Abbildung 2	Schema des Beta-Plus-Zerfalls	20
Abbildung 3	Prinzip der Positronen-Emissions-Tomographie	21
Abbildung 4	Student-T-Test zur Berechnung signifikanter Unterschiede im Paarvergleich	31
Abbildung 5	Anordnung der „regions of interest“ (ROI)	32
Abbildung 6	Schema zur metabolischen Lateralisation kognitiver Funktionen	35
Abbildung 7	Relativer regionaler geschlechterspezifischer Hypometabolismus in der Kontrollgruppe	38
Abbildung 8	Relativer regionaler hemisphärenspezifischer Hypometabolismus bei mTLE	40
Abbildung 9	Relativer regionaler geschlechterspezifischer Hypometabolismus bei Patienten mit mTLE (indirekter Vergleich)	42
Abbildung 10	Relativer regionaler Hypometabolismus bei Männern mit mTLE (direkter Vergleich)	44

1 EINLEITUNG

1.1 EPILEPSIEERKRANKUNGEN UND DAS SYNDROM DER MEDIALEN TEMPORALLAPPEN-EPILEPSIE

1.1.1 *Epilepsie*

Unter einer Epilepsie versteht man eine Erkrankung, die mit dem wiederholten unprovokierten Auftreten von nicht-febrilen cerebralen Anfällen einher geht. Ein solcher Anfall ist durch eine vom Patienten nicht willentlich beeinflussbare, in der Regel zeitlich limitierte, autonome Aktivität des Zentralnervensystems charakterisiert, die zu sensiblen, motorischen, vegetativen und/oder akustischen Entäußerungen mit bzw. ohne Störung des Bewußtseins (einfache bzw. komplexe Anfälle) führt.

1.1.2 *Syndrom der medialen Temporallappen-Epilepsie*

Das Syndrom der medialen Temporallappen-Epilepsie (mTLE) gehört zu den bestuntersuchten Epilepsieerkrankungen (Engel, 2001 - 1). Es handelt sich dabei um eine sogenannte "fokale Epilepsie", d.h. das wiederholte Auftreten von Anfällen, deren Ursprung nach klinischen oder elektroencephalographischen Kriterien innerhalb der medial gelegenen Temporallappenanteile (Hippocampusformation) einer der beiden Hemisphären des Gehirns (dem sogenannten "Fokus") liegt. Im Gegensatz dazu besteht bei den sogenannten "generalisierten" Anfällen und Epilepsie-Syndromen initial eine bihemisphärische Beteiligung. Fokale Anfälle können im Verlauf auch beide Hemisphären mit einbeziehen, dann spricht man von sekundärer Generalisierung.

1.1.3 *Epidemiologie*

Die Prävalenz von Epilepsieerkrankungen in der Gesamtbevölkerung beträgt weltweit etwa 1%, die Inzidenz liegt bei etwa 20-50/100.000/Jahr mit einem Altersgipfel im Kindes- und Jugendalter. Ein zweiter Gipfel existiert jenseits des 50. Lebensjahres. Dann handelt es sich in der Regel um sogenannte "symptomatische" Anfallsleiden, z.B. bei Hirntumoren, durch Narbenzustände nach Schädel-Hirn-Traumata oder neurochirurgischen Eingriffen oder als residuale Epilepsie nach abgelaufenem cerebralen Insult. Temporallappenepilepsien machen etwa 40% aller Epilepsien überhaupt und etwa 60-70% der fokalen Epilepsien aus (Werte nach Schmidt, 1999).

Für die Vereinigten Staaten geht man von etwa zwei Millionen medikamentös behandelten Epileptikern aus, von denen etwa 20 % trotz Medikation weiterhin unter Anfällen leiden. Aufgrund der damit verbundenen Komplikationen wird dieser Gruppe ein Anteil von 75% der in den USA für alle Epilepsie-Patienten anfallenden Kosten zugerechnet (Engel, 1996). Nach Einschätzung von

Engel sind wiederum zwischen einem Viertel und der Hälfte dieser Patienten prinzipiell geeignete Kandidaten für ein epilepsiechirurgisches Vorgehen (Engel, 2001 - 2).

1.1.4 *Anfallssemiologie und Klinik*

Die pathognomonischen komplex-fokalen Anfällen der mTLE (auch psychomotorische Anfälle genannt) sind durch initiales Erstarren der Mimik mit fixiertem Blick, gefolgt von einige Minuten andauernden oralen und/oder manuellen Automatismen (Schmatzen, Nesteln), zum Teil aber auch durch das Auftreten komplexer Handlungen (Umherlaufen, Sprechen) gekennzeichnet.

Häufig werden die Anfälle von einer für Sekunden andauernden, oft abdominal lokalisierten Aura (einfach-fokal sensibler Anfall) eingeleitet und enden in der Regel in einer zum Teil prolongierten postiktalen Dämmerphase mit Desorientiertheit und Merkfähigkeitsstörungen. Für die komplex-fokalen Anfälle selbst besteht eine Amnesie, eine sekundäre Generalisierung der Anfälle ist - zumindest in frühen Stadien der Erkrankung - selten.

Erste systematische Beschreibungen von Patienten mit Temporallappenepilepsie stammen aus dem Ende des 19. Jahrhunderts. 1888 berichtete der Londoner Neurologe John Hughlings Jackson von mehreren Patienten, die an einer speziellen Form von Epilepsie litten "in which ... a 'dream state' is a striking symptom. ... There is not always loss, but there is, I believe, always, at least defect, of consciousness ... [and in some cases] there are exceedingly complex and very purposive-seeming actions during continuing unconsciousness." (Jackson, 1888).

1.1.5 *Pathogenese*

Zahlreiche weitere Charakteristika der mTLE grenzen dieses Syndrom als eigene Entität auch von den übrigen Temporallappenepilepsien mit lateralem, neokortikalem Fokus ab.

Typischerweise besteht für die frühe Kindheit von Patienten mit mTLE eine erhöhte Inzidenz von sogenannten komplizierten Fieberkrämpfen, d.h. im 3. Lebensmonat bis 5. Lebensjahr auftretende Anfälle, die mit Fieber und ohne Anzeichen einer intrakraniellen Infektion einhergehen und die als komplizierendes Zeichen vorwiegend bei jüngeren Patienten (< 1 Jahr) prolongiert bzw. wiederholt auftreten oder lateralisiert bzw. fokal sind (Definition erweitert nach Holthausen, 1994). In einer Familienstudie über das Auftreten von Fieberkrämpfen und die spätere Entwicklung einer Temporallappenepilepsie manifestierte sich eine TLE in acht von 59 Personen mit einer positiven Anamnese für Fieberkrämpfe, wohingegen nur eines von 213 Familienmitgliedern ohne Fieberkrämpfe betroffen war. Prognostisch bedeutendster Faktor für das Auftreten einer TLE bei positiver Fieberkrampf-Anamnese war deren mittlere Dauer, die für die TLE-Patienten mit 100

Minuten gegenüber den nicht-betroffenen (9 Minuten) signifikant ($p=0.02$) länger war (Maher, 1995).

Das Manifestationsalter der mTLE mit dem Auftreten der charakteristischen psychomotorischen Anfälle liegt dann gewöhnlich in der ersten oder zweiten Lebensdekade.

1.1.6 Zusatzdiagnostische und neuropathologische Charakteristika der mTLE

Das Elektroencephalogramm (EEG) spielt die entscheidende Rolle für die Erst- und Differentialdiagnose sowie die Verlaufsbeobachtung von Epilepsien. Dabei treten sowohl während eines Anfalls (iktal) als auch im freien Intervall zwischen zwei Anfällen (interiktal) Veränderungen auf. Bei den Temporallappenepilepsien kommt dem iktalen auch dem interiktalen EEG eine entscheidende Rolle für die Lateralisation bzw. Lokalisation des Anfallsursprungs zu. Typischerweise finden sich bei TLE-Patienten interiktal - entweder spontan oder aber nach Provokation durch Schlafentzug, Photostimulation oder Hyperventilation - unregelmäßig auftretende Spike- oder Sharp-Wave-Entladungen am Temporalpol der Hemisphäre des Anfallsursprungs. Diese Veränderungen können jedoch auch fehlen (etwa 10% der Fälle) oder bihemisphärisch (etwa 1/3 der Fälle) auftreten. Iktal findet sich bei der mTLE ein von den medialen Temporallappenstrukturen ausgehendes rhythmisches Anfallsmuster variabler Amplitude und Frequenz. (Specht, 1996)

Erstmals gelang im Jahr 1938 durch Gibbs (Gibbs, 1938) die Erstbeschreibung eines EEG bei einem psychomotorischen Anfall und damit eine erste Form von Diagnostik mit lokalisatorischer Bedeutung in vivo. 1941 gelang erstmals die eindeutige Zuordnung psychomotorischer Anfälle zum Temporallappen, "electrographic localization, which so frequently seems to be deep to the temporal lobes (eg, the hippocampus)" (Jasper, 1941 - obengenannte Zitate nach Meador, 2001).

Neuropathologisches Korrelat des epileptogenen Areals (Fokus) bei der mTLE ist die sogenannte Hippocampussklerose (HCS), die durch eine gliöse Sklerosierung der Hippocampusformation sowie weiterer Teile des medialen Temporallappengewebes bzw. des gesamten Temporallappens gekennzeichnet ist. Schon 1868 wurde eine "Ungleichheit der Durchmesser des Querschnittes beider Ammonshörner der Epileptiker, bedingt durch die vorangehende Atrophie des einen von ihnen", anhand neuropathologischer Studien bei Insassen der Wiener "Irren-Anstalt" beschrieben (Meynert, 1868 - zitiert in Holthausen, 1994).

Als bildmorphologisches Korrelat zeigt die Magnetresonanztomographie (MRT) bei mTLE-Patienten typischerweise eine Atrophie der Hippocampusformation auf der Seite des Anfallsursprungs. Gegenüber dem kontralateralen Hippocampus zeigt sich eine vermehrte T2-Signalintensität bei verminderter T1-Signalintensität sowie eine Aufhebung der internen

morphologischen Strukturen des Hippocampus. Darüber hinaus sind regressive Veränderungen in Form einer Volumenminderung des vorderen Anteils des Temporallappens mit konsekutiver Erweiterung des Temporalhorns des Seitenventrikels zu beobachten. (Specht, 1996)

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) war die erste Methode der funktionellen Bildgebung, die zur Darstellung epilepsieassoziierter Areale angewandt wurde (Engel, 1996). Sie zeigt unter Verwendung des Tracers 18-F-Fluor-Desoxy-Glukose (FDG) bei der mTLE charakteristischerweise interiktal einen Hypometabolismus mit medialem Schwerpunkt im für die Anfallsgenerierung verantwortlichen Temporallappen und wurde daher schon früh als verlässlicher und sensitiver Bestandteil in präoperative Diagnose-Protokolle aufgenommen (Theodore, 1997; Knowlton, 1997; Lamusuo, 2001).

Nach neuropathologischen und bildmorphologischen Kriterien handelt es sich bei der mTLE prinzipiell um eine chronisch-progrediente Erkrankung, d.h. Ausmaß von Hippocampus- bzw. Temporallappensklerose und cerebrale Volumenveränderungen nehmen mit der Dauer der Erkrankung zu (Jackson, 1998).

Im Normalfall liegen bei den Patienten klinisch-neurologisch keine pathologischen Befunde vor, neuropsychologisch bestehen jedoch - vor allem bei längerer Krankheitsdauer - Defizite vor allem im Bereich der Merkfähigkeit. Außerdem ist die Inzidenz psychiatrischer Krankheitsbilder gegenüber der Normalbevölkerung erhöht (Specht, 1996).

1.1.7 Neuropsychologische und psychiatrische Aspekte der mTLE

Gegenüber dem Bevölkerungsschnitt finden sich bei Epilepsie-Patienten sowohl vermehrt neuropsychologische Leistungsdefizite als auch psychiatrische Symptome.

Dabei steigt das Risiko der Entwicklung kognitiver Defizite - dokumentiert anhand des Gesamt-IQ-Wertes aus dem Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE) - mit der Dauer der Epilepsie-Erkrankung, wobei ein höheres kognitives Ausgangslevel, z.B. in Form eines überdurchschnittlichen Bildungsgrades, einen relativen Schutz darstellt. Außerdem zeigt sich bei erfolgreich operierten Patienten eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit im Vergleich zu solchen Patienten, die weiterhin Anfälle haben (Jokeit, 1999).

Neuropsychologische Defizite im Rahmen der mTLE betreffen typischerweise nicht Aufmerksamkeit, Konzentrationsfähigkeit und exekutive Funktionen, sondern generelle kognitive Fähigkeiten im Bereich der Sprache (Benennen, Wortverständnis, Lesen) und im visuokonstruktiven Bereich. Dabei zeigt sich bei linkshemisphärischer mTLE oft auch eine Minderung des verbalen Gedächtnisses (Hermann, 1997).

In einer Untersuchung von 39 TLE-Patienten zeigte sich ein Lebenszeitrisko von 77% für einen psychiatrischer Befund innerhalb der ersten Achse des DSM-III-Systems (Vorliegen eines aktuelles psychopathologischen Syndroms). Die häufigsten Diagnosen waren dabei Depressionen, gefolgt von Angststörungen und organischen Befindlichkeits- und Persönlichkeitsstörungen. Patienten mit rechtshemisphärisch lateralisierte TLE (83%) waren tendenziell häufiger betroffen als Patienten mit linksseitiger TLE (69%), seitenunabhängig zeigte sich - übereinstimmend in Selbsteinschätzung der Patienten und Beurteilung durch die betreuenden Psychiater - postoperativ eine signifikante Abnahme der Symptomstärke für Ängstlichkeit und Depressivität (Glosser, 2000).

Eine Vielzahl der zu diesem Thema vorliegenden Studien berichtet im Gegensatz zur vorgenannten Untersuchung eine höhere Prävalenz speziell für Depressionen bei linkshemisphärischer TLE. Dabei wird ein positiver Begleiteffekt bezüglich der depressiven Symptomatik bei Verabreichung bestimmter Antiepileptika (Valproat, Carbamazepin, Lamotrigin und Gabapentin) berichtet, als Mittel der ersten Wahl für eine zusätzliche spezifische medikamentös-antidepressiven Therapie wird die Gruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer genannt (Harden, 2002).

In einer Untersuchung von Lebensqualität, Freizeitaktivitäten und Depressionen bei 56 TLE-Patienten zeigte sich ein hohes Maß an Abhängigkeit von anderen und unzureichende Bewältigungsstrategien. Darüberhinaus ergaben die Auswertungen bezüglich der "activity of daily living (ADL)" Hinweise auf eine soziale Isolierung der Patienten, von denen 45% nach den Untersuchungsergebnissen als depressiv eingestuft wurden. Dabei ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den psychopathologischen Befunden und Lateralisation der TLE (Lehrner, 1999).

1.1.8 *Mortalität der mTLE*

Eine Epilepsie-Erkrankung, die mit nicht-kontrollierbaren rezidivierenden Anfällen einhergeht, ist mit einer erhöhten Sterblichkeitsziffer für diese Patientengruppe verbunden. Diese ist sowohl im Vergleich zu Epilepsie-Patienten mit guter Anfallskontrolle als auch zur nicht-anfallskranken Bevölkerung erhöht (Sperling, 1999 und Salanova, 2002) und zwar um einen Faktor 2-3 gegenüber der Normalbevölkerung (Hennessy, 1999).

Dabei stellen die plötzlich und unerwartet auftretenden Todesfälle ("sudden and unexpected death in epilepsy" = SUDEP) eine besonders interessante Kategorie dar. Die genaue Definition des SUDEP schließt all jene Todesfälle ein, die plötzlich, unerwartet, nicht-traumatisch und nicht durch Ertrinken auftreten und für die darüber hinaus kein Anhalt für einen vorausgegangenen Status epilepticus besteht sowie post mortem keine andere Erklärung gefunden werden kann. Die Häufigkeit liegt bei etwa einem Ereignis bezogen auf 455 Patientenjahre (Hennessy, 1999).

In einer britischen Studie waren 11 von 15 beobachteten SUDEP-Fällen mit einem generalisierter tonisch-klonischer Anfall vergesellschaftet und in 12 Fällen wurden von den Zeugen respiratorische Schwierigkeiten in Form einer zentralen Apnoe, Atemwegsobstruktion oder -kompression geschildert (Langan, 2000).

1.1.9 Sozioökonomischen Gesichtspunkte bei Anfallserkrankungen

Als dauerhaft anfallsfrei im Sinne des Arbeitsrechtes gelten Personen, die länger als zwei Jahre unter Pharmakotherapie oder länger als ein Jahr nach operativer Therapie anfallsfrei sind, sowie Personen, die länger als drei Jahre Anfälle ausschließlich aus dem Schlaf heraus gehabt haben. Fest an den Nachweis der vollständigen Anfallsfreiheit ist auch die Erlaubnis zum Führen von Kraftfahrzeugen gebunden.

Zur Beurteilung hinsichtlich des mit einem floriden Anfallsleiden verbundenen Gefährdungspotentials und zur Klassifikation der beruflichen Möglichkeiten (Berufsprognose) werden die Patienten nach den jeweils vorliegenden Anfallsformen anhand dreier Unterkriterien (Bewußtsein, Haltungs- und Handlungskontrolle) in fünf Gefährdungskategorien eingeteilt (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Arbeitsrechtliche Gefährdungskategorien von Epilepsie-Patienten

Kategorie O:	Bewußtsein, Haltungs- und Handlungskontrolle erhalten
Kategorie A:	Bewußtsein und Handlungskontrolle erhalten; Handlungsfähigkeit beeinträchtigt
Kategorie B:	erhaltene Handlungskontrolle; Bewußtseinsstörung und Handlungsunterbrechung
Kategorie C:	jede Handlungsunfähigkeit mit Verlust der Handlungskontrolle
Kategorie D:	jede Bewußtseinsstörung mit unangemessenen Handlungen

Dabei sind epileptische Anfälle der Kategorie O (z.B. isolierte Auren), nicht zwangsläufig mit einer Einschränkung hinsichtlich der Fahrtüchtigkeit oder Arbeitsfähigkeit verbunden. Die für die mediale Temporallappen-Epilepsie pathognomonischen psychomotorischen Anfälle fallen aufgrund der oben geschilderten charakteristischen Anfallssemiologie per definitionem in die Kategorie D und sind somit mit maximalen arbeitsrechtlichen Einschränkungen verbunden.

Aus dem oben Genannten läßt sich erschließen, welche Bedeutung in einer möglichst guten Kontrolle der Anfallsfrequenz (im Idealfall: mit vollständiger Anfallsfreiheit) nicht nur für den Patienten selbst sondern auch für sein soziales Umfeld - einschließlich der damit verbundenen

sozioökonomischen Aspekte - liegt. Dabei profitieren die Patienten in sozialer Hinsicht nicht nur von der Freiheit von jeglichen Formen von Anfallsereignissen, sondern auch von einer Reduktion der Schwere der jeweiligen Anfälle, die zu einer günstigeren Klassifikation hinsichtlich des Gefährdungspotentials und somit z.B. zu einem breiteren Spektrum beruflicher Möglichkeiten führen kann. (Arbeitskreis, 1994)

1.2 THERAPIESTRATEGIEN BEI DER MTLE

1.2.1 *Medikamentöse Therapie der mTLE*

Therapeutisch stehen medikamentös verschiedene Pharmaka der 1. Wahl (Carbamazepin / Ox-Carbazepin, Phenytoin, Topiramat und Vigabatrin) zur Verfügung, worunter in Mono- oder Mehrfachtherapie etwa 2/3 der mTLE-Patienten anfallsfrei sind. Die übrigen Patienten gelten nach Nachweis des unzureichenden Ansprechens auf mehrere, in der Regel mindestens zwei, Antiepileptika der ersten Wahl (es gibt keine universal gültige Konvention) als medikamentös therapierefraktär.

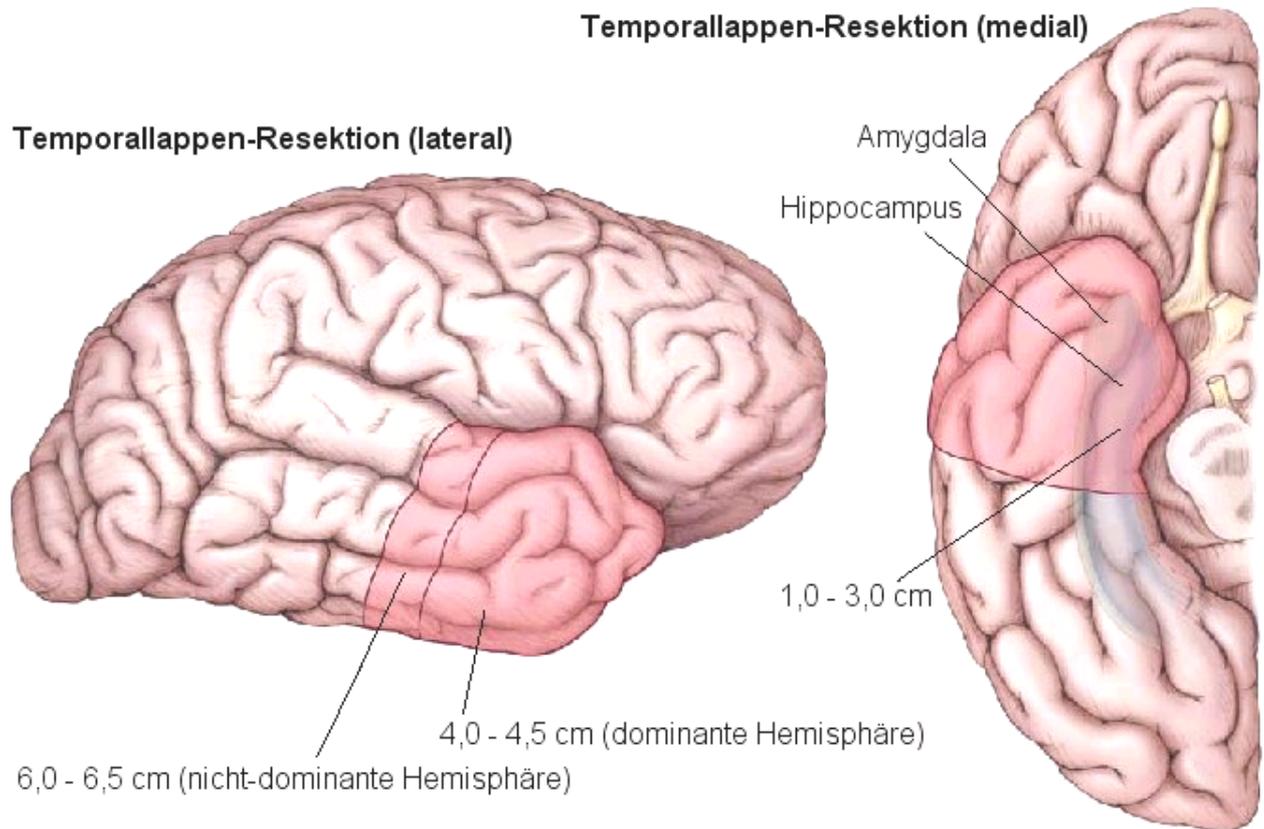
1.2.2 *Operative Therapie der mTLE*

Aus der Gruppe der medikamentös-therapierefraktären Patienten hat sich bisher nahezu ausschließlich die Klientel für ein epilepsiechirurgisches Vorgehen bei der mTLE rekrutiert. Unter der Vorstellung eines räumlich umschriebenen epileptogenen Fokus als Auslöser bzw. Schrittmacher der Anfallsaktivität wird dabei operativ dieser zuvor im Rahmen der Zusatzdiagnostik (EEG, strukturelle und funktionelle Bildgebung) möglichst exakt lokalisierte Fokus reseziert, um eine postoperative Anfallsfreiheit oder Reduktion der Anfallsfrequenz zu erreichen.

Ziel der epilepsiechirurgischen Eingriffe bei der mTLE sind definitionsgemäß die Strukturen des medialen Temporallappens, wobei prinzipiell zwei relativ standardisierte Vorgehensweisen zu unterscheiden sind. In der konventionellen Temporallappenresektion werden en-bloc die vorderen 2/3 des Temporallappens - also gleichsam mediale und laterale Strukturen - reseziert, dabei in der sprachdominanten Hemisphäre ein Stück weniger als in der nicht-dominanten Hemisphäre. Alternativ kann die selektive Amygdalohippocampektomie durchgeführt werden, bei der durch einen lateralen Zugang unter Schonung der lateralen Anteile des Temporallappens die Hippocampusformation mit Teilen des Gyrus parahippocampalis sowie das Corpus amygdaloideum entfernt werden - daher auch die englische Bezeichnung "key hole resection". Diese Methode wird

bei einem sehr umschriebenen Fokus oder einem bei ausgedehnterer Resektion zu erwartenden größeren funktionellen Defizit eingesetzt (siehe Abbildung 1).

Abbildung 1: Anatomie der Epilepsiechirurgie bei mTLE



Schematisierte Darstellung der anatomischen Verhältnisse bei epilepsiechirurgischem Vorgehen im Rahmen der mTLE am Beispiel der sogenannten "2/3-Resektion": gezeigt ist die durchschnittliche Ausdehnung der Resektionen in der dominanten (üblicherweise linken) und der nicht-dominanten Hemisphäre mit den jeweiligen medialen und lateralen Grenzen des Resektates (modifiziert nach Wiebe, 2001)

Vor einem epilepsiechirurgischen Eingriff steht jedoch in jedem Fall eine ausführliche präoperative Intensivdiagnostik mit dem Ziel, den epileptogenen Fokus bestmöglich zu lokalisieren und die funktionelle Integrität und Relevanz des umliegenden Hirnparenchyms zu bestimmen. Übliche obligate Untersuchungen innerhalb eines präoperativen Diagnose-Settings sind dabei die strukturelle MRT-Bildgebung, ictales und interiktales Oberflächen-EEG (u.U. mit minimal invasiven Zusatzelektroden wie am Foramen ovale oder Os sphenoidale) und eine neuropsychologische Testung. Fakultativ können funktionell-metabolische nuklearmedizinische Bildgebung (PET, SPECT), Wada-Test (neuropsychologische Testung unter selektiver Katheterisierung und Gabe von Amobarbital in jeweils eine Arteria carotis interna zur vorübergehenden funktionellen Ausschaltung einer Hemisphäre) oder invasive kortikale EEG-

Ableitungen mit subdural eingebrachten flexiblen Elektrodenmatten ergänzt werden (Winkler, 1999).

Alle Studien nach epilepsiechirurgischen Eingriffen bei mTLE weisen vergleichbare Werte für die postoperative Anfallssituation auf. In etwa 60-70% der Fälle besteht in den follow-up-Untersuchungen eine vollständige Anfallsfreiheit, entsprechend Klasse I nach der Klassifikation von Engel (siehe Tabelle 2 - nach Engel, 1987). Das Operationsrisiko für dauerhafte und schwerwiegende Komplikationen (Blutungen, Infektionen, ischämische Schädigungen) ist ebenfalls über eine Vielzahl von Studien hinweg als sehr gering einzuschätzen und liegt an großen Zentren bei etwa 1% aller Eingriffe. In einer Studie über 215 TLE-Operationen ergab sich eine gesamte OP-assoziierte Morbidität von 8,2%, aufgeteilt sich 6,9% transiente Fälle (Sprachstörungen und Hirnnervenpareesen) und 1,3% dauerhafte Schäden (eine Hemianopsie und zwei Hemiparesen), bei einer OP-Mortalität von 0% (Salanova, 2002). Häufigste unerwünschte Begleiterscheinung der Temporallappenresektionen ist wohl die oft nur inkomplette Quadrantenanopsie nach kontralateral-oben, die aber viele der Patienten selbst im Alltag in der Regel nicht bemerken.

Nach erfolgter Operation wird die antiepileptische Medikation in der Regel beibehalten, Reduzierungs- oder gar Absetzversuche werden von verschiedenen Autoren frühestens nach einer postoperativen Frist von mindestens zwei anfallsfreien Jahren für sinnvoll gehalten. In einer Untersuchung von 210 erfolgreich operierten Patienten (Schiller, 2000), ergaben sich zwei bzw. fünf Jahre nach dem Eingriff signifikant unterschiedliche Raten für das Wiederauftreten von Anfällen für die Untergruppe derjenigen Patienten mit vollständigem Absetzen der antiepileptischen Medikation (14% bzw. 36%) gegenüber denjenigen Patienten, die ihre Medikation postoperativ unverändert weitergeführt hatten (3% bzw. 7%).

Epilepsiechirurgische Operationen wirken sich auch positiv auf die Mortalitätsstatistik aus. Dabei normalisiert sich nach einer Studie an 305 TLE-Patienten die Mortalität postoperativ zwar nicht ganz, ist aber signifikant niedriger als bei nicht-operierten Patienten (Henessy, 1999), wobei sich für die Untergruppe der linksseitigen mTLE eine signifikant ($p=0.013$) bessere Mortalitätsreduktion gegenüber Patienten mit rechtsseitiger mTLE zeigte (ein Todesfall auf 310 gegenüber einem auf 53 Patientenjahre). Eine andere Studie mit 215 TLE-Operationen zeigte hingegen keine signifikante Differenz der Mortalität bezüglich der Fokus-Seite, 6/104 Todesfälle für die rechtsseitigen TLE-Patientengruppe (5,7%) gegenüber 5/111 Todesfälle (4,5%) für linksseitige TLE (Salanova, 2002). Die Gesamtmortalität war dabei für postoperativ anfallsfreie Patienten beinahe normal, jedoch erhöht für Patienten mit persistierenden Anfallsereignissen (Mortalitätsrate 1,7 bzw. 7,4). In einer weiteren postoperativen Langzeit-Verlaufsbeobachtung von 393 Patienten (Sperling, 1999) gab es im Beobachtungszeitraum unter den 199 anfallsfreien Patienten keinen einzigen Todesfall, während

von den 194 Patienten, die auch postoperativ noch Anfälle hatten, in der gleichen Zeit elf Menschen verstarben (darunter sechs als SUDEP klassifiziert).

Tabelle 2: Klassifikation des postoperativen Outcome nach Engel

Klasse I		= keine beeinträchtigenden Anfällen *
	A	vollständige postoperative Anfallsfreiheit
	B	nur einfach fokale Anfälle (isolierte Auren)
	C	einige beeinträchtigende Anfälle post-OP, danach seit > 2 Jahren anfallsfrei
	D	Anfälle nur nach Absetzen oder Nicht-Einnahme der Medikation
Klasse II		= selten beeinträchtigende Anfälle ("fast anfallsfrei")
	A	zunächst initial anfallsfrei, danach nur selten Anfälle
	B	postoperativ nur selten Anfälle
	C	häufig Anfälle post-OP, danach seit > 2 Jahren nur selten Anfälle
	D	nur nächtliche Anfälle
Klasse III		= lohnende Verbesserung **
	A	lohnende Reduktion der Anfallshäufigkeit
	B	längere anfallsfrei Intervalle, mehr als die Hälfte des Beobachtungszeitraums
Klasse IV		= keine lohnende Verbesserung **
	A	signifikante Reduktion der Anfallshäufigkeit
	B	keine Veränderung
	C	Verschlechterung der Anfallssituation

* Ausgenommen frühe postoperative Anfälle (in den ersten Wochen nach OP).

** Die Klassifikation als "lohnende Verbesserung" ist gebunden an weitere Informationen über prozentuale Anfallsreduktion, Verlauf kognitiver Parameter und Lebensqualität.

1.2.3 Gewichtung konservativer und operativer Therapiestrategien

Aufgrund der begrenzten Langzeiterfahrungen mit einer hinreichenden Anzahl von operierten Patienten war die Epilepsiechirurgie bislang ausschließlich den Patienten mit nach oft langjährigen konservativen Therapieversuchen als medikamenten-refraktär eingestuften Erkrankungen zugänglich.

Die guten postoperativen Ergebnisse nach epilepsiechirurgischem Vorgehen bei Temporallappenepilepsie sind inzwischen jedoch auch in einer kontrollierten, randomisierten Studie belegt (Wiebe, 2001). 80 TLE-Patienten wurden entweder, dem üblichen Procedere der dortigen Abteilung entsprechend, zunächst auf eine einjährige Warteliste gesetzt und optimal medikamentös antikonvulsiv eingestellt ("medical group") oder sofort (innerhalb von 48 Stunden) zur präoperativen Diagnostik stationär aufgenommen und innerhalb von vier Wochen nach Randomisierung operiert ("surgical group"). Zwischen beiden bezüglich klinischer und soziologischer Parameter gut gematchten Gruppen wurde das Fehlen von das Bewußtsein beeinträchtigenden Anfallsereignissen - also komplex-fokalen oder generalisierten Anfällen - in Form einer Kaplan-Meier-Ereignis-Kurve nach Ablauf des einjährigen Beobachtungszeitraums (gemessen ab erstem postoperativem Tag bzw. 25 Tage nach Randomisierung für die medikamentös behandelten Patienten) verglichen.

Dabei gab es ein eindeutiges Ergebnis zugunsten der operierten Patienten; der kumulative Anteil ereignisfreier Patienten lag in der "surgical group" bei 58% gegenüber 8% in der "medical group" ($p < 0.001$); wertet man das Auftreten von Auren, liegen die Werte bei 38% bzw. 3% ($p < 0.001$). Es gab einen Todesfall (SUDEP) in der "medical group" und keiner der operierten Patienten verstarb innerhalb des Beobachtungszeitraumes. Die operative Morbidität lag innerhalb des erwarteten Rahmens (ein kleiner thalamischer Insult mit persistierender Sensibilitätsstörung, ein Wundinfekt und zwei Fälle von zunehmender Einschränkung der verbalen Gedächtnisleistung), bei 55% zeigte sich eine asymptomatische obere Quadrantenanopsie.

Eine retrospektive Fallstudie mit 83 TLE-Patienten, von denen 36 epilepsiechirurgisch und medikamentös sowie 47 nur medikamentös behandelt worden waren, zeigte nach einjähriger Verlaufsuntersuchung einen Anteil anfallsfreier Patienten von 72% gegenüber 23% zugunsten der operierten Gruppe. Dabei war neben der Tatsache des operativen Vorgehens ein gutes Outcome bezogen auf die Anfallssituation mit einem frühen Beginn der Erkrankung und einer niedrigen Anzahl zuvor angewendeter Antiepileptika korreliert (Kumlien, 2002).

Auch soziologisch zeigte sich ein relativ größerer Benefit der operierten Patienten. In einem standardisierten Fragebogen zur Lebensqualität erreichten sie am Ende des Beobachtungszeitraums einen Wert von 74 Punkten gegenüber 64 Punkten für die nicht-operierten Patienten (auf volle

Zahlen gerundete Werte, $p < 0.001$). Beide Gruppen zeigten jedoch jeweils eine signifikante Verbesserung ($p < 0.003$) gegenüber dem Wert am Studienbeginn (57 Punkte für beide Gruppen). Der Anteil berufstätiger bzw. die Schule besuchender Patienten lag initial für beide Gruppen bei 45%, nach einem Jahr traf dies auf 56% der Patienten der "surgical group" und 39% der "medical group" zu ($p = 0.11$, nicht signifikant).

Nicht zuletzt aufgrund dieser Ergebnisse wird die operative Therapie bei Temporallappenepilepsien heute nicht mehr bloß als ultima ratio bei Versagen der medikamentösen Therapie angesehen, sondern zunehmend als grundsätzlich überlegene therapeutische Alternative auch nach erst kurzem Verlauf seit Auftreten der Erkrankung befürwortet. Neben der besseren Anfallskontrolle bei relativ geringem Risiko des Eingriffes, werden als Argument die Senkung der epilepsieassoziierten Mortalität, der prinzipiell chronisch-progrediente Verlauf der TLE sowie sozioökonomische Kriterien angeführt (Engel, 1996 und 2001).

Eine retrospektive Studie zur Epilepsiechirurgie bei TLE mit 84 Patienten zeigt bei den Patienten mit besonders gutem postoperativen Ergebnis (Klasse I nach Engel, 1987) gegenüber jenen mit schlechterem Ergebnis (Klasse II bis IV) eine signifikant kürzere Dauer der Erkrankung ($p < 0.05$) sowie ein geringeres Alter bei OP ($p < 0.02$), und argumentiert daher ebenfalls für eine schnelle operative Therapie nach Nachweis des Versagens der medikamentösen Therapie (Prevedello, 2000).

1.3 POSITRONEN-EMISSIONS-TOMOGRAPHIE (PET) IM RAHMEN DER DIAGNOSTIK BEI MTL

1.3.1 *Technik der PET*

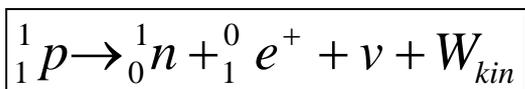
Die Positronen-Emissions-Tomographie ist ein Meßverfahren der funktionellen Bildgebung, mit welcher die Verteilung Positronen abstrahlender Testsubstanzen (Tracer) im lebenden Organismus in quantitativen Schnittbildern dargestellt werden kann (Seitz, 1992 & 1993). Für eine Darstellung des cerebralen Metabolismus ist aufgrund der überragenden Rolle bei der Energiegewinnung des Zentralnervensystems als Tracer das Glukosemolekül besonders geeignet.

Dabei werden in einem Teilchenbeschleuniger (Zycklotron) zunächst radioaktive Isotope synthetisiert, die in einem sogenannten Beta-Plus-Zerfall Positronen freisetzen, und an eine Trägersubstanz gekoppelt. Im Falle der FDG-PET wird an ein desoxygeniertes Glukosemolekül ein instabiles Fluor-Isotop (^{18}F) gekoppelt (^{18}F -FDG), welches in einer Halbwertszeit von 107,9 Minuten zerfällt und in dieser Form nicht verstoffwechselt werden kann. Das heißt, ^{18}F -FDG akkumuliert zunächst in den Neuronen und Gliazellen des Gehirns, und somit können regionale

cerebrale Metabolismus-Raten bestimmt werden (regional cerebral metabolic rate of glucose = rCMRGlu).

Nach dem untenstehenden Schema des Beta-Plus-Zerfalls wird aus der ^{18}F -FDG ein Positron (e^+) freigesetzt, welches unmittelbar mit einem massegleichen Elektron (e^-) umgekehrter Ladung unter Abgabe von zwei Gamma-Quanten (hochenergetische elektromagnetische Strahlung) zerstrahlt, welche wiederum beide mit gleicher Gesamtenergie den Entstehungsort dieser sog. "Vernichtungsstrahlung" mit Lichtgeschwindigkeit in entgegengesetzter Richtung verlassen (Prozeß der Paarbildung und Zerstrahlung – siehe Abbildung 2).

Abbildung 2: Schema des Beta-Plus-Zerfalls



In einem "überschweren" Atomkern, gekennzeichnet durch ein instabiles Verhältnis von Protonen und Neutronen, zerfällt spontan ein Proton (p) in ein Neutron (n), ein Positron (e^+), ein Neutrino (ν) und die gesamte kinetische Energie (W_{kin}) aller dieser Teilchen.



Das äußerst instabile Positron trifft innerhalb kürzester Zeit nach seiner Entstehung auf ein Elektron (e^-) und dieses Paar zerstrahlt in zwei Gamma-Quanten (Prozeß der "Paarbildung und Zerstrahlung").

$$\boxed{W_\gamma \geq 2 \cdot 0,511 \text{ MeV}}$$

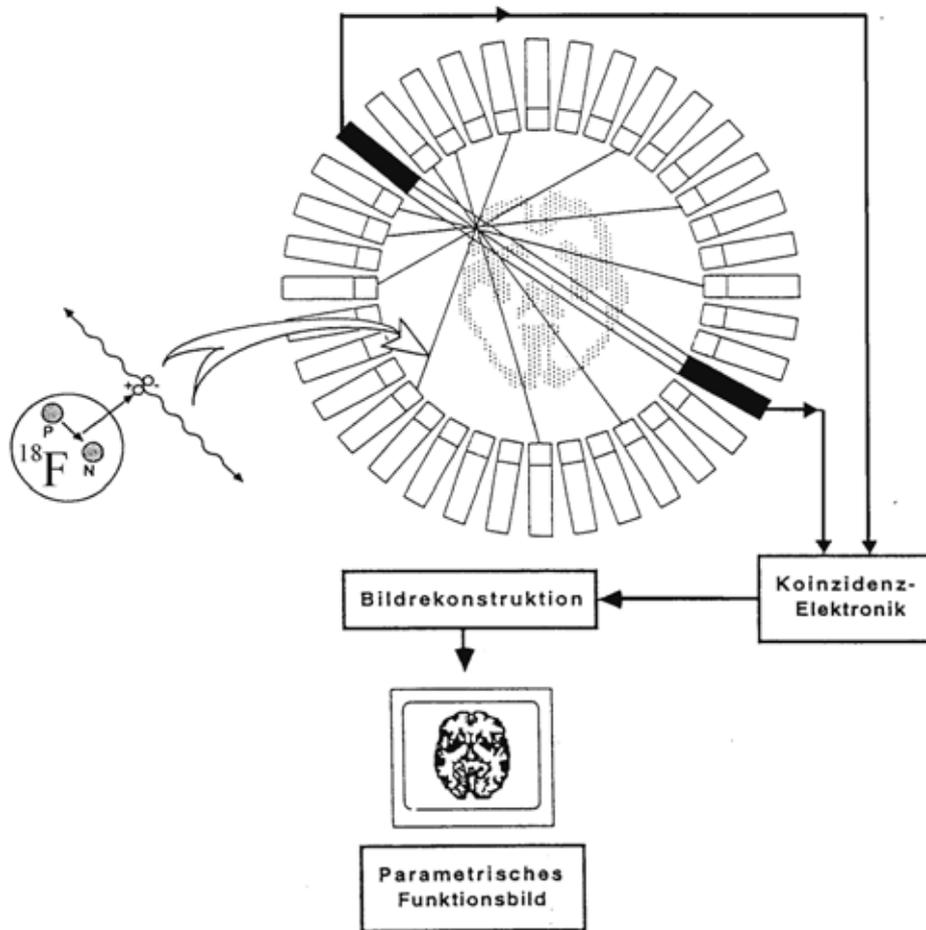
Die Gesamtenergie der Gamma-Quanten beträgt jeweils mindesten 0,511 MeV (Mega-Elektronenvolt), entsprechend der halben Ruheenergie des Elektron-Positron-Paares.

$$\boxed{\overset{p}{\gamma_1} = -\overset{p}{\gamma_2}}$$

Der Impulsvektor der beiden Gamma-Quanten zeigt in die entgegengesetzte Richtungen, d.h. sie bewegen sich diametral entgegengesetzt von ihrem Entstehungsort weg.

Die PET lokalisiert den Zerfall, indem von den ringförmig angeordneten Detektoren über eine Koinzidenzelektronik die sich in genau entgegengesetzter Richtung fortbewegenden Gamma-Quanten detektiert werden (siehe Abbildung 3). Dadurch kann indirekt auf den Aufenthaltsort der Trägersubstanz (Glukose) geschlossen werden, und nach Verrechnung aller gemessenen Ereignisse am Ende des Meßzeitraumes (Messdauer etwa 20 Minuten, Beginn 45 Minuten nach Tracer-Injektion) können dann am Computer die Schnittbilder berechnet werden, bei denen die regional gemessenen Aktivitäten der im jeweiligen Gebiet vorhandenen Tracerkonzentration proportional sind.

Abbildung 3: Prinzip der Positronen-Emissions-Tomographie



Das Zerfallsereignis wird anhand der Registrierung der beiden, sich in entgegengesetzter Richtung bewegenden Gamma-Quanten über gegenüberliegende Detektorpaare räumlich zugeordnet, indem eine Koinzidenzelektronik zwei innerhalb eines bestimmten Zeitfensters in gegenüberliegenden Detektorfeldern auftreffende Signale ermittelt. Diese Rohdaten ("count-rates") dienen der schichtweisen Bildrekonstruktion, welche wiederum die Grundlage für spätere statistische Analyse dieser Ereignisdichte, die proportional der Konzentration der Tracersubstanz in der jeweiligen Gewebsregion ist, darstellt (modifiziert nach Seitz, 1993).

Um die Signale exakt quantifizieren zu können, muß der individuell verschiedene Anteil der partiellen Absorption der Gamma-Quanten im Hirngewebe und umgebenden Schädelgewebe berücksichtigt werden, die eine vollständige Registrierung sämtlicher Paarbildungs- bzw. Zerstrahlungsereignisse verhindert. Dazu wird im sogenannten "Transmissionsscan" das Maß der Gewebsabsorption mit Hilfe einer rotierenden ^{68}Ge -Quelle (Ge =Germanium) bestimmt. Diese Rohmessung fungiert als Korrekturfaktor für die Berechnung der exakten regionalen Aktivität. Nach biomathematischem Modelling wird aus den Aktivitätsbildern Pixel-für-Pixel die Hirn-Glukose-

Stoffwechselrate berechnet, die in der Einheit $\mu\text{mol}/100\text{mg}/\text{min}$ (= μmol Glukose pro 100 mg Hirngewebe und Minute) angegeben wird.

Die Strahlenbelastung bei einer FDG-PET-Untersuchung bei einer mittleren applizierten Aktivität von 200 MBq FDG beträgt etwa 0,9 mGy und liegt mit etwa 5 mSv (Duncan, 1997) in der Größenordnung einer konventionellen Röntgenschnittuntersuchung des Gehirns, dem cranialen Computertomogramm (Seitz, 1992 & 1993).

1.3.2 *Typische FDG-PET-Befunde bei mTLE*

Der Einsatz der PET im Rahmen der (präoperativen) Epilepsiediagnostik dient in erster Linie der Lateralisation des epileptogenen Fokus, da das nicht-invasive EEG unter Verwendung von Oberflächenelektroden bezüglich der mesiotemporal gelegenen Strukturen oft keine eindeutige Zuordnung zu einem der beiden Temporallappen zulässt. Dies liegt vor allem an den relativ niedrigen Amplituden der elektrodenfern generierten Signale bei relativer räumlicher Nähe beider medialen Temporallappenanteile, so daß das Signal in den Ableitungen beider Hemisphären entweder zu schwach oder ohne wesentliche Seitendifferenz erscheint.

Im direkten Vergleich der möglichen lateralisierenden Diagnostik bei der mTLE ist die PET dabei in Fällen nicht-wegweisender EEG-Befunde diejenige bildgebende Methode mit der höchsten Sensitivität, da sich auch bei MR-morphologisch strukturell unauffälligen Temporallappen von mTLE-Patienten signifikante Metabolismuskdifferenzen finden lassen (Arnold, 1996 und Duncan, 1997).

Typischerweise stellt sich bei der FDG-PET interiktal eine den eigentlichen epileptogenen Fokus mit einbeziehende und noch darüber hinaus reichende Region hypometabol dar, die als sogenannte "functional deficit zone" bezeichnet wird. Diesem oftmals auch über den Temporallappen hinaus ausgedehnten Hypometabolismus liegt zum einen ein vom Fokus ausgehende strukturelle Alteration und zum anderen eine funktionelle Deafferentierung dieser Hirnareale zugrunde (Duncan, 1997; Rosenow, 2001). Im epileptischen Anfall findet sich dagegen aufgrund des gesteigerten Umsatzes ein Hypermetabolismus, welcher zum Beispiel mit der SPECT-Untersuchung dargestellt werden kann.

Dabei gibt es bei der mTLE das pathognomonische Muster des temporalen und extratemporalen Glukose-Metabolismus, wobei sich oft der laterale Temporallappen stärker hypometabol darstellt als die mesialen Anteile und ein extratemporaler Hypometabolismus häufig in den Frontallappen, im Thalamus sowie in den Basalganglien zu finden ist (Duncan, 1997). Dabei bestehen Unterschiede innerhalb der mTLE, insofern sich der Hypometabolismus bei Patienten mit

linkshemisphärischem Fokus ausgedehnter darstellt als bei rechtshemisphärischer mTLE (Arnold, 1996).

Weiterhin bestehen Zusammenhänge zwischen dem Muster des interiktalen Hypometabolismus und neuropsychologischen Befunden, wie zum Beispiel verbalen Gedächtnisleitungen (Jokeit, 1997), sowie der, der Untersuchung mittelbar vorausgegangenen, Anfallssemiologie des jeweiligen Patienten (Savic, 1997).

1.3.3 Andere nuklearmedizinische Untersuchungen

Bei Verwendung anderer Tracersubstanzen als FDG für die PET können qualitativ grundsätzlich andere Aussagen zur TLE gemacht werden. Von Bedeutung ist hier vor allem die Verwendung von ^{11}C -Flumazenil (^{11}C -FMZ), bei welcher der kompetitive Benzodiazepin-Antagonist Flumazenil über seine Bindung an cerebrale Benzodiazepin-Rezeptoren eine Aussage über deren Verteilungsdichte erlaubt, die wiederum in epileptischen Foci reduziert ist. Bei der TLE zeigt die FMZ-PET mit einem Schwerpunkt im mesialen Anteil des Temporallappens nicht so ausgedehnte Befunde wie die FDG-PET. Dabei ist die Aussage beider Verfahren auch insofern unterschiedlich, als die FDG-PET eine funktionelle und die FMZ-PET eine strukturelle Alteration der jeweiligen Regionen anzeigt. Damit wird auch verständlich, warum die Lokalisation des jeweiligen Hauptbefundes mit der maximalen Metabolismusminderung bzw. der kleinsten Rezeptordichte bei demselben gemessenen Patienten nicht zwingend identisch ist (Szeliés, 1996).

Die "Single Photon Emission Computerized Tomography" (SPECT) ist ebenfalls ein nuklearmedizinisches diagnostisches Verfahren, welches in der Epileptologie eingesetzt wird. Dabei können unter Verwendung von Tracersubstanzen wie $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Hexamethylpropylenamin-Oxid ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO) aufgrund einer sehr raschen Aufnahme (70% Uptake innerhalb einer Minute nach intravenöser Gabe) und relativ langer Verweildauer innerhalb des Zentralnervensystems (bis etwa 6 Stunden) Messungen den regionalen cerebralen Blutflusses (rCBF) sowohl iktal als auch interiktal durchgeführt werden. Jedoch ist das interiktale SPECT bei der TLE sowohl bezüglich der räumlichen Auflösung wie auch der Zuverlässigkeit bei der Detektion epileptogener Foci der interiktalen FDG-PET unterlegen. Das iktale SPECT hingegen ist in der Lage, epileptogene Foci bei temporalen und extratemporalen fokalen Epilepsien durch eine regionale Hyperperfusion in jeweils bis zu 90% zu identifizieren (Duncan, 1997). Dies setzt jedoch voraus, daß der Anfallsbeginn durch eine simultane EEG-Ableitung zeitlich genau erfaßt wird, um sicher sein zu können, daß es sich wirklich um eine iktale Messung handelt; außerdem kann durch eine Ausbreitung der Aktivität vom ursprünglichen Fokus, die ohne lange Verzögerung nach dem

Anfallsbeginn einsetzt, der Fokus unzureichend lokalisierbar sein und bei längerer Meßdauer ein post-iktales Bild des rCBF entsteht.

1.3.4 *Rolle der PET bei mTLE heute*

Heute hat die PET im Rahmen der initialen und präoperativen Diagnostik bei Epilepsie-Patienten von ihrer vormaligen Bedeutung verloren, was insbesondere auf die rasante Weiterentwicklung der Kernspintomographie zurückzuführen ist. Dabei ist zum einen die räumlich-strukturelle Auflösung fortlaufend weiterentwickelt worden, welche inzwischen selbst kleinste lokale Pathologien (kleinste Glioseherde, sog. Mikrodysgenesien) darzustellen ermöglicht. Zum anderen liefert die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) mit den Möglichkeiten der nicht mit der Gabe radioaktiver Substanzen verknüpften Darstellung funktioneller Aktivierung im Rahmen neuropsychologischer Testungen oder des regionalen cerebralen Blutflusses (rCBF) neue Möglichkeiten zur Detektion funktionell alterierter Regionen des Hirngewebes.

Daher gibt es inzwischen zahlreiche sogenannte "nicht-invasive" Protokolle zur prä-operativen Epilepsiediagnostik, die zunächst sowohl auf die PET als auch auf die Verwendung von invasiven EEG-Ableitungen mit subdurale eingebrachten Ableitungsmöglichkeiten verzichten (Winkler, 1999). Somit gehört die PET heute in der Regel nicht mehr zur Routine der präoperativen Epilepsie-Abklärung, ist aber bei nach Durchlaufen der übrigen Diagnostik noch bestehenden Zweifelsfällen aufgrund ihrer hohen Sensitivität das Mittel der Wahl und damit doch ein entscheidender letzter diagnostischer Schritt.

In einer kürzlich publizierten Studie wurde die sehr gute Sensitivität der PET im Rahmen der präoperativen Diagnostik fokaler Epilepsien mit einem Wert von 0,86 als alleiniges interiktales diagnostisches Kriterium für ein operatives Vorgehen noch einmal bestätigt (jeweils 0,66 für MRT und EEG). Eine Kosten-Nutzen-Analyse mit MRT (etwa halb so teuer) und zweistündigem Schlaf-Entzugs-EEG (etwa ein Sechstel der Kosten) zeigte jedoch eine günstigeres Verhältnis von Kosten zu positivem Vorhersagewert für eine kombinierte Untersuchung aus MRT und EEG gegenüber der PET-Diagnostik (DellaBadia, 2002).

1.4 GESCHLECHTERSPEZIFISCHER DIMORPHISMUS DES MENSCHLICHEN GEHIRNS

1.4.1 Strukturelle Unterschiede

Entsprechend den mittleren Unterschieden von Körpergröße und Körpergewicht zwischen Männern und Frauen zeigen auch die Größe und das Gewicht des menschlichen Gehirns diese Unterschiede, die jedoch in der gleichen Proportion wie die ersteren liegen und damit keine besondere Bedeutung haben.

Es gibt darüber hinaus jedoch auch Unterschiede in einzelnen Strukturen des menschlichen Gehirns, die einem geschlechterspezifischen Dimorphismus unterliegen. So zeigte zum Beispiel eine volumetrische MRT-Studie, daß bei Frauen der prozentuale Anteil grauer Substanz in sprachrelevanten Hirnregionen – und zwar im sowohl im Temporallappen (Gyrus temporalis superior) als auch im Frontallappen (dorsolateraler präfrontaler Cortex) - signifikant größer ist als bei Männern (Schlaepfer, 1995).

1.4.2 Metabolische Unterschiede

Mit Hilfe der PET konnten auch Unterschiede der rCMR_{Glu} und des cerebralen Blutflusses (CBF) zwischen Männern und Frauen nachgewiesen werden. Dabei zeigte die FDG-PET einen relativen regionalen Hypometabolismus bei Männern im orbitofrontalen Cortex (Andreason, 1993). Auch existieren Unterschiede in der Stärke der metabolischen Kopplung verschiedener Hirnareale, wobei Frauen generell stärkere Interaktionen zwischen den Hemisphären, Männer dagegen innerhalb derselben Hemisphäre aufwiesen (Azari, 1995). Auf regionaler Ebene fand sich eine höhere Korrelation zwischen dem linkshemisphärischen frontalen Metabolismus und dem sensomotorischen Regionen bei Frauen, während bei Männern die Stoffwechselkorrelation in rechtshemisphärischen occipitalen Regionen und dem sensomotorischen Cortex stärker war (Azari, 1992). Auch für den globalen CBF existiert ein geschlechterspezifischer Effekt - mittels ¹⁵O-Butanol-PET wurde ein höherer Wert für Frauen gemessen (Esposito, 1996).

1.4.3 Kognitive Unterschiede

Mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) konnten für Männer und Frauen unterschiedliche kortikale Aktivierungsmuster für verschiedene kognitive Aufgabenbereiche beschrieben werden.

Im Bereich der räumlichen Orientierung, untersucht am Beispiel einer virtuellen Navigation durch ein dreidimensionales Labyrinth, zeigten die männlichen Probanden eine Aktivierung der linkshemisphärischen Hippocampusformation sowie des kontralateralen parahippocampalen Gyrus.

Die größte Aktivität bei den Frauen war dagegen im rechtshemisphärischen Frontal- und Parietallappen zu finden, dabei benötigten sie eine signifikant längere Zeitspanne, um den Weg aus dem Labyrinth zu finden (Grön, 2000). Auch im visuellen Cortex konnten für frequenzabhängige Musterverarbeitung geschlechterspezifische Unterschiede der Aktivierung nachgewiesen werden, wobei Männer ein umfassenderes rechtshemisphärisches Muster zeigten (Kaufmann, 2001).

1.5 SPEZIELLE FRAGESTELLUNG DIESER ARBEIT

Ziel der vorliegenden Untersuchungen war es, zu untersuchen, ob geschlechterspezifische Unterschiede im mit FDG-PET gemessenen Hypometabolismus bei Patienten mit medialer Temporallappen-Epilepsie vorliegen. Dazu sollten die Ergebnisse mit den vorbekannten Unterschieden bei gesunden Probanden verglichen und mögliche Zusammenhänge zwischen dem Metabolismus bestimmter Regionen des cerebralen Cortex und der Leistung in der prä- und postoperativ durchgeführten neuropsychologischen Testung aufgezeigt werden.

2 PATIENTEN UND METHODIK

2.1 PATIENTENGRUPPEN

Seit 1991 sind über 500 Patienten, der überwiegende Anteil davon aus der epileptologischen Klinik „Mara 1“ der von-Bodenschwingh'schen-Anstalten Bethel in Bielefeld, im Rahmen einer präoperativen Intensivdiagnostik in der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums an der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf mit der FDG-PET-Technik untersucht worden. Aus der Gesamtheit der vorliegenden Datensätze wurden für die vorliegende Untersuchung 42 mTLE-Patienten nach den folgenden fünf Kriterien ausgewählt:

- Alle Patienten hatten epileptische Anfälle, deren Ursprung im Rahmen der präoperativen Intensivdiagnostik elektroencephalographisch (kontinuierliche interiktale EEG-Ableitung über mehrere Tage mit ictalen Video-EEG-Koregistrierungen) in einer der beiden medialen Temporallappenstrukturen dokumentiert worden war.
- Patienten mit vorbekanntem Schädel-Hirn-Trauma, Meningitis, kortikaler Dysplasie, Harnatomen, Gefäßmißbildungen, Tumoren oder bereits zuvor durchgeführter neurochirurgischer Intervention wurden ausgeschlossen, da hierdurch bereits jeweils ein veränderter Metabolismus zu erwarten wäre.
- Auf den ebenfalls präoperativ durchgeführten MRT-Bildern durfte als einzige Pathologie eine zum Anfallsursprung ipsilaterale Hippocampus-Sklerose (gekennzeichnet durch eine Signalanhebung in der T2-Wichtung) und / oder hippocampale Atrophie sichtbar sein.
- Für alle 41 operierten Patienten lagen Daten einer postoperativen Nachsorgeuntersuchung („follow-up“) vor, die im Mittel siebeneinhalb Monate nach dem Eingriff erfolgt war.
- Alle Patienten waren rechtshändig und es lagen komplette Datensätze der präoperativen neuropsychologischen Untersuchung vor.

Ursprünglich war eine reine FDG-PET-Bildanalyse geplant, für die bereits 48 Patienten ausgewählt worden waren. Aufgrund der Mitberücksichtigung der neuropsychologischen Testung wurden sechs Datensätze deselektiert, für die keine vollständigen präoperativen Testergebnisse verfügbar waren. Zur weiteren Analyse wurden die Patienten nach Geschlecht und Lateralisation der mTLE in vier Untergruppen eingeteilt.

2.2 KONTROLLGRUPPE

Als Vergleichspersonen dienten 12 rechtshändige Probanden im mittleren Alter von 30,6 Jahren (Standardabweichung 7,8 Jahre), davon je sechs Männer ($31,5 \pm 5,2$ Jahre) und Frauen ($29,7 \pm 10,3$), bei denen kein Anhalt für eine strukturelle Anomalie des Gehirns bestand und deren FDG-PET jeweils einen Normalbefund aufwiesen.

Von jedem Probanden lag eine schriftliche Einverständniserklärung auf Grundlage einer ausführlichen Aufklärung über den Zweck der Untersuchung (Bestimmung des cerebralen Glukose-Metabolismus unter Ruhebedingungen), in Einklang mit den Richtlinien der Menschenrechtserklärung, Helsinki 1975, vor und die Untersuchungen waren von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, genehmigt worden.

2.3 POSITRONEN-EMISSIONS-TOMOGRAPHIE

Die PET-Aufnahmen wurde mit einem PC4096/7WB-PET-Scanner der Firma Scanditronix realisiert, welcher sich im eigens dafür errichteten Gebäude auf dem Gelände des Universitätsklinikums Düsseldorf (vormals: Medizinische Einrichtungen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf) befindet.

Nachdem die Probanden bzw. Patienten im abgedunkelten und lärmgeschützten Untersuchungsraum auf der Liege des Scanners Platz genommen hatten, wurde die Scanner-Ebene der PET-Kamera parallel zur Kanto-Meatal-Ebene (orientiert an einer gedachten Verbindungslinie zwischen temporalem Lidwinkel und Eingang des äußeren Gehörganges) ausgerichtet. Die Probanden bzw. Patienten wurden dazu angehalten, während der Untersuchung nicht zu sprechen, sich nicht zu bewegen und die Augen offen zu halten.

Während der Messung wurden alle Probanden bzw. Patienten von einem Neurologen überwacht, um das Einhalten der Ruhebedingungen sowie das mögliche Auftreten epileptischer Anfälle bei den Patienten zu kontrollieren; kein Patient hatte in den der PET-Untersuchung vorangegangenen 24 Stunden einen Anfall.

Über einen peripher-venösen Zugang wurde ein Bolus von 200 MBq 2-¹⁸F-Fluor-2-Desoxy-Glukose (FDG) injiziert. Die genaue Quantifizierung des Glukosespiegels erfolgte dann anhand von durch vorheriges Erwärmen in einem Wasserbad mit einer Temperatur von etwa 40°C arterialisierten ($SO_2 > 90\%$) und aus einer Handvene entnommenen Blutproben. 45 Minuten nach der Tracerapplikation begann die eigentliche PET-Messung, die 20 Minuten dauerte (eine detailliertere Beschreibung findet sich in: Seitz, 1994).

Der eigentliche Meßwert bei der PET ist die Anzahl der während des Untersuchungszeitraums in einem mit Hilfe des Detektorrings und der Koinzidenzelektronik bestimmten Bereich gemessenen Zerfallsereignisse („count rate“). Dieser reine Zahlenwert (n Ereignisse in der Zeit t für den Ort x) wird mit Hilfe der zuvor gemessenen Blut-Glukose-Konzentration und weiteren, in Grundlagenexperimenten bestimmten, kinetischen und Verteilungsfaktoren quantifiziert und erhält die Einheit $\mu\text{mol}/100\text{mg}/\text{min}$ (Phelbs, 1979; Reivich, 1985). Die errechneten 14 tomographischen Stoffwechselbilder haben einen Schichtabstand von 6,5 mm.

2.4 BILDVERARBEITUNG UND STATISTIK

2.4.1 *Räumliche Standardisierung*

Die rekonstruierten PET-Bilder der einzelnen Probanden bzw. Patienten wurden unter Verwendung des „Computerized Brain Atlas“ (CBA) von Bohm und Greitz (Greitz, 1991) nach dem Modell von Talairach und Tournoux (Talairach, 1988) räumlich standardisiert, um im folgenden Schritt eine pixelbasierte statistische Berechnung auf Gruppenebene zu ermöglichen.

Die Umrechnung der PET-Bilddatensätze in das standardisierte Format erfolgte mit Hilfe sogenannter Transformations-Parameter-Files, welche zum einen lineare Faktoren zur Angabe der individuellen Längenmaße in der x-, y- und z-Achse und spezielle Asymmetriefaktoren zur Anpassung an die individuelle Kopf-/Gehirn-Form, und zum anderen Werte für die Verkippung um x-, y- und z-Achse relativ zu den drei Raumachsen zur Korrektur von Lageunterschieden der Probanden auf der Scanner-Liege enthalten.

Die so räumlich standardisierten CBA-Datensätze bestehen aus 21 horizontalen Schichten mit einem Schichtabstand von 6,43 mm und einer Pixel-Größe von $1,27 \text{ mm}^2$ (entsprechend einem Pixel-Volumen von $10,5 \text{ mm}^3$).

Für die weitere statistische Bildanalyse wurden die Dateinamen der einzelnen Bilddatensätze nach ihrer Gruppenzugehörigkeit (Normalpersonen – Patienten, Frauen – Männer, linkshemisphärische mTLE – rechtshemisphärische mTLE) in entsprechenden Gruppen-Dateien („group-file“) zusammengefaßt, die in den folgenden Schritten als Grundlage für statistische Gruppenvergleiche dienten.

2.4.2 Metabolische Normalisierung und statistische Bildanalyse

Mit Hilfe zweier in der Neurologischen Klinik entwickelten Programmen („PET-Tool“ und „PET-Eval“) erfolgte die weitere statistische und regionale Bildanalyse.

Dabei wird mit „PET-Tool“ zunächst für die jeweiligen Gruppen ein Mittelwert- und ein Standardabweichungsbild berechnet, welches für jeden Pixel aller Schichten entsprechende Werte enthält.

Das gleiche Programm erlaubt auch eine Bestimmung des mittleren globalen Metabolismus in einem Datensatz, so daß mit Hilfe der so gewonnenen Werte eine Normalisierung aller metabolischen Gruppenbilder auf den globalen Metabolismus der Kontrollgruppe vorgenommen werden konnte (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Skalierungsfaktoren zur metabolischen Normalisierung der einzelnen Gruppenbilder

	Max ($\mu\text{mol}/100\text{g}/\text{min}$)	MW ($\mu\text{mol}/100\text{g}/\text{min}$)	SF
Kontrollgruppe gesamt	53,5	31,100	1,000
Kontrollgruppe Männer	54,4	-	-
Kontrollgruppe Frauen	54,4	-	-
Linkshemisphärische mTLE gesamt	47,4	28,208	1,103
Linkshemisphärische mTLE Männer	46,5	27,469	1,132
Linkshemisphärische mTLE Frauen	48,5	29,205	1,065
Rechtshemisphärische mTLE gesamt	52,1	30,425	1,022
Rechtshemisphärische mTLE Männer	49,3	29,148	1,067
Rechtshemisphärische mTLE Frauen	55,0	31,682	0,982

Max= maximaler Wert für den Glucosemetabolismus über alle Schichten des Datensatzes

MW = mittlerer Wert für den Glucosemetabolismus über alle Schichten des Datensatzes (globaler Metabolismus)

SF = Skalierungsfaktor für Bilderverrechnung, der sich aus $MW_{(\text{Kontrollgruppe gesamt})} / MW_{(\text{Gruppe})}$ berechnet

„PET-Tool“ ermöglicht weiterhin, mathematische Operationen Pixel-für-Pixel mit den Bilddatensätzen durchzuführen. Unter Verwendung der zuvor bestimmten Mittelwert- und Standardabweichungsbilder kann - analog zum Student-T-Test bei reinen Zahlenwerten (siehe Abbildung 4) - für einen direkten Vergleich zweier Gruppen ein sogenanntes „T-Bild“ Pixel-für-Pixel berechnet werden kann. Die hierfür anzuwendende Formel ist in der untenstehenden Abbildung näher erläutert.

Abbildung 4: Student-T-Test zur Berechnung signifikanter Unterschiede im Paarvergleich

Der T-Test (Student-Test) für unverbundene Stichproben wird angewandt, um zwei Stichproben vom Umfang N_1 und N_2 , mit Mittelwert \bar{x}_1 und \bar{x}_2 und Standardabweichung s_1 und s_2 miteinander zu vergleichen.

Die Idee ist, von jeder Stichprobengruppe eine eigene Gauß-Normalverteilung zu ermitteln und zu prüfen, ob die Differenz beider Mittelwerte $(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)$ noch im Rahmen zufälliger Abweichungen liegt (also beide Mittelwerte als gleich angenommen werden können, sog. Nullhypothese) oder nicht (und damit wären sie signifikant unterschiedlich).

Berechnet wird die Prüfgröße t nach untenstehender Formel:

$$t = \frac{(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)}{s_{1,2}} \cdot \sqrt{\frac{N_1 \cdot N_2}{N_1 + N_2}} \quad \text{dabei gilt: } s_{1,2} = \sqrt{\frac{(N_1 - 1) \cdot s_1^2 + (N_2 - 1) \cdot s_2^2}{N_1 + N_2 - 2}}$$

Für $N_1 = N_2$ ergibt sich folgende Vereinfachung der Formel :

$$t = \frac{\sqrt{N} \cdot (\bar{x}_1 - \bar{x}_2)}{\sqrt{2} \cdot \frac{1}{\sqrt{2}} \cdot \sqrt{(s_1^2 + s_2^2)}} = \sqrt{N} \cdot \frac{(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)}{\sqrt{s_1^2 + s_2^2}}$$

Das so berechnete „T-Bild“ hat die gleichen Eigenschaften wie ein Ergebnis des Student-T-Tests bei Anwendung auf reine Zahlen und kann daher auf einem ausgewählten Signifikanzniveau gegen den entsprechenden vertafelten T-Wert auf Signifikanz überprüft werden. Es empfiehlt sich hierfür das Signifikanzniveau bei $p=0,01$ anzusetzen, da es einen guten Kompromiß zwischen einer Tendenz zum Fehler 1. Ordnung (falsch positive Resultate) bei einem relativ niedrigen Signifikanzniveau (z.B. $p=0,05$) und einer Tendenz zum Fehler 2. Ordnung (falsch negative Resultate) bei einem sehr hohen Signifikanzniveau ($p=0,001$) darstellt. Dabei werden zur weiteren Minimierung von Fehlern der 1. Ordnung nur Regionen einer Größe ≥ 12 Pixel gewertet, da hiermit für die Autokorrelation in der Bildmatrix und multiple Vergleiche auf dem Niveau $p<0,05$ korrigiert wird (Wunderlich, 1997).

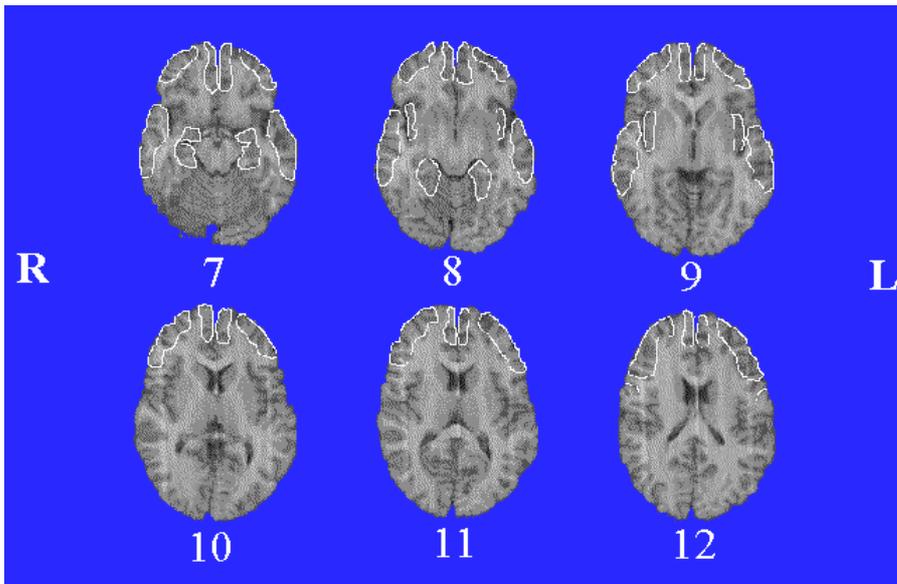
Das Programm „PET-Eval“ dient der regionalen Evaluation der PET-Datensätze der Gruppenbilder und führt nach Angabe eines entsprechend gewünschten Signifikanzniveaus einen T-Test durch, dessen Ergebnis wiederum Schicht für Schicht in Bildform ausgegeben wird. Dabei können die funktionellen Daten der PET-Untersuchung zur besseren Visualisierung und leichteren räumlichen Zuordnung zum Beispiel auf einem im Hintergrund liegenden, ebenfalls räumlich standardisierten MRT-Bild überlagert werden. Bestätigt sich die Nullhypothese (keine signifikanten Gruppenunterschiede) sind im Ergebnisbild nur die MRT-Schichten zu sehen, bestehen jedoch signifikante Unterschiede des regionalen cerebralen Metabolismus, werden diese Regionen mit einer Fehlfarbenkodierung für den Grad der Ausprägung des Unterschiedes auf das zugehörige Kernspintomogramm überlagert.

„PET-Eval“ ermöglicht danach die exakte regionale Quantifizierung des rCMRGlu, wobei neben der durchschnittlichen Metabolismusrate einer Region auch deren Größe in Pixeln ausgemessen werden kann. Die genaue räumliche Zuordnung dieser Regionen durch Bestimmung der Talairach-Koordinaten für die drei Raumachsen erfolgt wiederum unter Verwendung des CBA-Programms.

2.4.3 Regionale Asymmetrie

Zusätzlich zur Auswertung über die oben beschriebenen T-Bilder wurde eine Analyse des regionalen Metabolismus mit frei gewählten, anatomisch orientierten „regions of interest“ (ROI) durchgeführt (siehe Abbildung 5). Die 42 ROI's wurden im CBA von Hand auf das Hintergrund-MRT-Bild bihemisphärisch homolog in Frontallappen, Temporallappen und insulären Cortex eingezeichnet. Die mittlere CMRGlu jeder ROI wurden für den Vergleich zunächst auf den mittleren globalen Metabolismus der Kontrollgruppe normalisiert und danach unter den verschiedenen Gruppen statistisch verglichen.

Abbildung 5: Anordnung der „regions of interest“ (ROI)



Anordnung der “regions of interest” (ROI); die Schicht-Nummern (7-12) beziehen sich auf die standardisierten CBA-Datensätze (Schicht 1: kleinste Z-Koordinate bezogen auf das System von Talairach & Tournoux – Schicht 21: größte Z-Koordinate)

Aus den ROI-Meßwerten wurde zusätzlich ein Asymmetrie-Index (AI) errechnet:

$$AI = \frac{(ROI_L - ROI_R) \times 100}{(ROI_L + ROI_R) \times 0,5} = 200 \times \frac{(ROI_L - ROI_R)}{(ROI_L + ROI_R)}$$

Dieser zeigt an, wie stark sich der Metabolismus in einer homologen ROI zwischen beiden Hemisphären unterscheidet. Der AI ist ein vorzeichenbehaftetes Prozentmaß (%), wobei ein negatives Vorzeichen (-) einen relativen linkshemisphärischen, ein positives Vorzeichen (+) einen rechtshemisphärischen Hypometabolismus anzeigt. Ein signifikanter Unterschied besteht konventionsgemäß bei einem AI-Wert > 10-15% (Griffith, 2000; Koutroumanidis, 2000 und Lamusuo, 2001), die AI's der für diese Studie zum Vergleich verwendeten Normalgruppe waren durchweg < 10%.

2.4.4 Neuropsychologie

Die neuropsychologische Untersuchung erfolgte präoperativ innerhalb eines 3 Monats-Zeitfensters mit der übrigen Diagnostik (inklusive FDG-PET) und postoperativ im Rahmen der Nachsorgeuntersuchung, die im Mittel 7 Monate nach Temporallappenresektion stattfand. Die Testungen beinhalteten den Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE), von dem die folgenden Scores bzw. Testteile im Rahmen dieser Untersuchung berücksichtigt wurden: Gesamt-IQ, Handlungs-IQ und verbaler IQ sowie die Untertests Zahlenspanne, Information, Verständnis, Ähnlichkeiten finden, Zahlensymbole, Bildergänzung und der Mosaiktest (Wechsler, 1981). Ferner war dem Wechsler-Gedächtnis-Test (im Original: Wechsler-Memory-Scale-Revised, WMS-R) der Testteil logisches Gedächtnis entnommen (Wechsler, 1987).

Außerdem wurde die Gedächtnisleistung anhand des California-Verbal-Learning-Test (CVLT) mit den Teilen späten Gedächtnisabruf und prozentuale Gedächtnisleistung bei rein verbaler Gedächtnisleistung (Delis, 1987), des Rey-Visual-Design-Learning-Test (RVDLT) mit den Teilen korrekte Antworten und falsche Antworten beim späten Gedächtnisabruf für visuelle Gedächtnisleistung (Spreen, 1991) und der Corsi-Block-Tapping-Span für das visuell-räumliche Kurzzeitgedächtnis (Milner, 1971) überprüft.

Sprachliche Fähigkeiten wurden mit dem Controlled-Oral-Word-Association-Test (COWA) durch Nennen möglichst vieler Worte mit den Anfangsbuchstaben „b“, „f“ und „l“ (Benton, 1989) und dem Category-Naming in der Kategorie „Tiere“ durch Nennen möglichst vieler Tierarten in einer vorgegebenen Zeit getestet. Diese Fähigkeiten werden häufig bei Schädigungen im Frontallappenbereich beeinträchtigt (Janowsky, 1989). Der Trail-Making-Test (TMT), ein Zahlen- und Buchstabenverbindungstest, mit dem Parameter der „frontal lobe time“ mißt Fähigkeiten der visuellen Handlungsplanung (Reitan, 1992) und der 2-und-7-Test mißt die vorwiegend

rechtshemisphärisch im Frontallappen lokalisierte Fähigkeit der visuellen zielgerichteten Exploration (Ruff, 1992).

Für ausführliche Einzelheiten zu den obengenannten Test sei an dieser Stelle auf ein entsprechendes Kompendium verwiesen (Lesak, 1995).

2.4.5 Nicht-bildbezogene Statistik und Korrelationsanalysen

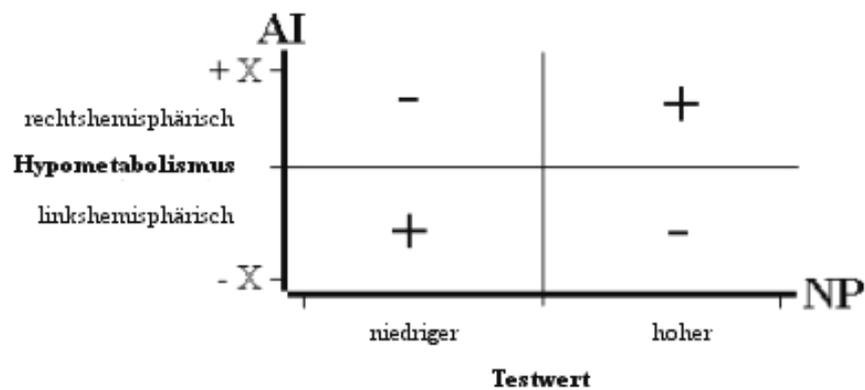
Die statistische Analyse der klinischen Daten, des ROI- und AI-bezogenen Metabolismus, der neuropsychologischen Testergebnisse sowie die Korrelationsanalysen zwischen verschiedenen Variablen wurden mit der Version 10.0.5 der Software SPSS für Windows (©SPSS Inc. 1998-1999) durchgeführt.

Vergleiche von Zahlenwerten wurden auf Gruppenebene unter Anwendung eines zweiseitigen T-Tests nach Fischer und einer Varianzanalyse (ANOVA) mit post-hoc Korrektur für Mehrfachvergleiche nach Bonferroni realisiert.

Korrelationsanalysen zwischen ROI-/AI-basierten Metabolismusparametern und den präoperativen neuropsychologischen Testwerten wurden auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ unter Anwendung der zweiseitigen, nicht-parametrischen Kendall-Tau-b-Analyse durchgeführt.

Die Interpretation der Korrelationsanalysen zwischen neuropsychologischen Testwerten und den Asymmetrie-Indices (AI) ist in Abbildung 6 näher erläutert, wobei das Vorzeichen des jeweiligen AI eine wichtige Rolle spielt (siehe Abbildung 6).

Abbildung 6: Schema zur metabolischen Lateralisation kognitiver Funktionen



Lateralisation kognitiver Funktionen durch Korrelation von Neuropsychologischen Testwerten (NP) und metabolischen Asymmetrie-Indices (AI's); Beispiel zur Interpretation: gehen hohe Testwerte in Untertests der neuropsychologischen Diagnostik mit einem relativem rechtshemisphärischem Hypometabolismus (i.e. ein relativer linkshemisphärischer Hypermetabolismus) einher, so wird dies durch einen positiven Kendall-Korrelationskoeffizienten (+) angezeigt. Ein positiver Koeffizient errechnet sich jedoch auch aus der Koinzidenz zwischen niedrigen Testwerten und einem relativen linkshemisphärischen Hypometabolismus bzw. rechtshemisphärischen Hypermetabolismus. In beiden Fällen besteht aber ein Zusammenhang zwischen guter Testleistung und einem relativ höheren linkshemisphärischen Glukose-Metabolismus. Für die mit einem Minuszeichen (-) gekennzeichneten Quadranten besteht dagegen eine Korrelation zugunsten der rechten Hemisphäre.

Die zusätzlich durchgeführte Untersuchung der Korrelation von Testleistungen und quadrierten Asymmetrie-Indices ermöglichte über die Elimination des AI-Vorzeichens eine Aussage über den generellen Zusammenhang von Asymmetrie (gleich welcher Richtung) und neuropsychologischer Leistung.

3. ERGEBNISSE

3.1 KLINIK

In Tabelle 4 sind die Patienten nach demographischen Variablen, Geschlecht und hemisphärischer Lateralisation der mTLE in Gruppen dargestellt. Es ist erkennbar, daß die Variablen Alter, Alter bei Beginn der mTLE („Onset“), Dauer der Erkrankung und monatliche Anfallsfrequenz in den vier Untergruppen annähernd gleich verteilt sind. Auch die Art der Aura – mit einer zu erwartenden Prädominanz von epigastrischen und sogenannten psychischen Auren (mit „déjà vu“ bzw. Angstgefühlen) -, die Anfallssemiologie und die Häufigkeit einer sekundären Generalisierung der Anfälle waren ähnlich, wobei - mit Ausnahme der Gruppe der männlichen rechtshemisphärischen mTLE-Patienten – die meisten der übrigen Patienten schon einmal generalisierte Anfälle gehabt hatten.

Die histologische Untersuchung des resezierten Temporallappengewebes bei den 41 operierten Patienten (ein Patient hatte nach positiver präoperativer Diagnostik aus persönlichen Gründen den Eingriff letztlich doch abgelehnt, in zwei weiteren Fällen reichte die Menge des verfügbare Gewebe für einen sicheren Befund nicht aus) lieferte in allen Fällen den für die mTLE charakteristischen Hauptbefund einer Sklerose der Hippocampusformation mit gliösem Umbau. Bei einem Drittel der Fälle fand sich darüber hinausgehend auch eine Gliose der lateralen, neokorticalen Temporallappenanteile.

Zur Zeit der Nachsorgeuntersuchung („follow-up“), die im Mittel nach 7,5 Monaten (im Einzelfall zwischen 3 und 12 Monaten) postoperativ erfolgte, waren nach der Engel-Klassifikation insgesamt 30 Patienten (75%) anfallsfrei nach den Klasse I-Kriterien (keine beeinträchtigenden Anfälle), wobei es zwischen den vier Einzelgruppen keine signifikanten Unterschiede gab.

Da es sich bei den Patienten um als medikamentös-therapierefraktäre eingestufte mTLE-Erkrankungen handelte, fand sich bezüglich des medikamentösen Therapieregimes interindividuell eine breite Vielfalt der Medikamentenkombinationen. Dabei waren, bei teilweiser Anwendung in Kombinationstherapie mit neueren Antiepileptika, die Standardtherapeutika wie Carbamazepin, Phenytoin und Valproat in ihrer Dosierung ähnlich über die Gruppen verteilt. Es ist daher nicht davon auszugehen, daß es hierdurch zu systematischen medikamentös induzierten Metabolismusedifferenzen zwischen den Patientengruppen gekommen ist (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Klinische Daten der mTLE-Patienten

	linkshem. Männer	linkshem. Frauen	rechtshem. Männer	rechtshem. Frauen
<i>Patienten (n)</i>	11	11	10	10
<i>Alter (Jahre)</i>	28,1 (4,9)	29,5 (10,0)	29,0 (6,6)	31,7 (11,8)
<i>Beginn der TLE (Alter)</i>	8,9 (4,4)	8,6 (6,1)	9,9 (6,4)	13,4 (10,3)
<i>Dauer der TLE (Jahre)</i>	19,2 (6,0)	20,8 (10,2)	19,1 (5,6)	18,3 (12,3)
<i>Anfälle/Monat (n)</i>	10,8 (10,2)	15,1 (12,6)	11,5 (22,4)	5,5 (2,8)
<i>Art der Aura (n)</i>				
- epigastrisch	6	4	8	7
- sensibel	2	1	-	-
- psychisch	2	4	2	1
- gemischt (nonepigastrisch)	-	2	-	1
- keine Aura	1	-	-	1
<i>Typische Anfälle (n)</i>				
- CPS	7	11	9	6
- CPS + p./c.j.	4	-	1	4
<i>sekundäre Generalisierung</i>				
regelmäßig (n Patienten)	4	3	-	3
<i>Medikamente:</i>				
CBZ (mg/d) [n]	1600,0 (495,0) [5]	1750,0 (480,6) [6]	2033,3 (557,4) [6]	1900,0 (141,4) [2]
PHE (mg/d) [n]	435,0 (89,4) [5]	283,3 (28,9) [3]	300,0 (139,3) [3]	383,3 (28,9) [3]
VPT (mg/d) [n]	-	1050,0 (636,4) [2]	-	825,0 (318,2) [2]
weitere Medikamente [n]	VIG, LAM, PRI, GAB [4]	VIG, PRI, CLO [3]	VIG, LAM, PBT [4]	LAM, GAB, OXC, PBT, LEV, PRI [6]
Monotherapie (n)	8	9	6	5
Kombinierte Therapie (n)	3	2	4	5
<i>Operation (n)</i>	11	11	10	9
<i>Histologie:</i>				
Nur Hippocampus-Sklerose	6	8	8	4
+ globale TL-Sklerose	4	3	2	5
kein Befund erhältlich	1	-	-	1
<i>Nachuntersuchung (Monate)</i>	7,5 (1,4)	7,0 (1,5)	7,3 (1,0)	8,1 (1,9)
<i>postoperatives Outcome:</i>				
Klasse I	7	10	7	6
Klasse II	1	-	2	-
Klasse III	-	-	-	1
Klasse IV	2	-	-	1
Keine Daten erhältlich	1	1	1	2
<i>mittlerer globaler CMRGlu</i>	27,8 (6,9)	28,7 (7,2)	28,7 (7,1)	32,3 (9,2)
<i>($\mu\text{mol}/100\text{g}/\text{min}$)</i>				

Angaben im Mittelwert (Standardabweichung); keine signifikanten Gruppenunterschiede nach Bonferroni-Korrektur für Mehrfachvergleiche (alle $p > 0,05$); CPS (complex partial seizure) = komplex-fokaler Anfall, CPS + p./c.j. (CPS + posturing / clonic jerks of extremities) = komplex-fokaler Anfall mit tonischen und/oder klonischen Entäußerungen der Extremitäten; postoperatives Outcome nach der Engel-Klassifikation; Antiepileptische Medikamente der ersten Wahl: CBZ=Carbamazepin, PHE=Phenytoin, VPT=Valproinsäure; weitere antiepileptische Medikamente: VIG=Vigabatrin, PRI=Primidon, CLO=Clobazam, LAM=Lamotrigin, GAB=Gabapentin, OXC=Oxcarbazepin, PBT=Phenobarbital, LEV=Levopropylhexedrin; (n) = Anzahl Patienten

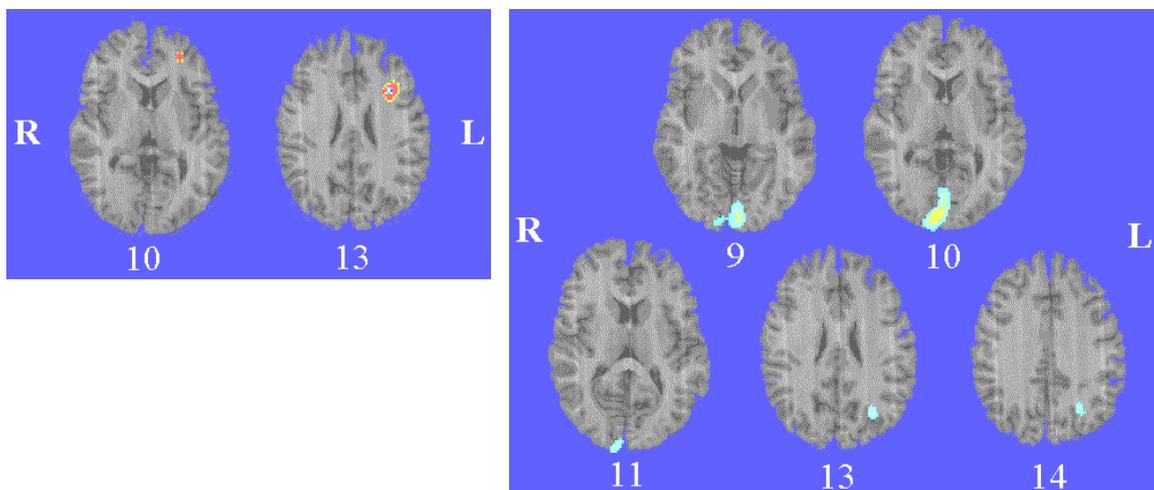
Der mittlere globale cerebrale Glukose-Metabolismus (gCMRGlu) der gesunden Kontrollpersonen betrug 31,1 (8,1) $\mu\text{mol}/100\text{g}/\text{min}$. Der gCMRGlu war bei den mTLE-Patienten und Patientinnen, ähnlich wie in der Kontrollgruppe und zeigte auch im Vergleich der Patientengruppen keinen

signifikanten Unterschied. Allerdings war im Vergleich mit den gesunden Probanden der gCMRGlu bei den Patienten mit Ausnahme der Untergruppe der rechtshemisphärischen Patientinnen leicht erniedrigt, so daß für den regionalen Gruppenvergleich eine lineare Normalisierung der Bilddaten erfolgte (siehe hierzu auch Tabelle 3).

3.2 PET

Zunächst wurde eine Untersuchung innerhalb der Kontrollgruppe auf metabolische Unterschiede zwischen den je sechs männlichen und weiblichen Probanden durchgeführt, um bei Gesunden möglicherweise vorhandene geschlechterspezifische rCMRGlu-Muster bei den für die mTLE besonders relevanten Regionen zu erfassen. Auf einem Signifikanzniveau von $p=0,01$ zeigte sich bei den Männern ein Hypometabolismus links frontal im Gyrus frontalis medialis und inferior, bei den Frauen waren occipital liegende Regionen im Bereich des Gyrus lingualis und der Gyrus temporalis und occipitalis medialis hypometabol (siehe Abbildung 7 und Tabelle 5).

Abbildung 7: Relativer regionaler geschlechterspezifischer Hypometabolismus in der Kontrollgruppe



Regionaler geschlechterspezifischer Hypometabolismus innerhalb der Kontrollgruppe im direkten Vergleich zwischen Männern und Frauen (jeweils $p=0,01$); gezeigt sind der relative Hypometabolismus der Männer (linke Abbildung) und der Frauen (rechte Abbildung); die Schicht-Nummern (7-12) beziehen sich auf die standardisierten CBA-Datensätze (Schicht 1: kleinste Z-Koordinate bezogen auf das System von Talairach & Tournoux – Schicht 21: größte Z-Koordinate)

Table 5: Regionen mit geschlechterspezifischem Hypometabolismus in der Kontrollgruppe

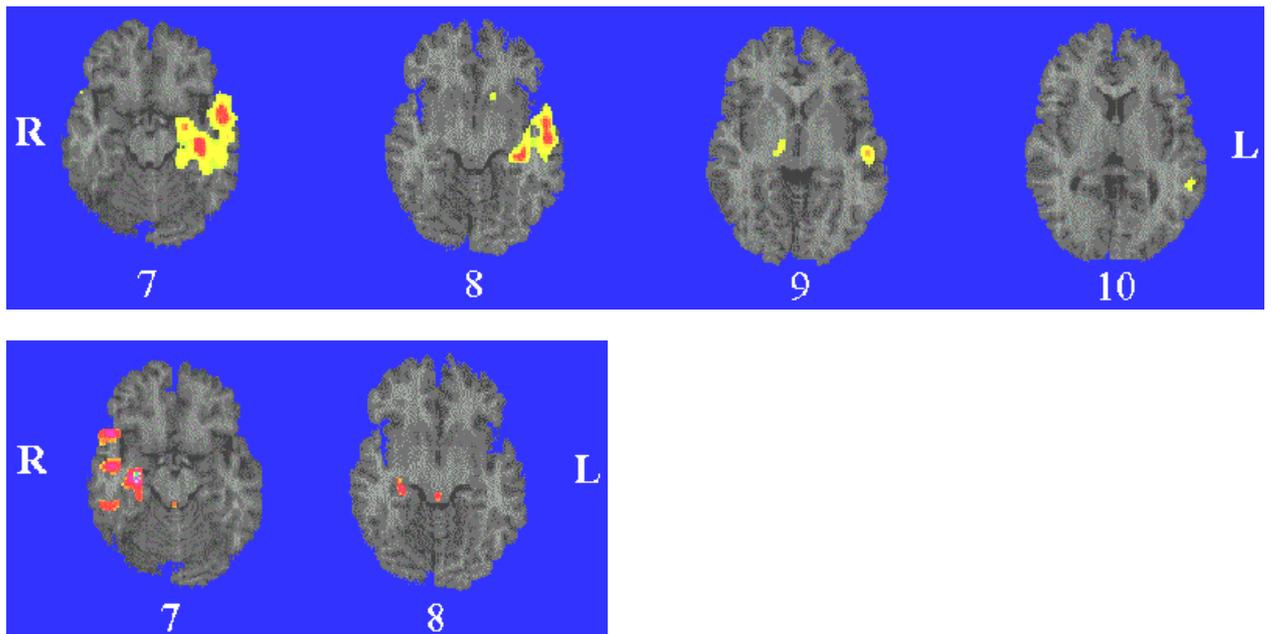
Hypometabolismus bei Männern der Kontrollgruppe (p=0,01)							
Anatomie, L/R	Koordinaten (x;y;z)			Schicht	Pixel	Norm-rCMR $\mu\text{mol}/100\text{g}/\text{min}$	$\Delta\text{rCMR } \%$
Gyrus frontalis medius, L	-31	+68	-2	10	12	27.8	34.4
Gyrus frontalis medius/inferior, L	-39	+21	+16	13	45	35.1	48.5

Hypometabolismus bei Frauen der Kontrollgruppe (p=0,01)							
Anatomie, L/R	Koordinaten (x;y;z)			Schicht	Pixel	Norm-rCMR $\mu\text{mol}/100\text{g}/\text{min}$	$\Delta\text{rCMR } \%$
Gyrus lingualis, L>R	-4	-115	-6	9	70	33.1	45.8
Gyrus lingualis, Cuneus, R>L	+12	-97	+1	10	107	39.5	42.5
Cuneus, R	+12	-105	+2	11	21	27.6	53.8
Gyrus temporalis/occipitalis medius, L	-32	-88	+18	13	17	30.2	37.8
Gyrus temporalis/occipitalis medius, L	-37	-83	+23	14	15	36.0	32.2

Alle Werte der Probanden sind auf den individuellen mittleren globalen cerebralen Glukosemetabolismus (gCMRGlu) normalisiert. Als Maß für den regionalen Unterschied (ΔrCMR) dient der jeweilige regionale Metabolismus der gesamten Kontrollgruppe (Norm-rCMR).

Bei den Patienten wurde zunächst eine gemischtgeschlechtlich durchgeführte Analyse links- (n=22) und rechtshemisphärischer (n=20) mTLE-Patienten gegen die Kontrollgruppe durchgeführt (jeweils p=0,01). Dabei fand sich ein medialer und lateraler temporaler Hypometabolismus mit größerer Ausprägung bei den Patienten mit einem linkshemisphärischen Fokus (siehe Abbildung 8 und Tabelle 6). Auch die Anzahl der signifikant hypometabolen temporalen Pixel in Schicht 7 war in dieser Gruppe mit 384 mehr als doppelt so groß als bei der rechtshemisphärischen Gruppe mit 164 Pixeln. Bei den linksseitigen mTLE-Patienten umfaßte die hypometabole Region im medialen Temporallappen vier aufeinanderfolgende Schichten, aber nur zwei Schichten bei rechtshemisphärischer mTLE. Außerdem zeigte sich bei linksseitiger mTLE ein extratemporaler Hypometabolismus im kontralateralen Thalamus. Hypermetabole Areale gab es in keiner der beiden Patientengruppen.

Abbildung 8: Relativer regionaler hemisphärenspezifischer Hypometabolismus bei mTLE



Regionaler Hypometabolismus bei mTLE-Patienten im direkten Vergleich mit den gesunden Kontrollpersonen (jeweils $p=0,01$); der Hypometabolismus bei Patienten mit linkshemisphärischer mTLE (obere Abbildung) ist ausgedehnter als in der Gruppe mit rechtshemisphärischer mTLE (untere Abbildung); die Schicht-Nummern (7-12) beziehen sich auf die standardisierten CBA-Datensätze (Schicht 1: kleinste Z-Koordinate bezogen auf das System von Talairach & Tournoux – Schicht 21: größte Z-Koordinate)

Tabelle 6: Regionen mit hemisphärenspezifischem Hypometabolismus bei mTLE

Hypometabolismus bei linkshemisphärischer mTLE (p=0,01)							
Anatomie, L/R	Koordinaten (x;y;z)			Schicht	Pixel	Norm-rCMR $\mu\text{mol}/100\text{g}/\text{min}$	$\Delta\text{rCMR } \%$
Medial: Amygdala, Hippocampus, Gyrus parahippocampalis, L	-43	-26	-17	7	384	27.5	28.4
Lateral: Gyrus temporalis sup./med., L	-67	0	-16				
Medial: Amygdala, Hippocampus, Gyrus parahippocampalis, L	-42	-33	-12	8	190	29.1	22.4
Lateral: Gyrus temporalis sup./med., L	-66	-12	-12				
Gyrus temporalis sup./med., L	-67	-23	-7	9	34	39.1	20.8
Thalamus, R	+15	-19	-7	9	16	26.3	23.4
Gyrus temporalis medius, L	-68	-53	-3	10	13	40.9	17.5

Hypometabolismus bei rechtshemisphärischer mTLE (p=0,01)							
Anatomie, L/R	Koordinaten (x;y;z)			Schicht	Pixel	Norm-rCMR $\mu\text{mol}/100\text{g}/\text{min}$	$\Delta\text{rCMR } \%$
Gyrus temporalis superior, R	+63	+20	-15	7	40	14.6	50.3
Gyrus temporalis medius, R	+57	-9	-17	7	36	24.1	28.2
Gyrus temp. med./inf., fusiformis, R	+59	-44	-18	7	23	29.3	25.5
Hippocampus, Gyrus parahippoc., R	+32	-21	-17	7	65	19.1	29.8
Hippocampus, R	+31	-33	-12	8	18	20.4	33.3

Alle Werte der Patienten sind auf den individuellen mittleren globalen cerebralen Glukosemetabolismus (gCMRGlu) normalisiert. Als Maß für den regionalen Unterschied (ΔrCMR) dient der jeweilige regionale Metabolismus der Kontrollgruppe (Norm-rCMR).

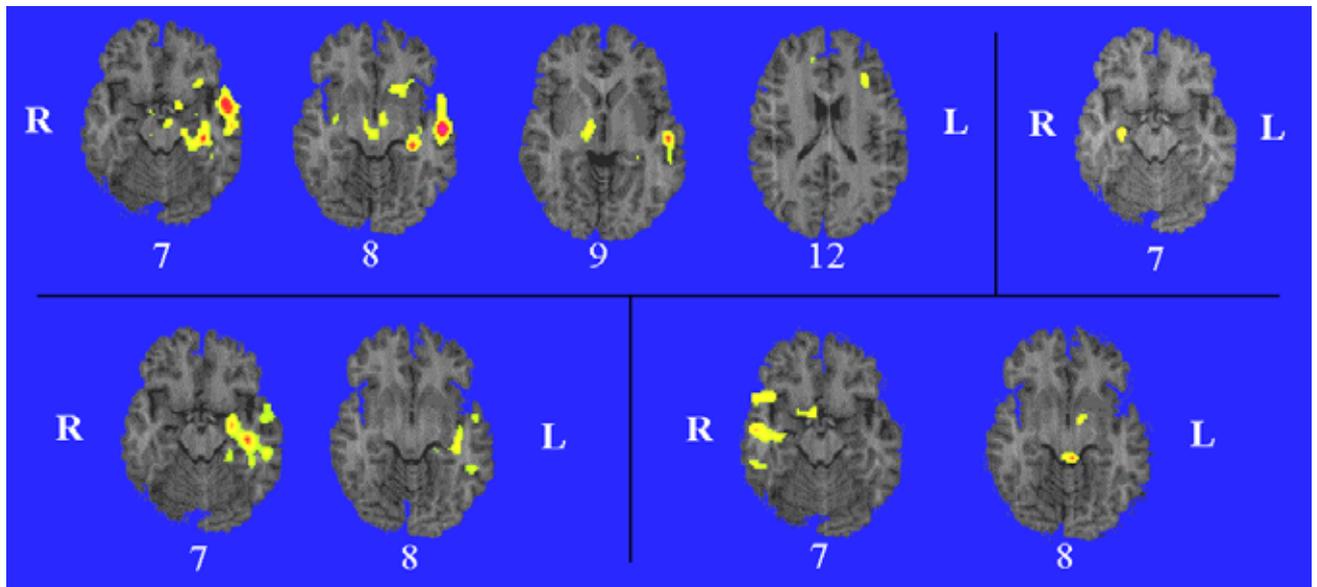
Die geschlechterspezifische Analyse zeigte generell einen ausgedehnteren Hypometabolismus bei den männlichen mTLE-Patienten. Im Vergleich zur Kontrollgruppe fanden sich bei den männlichen linkshemisphärischen mTLE-Patienten die ausgeprägtesten Stoffwechsellinderungen (siehe Abbildung 9 und Tabelle 7). Sie erstreckten sich temporal über drei aufeinanderfolgende Schichten und den Temporalpol und beinhalteten mediale und laterale Temporallappenstrukturen sowie zusätzliche extratemporale Regionen (sogenannte „remote depressions“) im ipsilateralen orbitofrontalen Cortex und im kontralateralen Thalamus.

Bei den weiblichen Patienten mit linkshemisphärischem Fokus zeigte sich auf gleichem Signifikanzniveau (p=0,01) ein rein temporaler Hypometabolismus, der sowohl mediale als auch laterale Anteile umfaßte, über zwei aufeinanderfolgende Schichten (siehe Abbildung 9 und Tabelle 7).

Bei den männlichen rechtshemisphärischen mTLE-Patienten fand sich ein Hypometabolismus temporal sowie extratemporal im dorsalen Mittelhirn und im medialen fronto-orbitalen Cortex (siehe Abbildung 9 und Tabelle 7).

Bei gleichem Signifikanzniveau fanden sich keine rCMRGlu-Herabsetzungen bei den Frauen mit rechtsseitiger mTLE. Jedoch konnte auf niedrigerem Signifikanzniveau (p=0,05) bei diesen Patientinnen ein verminderter Glukosestoffwechsel, der aber nur ein relativ kleines medial-temporal gelegenes Areal umfaßte, nachgewiesen werden (siehe Abbildung 9 und Tabelle 7).

Abbildung 9: Relativer regionaler Hypometabolismus bei Patienten mit mTLE (indirekter Vergleich)



Regionaler Hypometabolismus bei mTLE-Patienten im direkten Vergleich mit den gesunden Kontrollpersonen ($p=0,01$); der Hypometabolismus der Frauen mit rechtshemipärischer mTLE ist dabei weniger stark ausgeprägt ($p=0,05$) als in den anderen Gruppen (oben rechts); Männer mit linkshemipärischer mTLE oben links, Frauen mit linksseitiger mTLE unten links; Männer mit rechtshemipärischer mTLE unten rechts; die Schicht-Nummern (7-12) beziehen sich auf die standardisierten CBA-Datensätze (Schicht 1: kleinste Z-Koordinate bezogen auf das System von Talairach & Tournoux – Schicht 21: größte Z-Koordinate)

Tabelle 7: Regionen mit geschlechterspezifischem Hypometabolismus bei mTLE (indirekter Vergleich)

Hypometabolismus bei Männern mit linkshemisphärischer mTLE (p=0,01)							
Anatomie, L/R	Koordinaten (x;y;z)			Schicht	Pixel	Norm-rCMR $\mu\text{mol}/100\text{g}/\text{min}$	$\Delta\text{rCMR } \%$
Gyrus frontalis inferior, L	-21	+21	-15	7	12	37,2	23,4
Mesencephalon, L	-6	-19	-15	7	13	11,3	40,0
Hippocampus + Gyrus parahippocampalis, L	-38	-54	-15	7	86	25,6	26,0
Gyrus temporalis superior / medius, L	-51	-61	-15	7	109	30,6	28,4
Gyrus cinguli > frontalis inferior, L	-17	+21	-12	8	34	34,0	22,9
Mesencephalon, L	-7	-15	-12	8	19	20,3	31,1
Mesencephalon, mesial+R	+10	-21	-12	8	29	25,7	26,1
Hippocampus + Gyrus parahippocampalis, L	-31	-51	-12	8	38	23,6	25,8
Gyrus temporalis superior / medius, L	-58	-29	-12	8	103	33,9	27,2
Gyrus temporalis superior / medius, L	-64	-24	-6	9	42	39,3	23,1
Thalamus / Nucleus lentiformis, R	+16	-17	-6	9	33	26,1	27,8
Gyrus frontalis medius, L	-41	+27	+13	12	16	21,0	38,7

Hypometabolismus bei Frauen mit linkshemisphärischer mTLE (p=0,01)							
Anatomie, L/R	Koordinaten (x;y;z)			Schicht	Pixel	Norm-rCMR $\mu\text{mol}/100\text{g}/\text{min}$	$\Delta\text{rCMR } \%$
Gyrus temporalis superior, L	-56	0	-15	7	34	32,1	31,6
Amygdala, Hippocampus, Gyrus parahippocampalis / temporalis medius, L	-48	-30	-16	7	156	27,5	35,7
Gyrus parahippocampalis, L	-24	-41	-16	7	13	28,1	33,6
Hippocampus + Gyrus parahippocampalis, L	-23	-30	-12	8	38	20,8	30,0
Gyrus temporalis medius / fusiformis, L	-48	-75	-12	8	15	38,1	25,4

Hypometabolismus bei Männern mit rechtshemisphärischer mTLE (p=0,01)							
Anatomie, L/R	Koordinaten (x;y;z)			Schicht	Pixel	Norm-rCMR $\mu\text{mol}/100\text{g}/\text{min}$	$\Delta\text{rCMR } \%$
Gyrus temporalis medius, R	+65	-8	-15	7	73	28,2	26,7
Gyrus temporalis medius, R	+62	-56	-15	7	15	37,8	23,0
Gyrus temporalis superior, R	+54	+18	-15	7	46	24,3	38,5
Gyrus subcallosus, R	+7	+4	-15	7	26	18,8	38,4
Nucleus accumbens septi, L	-10	-8	-12	8	12	19,4	29,6
Mesencephalon	-2	-45	-12	8	21	28,4	27,4

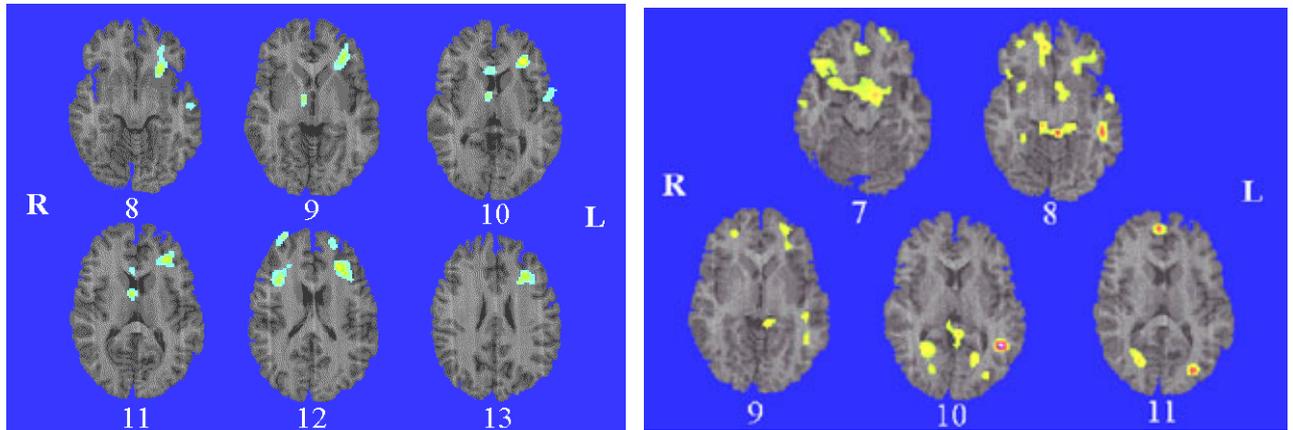
Hypometabolismus bei Frauen mit rechtshemisphärischer mTLE (p=0,05)							
Anatomie, L/R	Koordinaten (x;y;z)			Schicht	Pixel	Norm-rCMR $\mu\text{mol}/100\text{g}/\text{min}$	$\Delta\text{rCMR } \%$
Hippocampus, R	+29	-27	-15	7	19	24,7	20,1

Alle Werte der Patienten sind auf den individuellen mittleren globalen cerebralen Glukosemetabolismus (gCMRGlu) normalisiert. Als Maß für den regionalen Unterschied (ΔrCMR) dient der jeweilige regionale Metabolismus der Kontrollgruppe (Norm-rCMR).

Im anschließend durchgeführten direkten Vergleich der Männer und Frauen gegeneinander zeigte sich für die links- wie die rechtshemisphärische mTLE schon auf einem Signifikanzniveau von $p=0,05$ eine Metabolismusdifferenz zuungunsten der Männer vor allem im bihemisphärischen Präfrontalkortex (siehe Abbildung 10 und Tabelle 8). Bei den Patienten mit rechtshemisphärischer mTLE zeigte der direkte Geschlechtervergleich hier die massiveren Unterschiede zuungunsten der Männer. Der Übersichtlichkeit halber ist hier die Darstellung für $p=0,01$ gewählt. Dies ist um so erstaunlicher, da die Daten normalisiert waren, um generelle Niveauunterschiede der CMRGlu

auszuschließen. Es zeigte sich somit die ausgeprägte Beeinträchtigung präfrontaler Strukturen bei den männlichen mTLE-Patienten. Keine der hier aufgeführten Regionen zeigte bei den gesunden Probanden der Kontrollgruppe eine signifikante geschlechterspezifische Differenz.

Abbildung 10: Relativer regionaler Hypometabolismus bei Männern mit mTLE (direkter Vergleich)



Regionaler geschlechterspezifischer Hypometabolismus bei männlichen Patienten mit links- (linkes Bild - $p=0,05$) und rechtshemisphärischer (rechtes Bild - $p=0,01$) mTLE im direkten Vergleich mit den Patientinnen; die Schicht-Nummern (7-12) beziehen sich auf die standardisierten CBA-Datensätze (Schicht 1: kleinste Z-Koordinate bezogen auf das System von Talairach & Tournoux – Schicht 21: größte Z-Koordinate)

Table 8: Regionen mit geschlechterspezifischem Hypometabolismus bei mTLE (direkter Vergleich)

Hypometabolismus bei Männern mit linkshemisphärischer mTLE (p=0,05)							
Anatomie, L/R	Koordinaten (x;y;z)			Schicht	Pixel	LF-rCMR $\mu\text{mol}/100\text{g}/\text{min}$	$\Delta\text{rCMR } \%$
Gyrus frontalis medius > inferior, L	-24	+34	-11	8	60	28.3	23.9
Gyrus temporalis medius, L	-63	-17	-12	8	14	29.2	17.1
Nucleus lentiformis / caudatus, R	+11	-5	-6	9	17	22.9	24.9
Gyrus frontalis inferior, L	-30	+39	-5	9	57	23.6	26.2
Gyrus frontalis inferior > medius, L	-36	+60	0	10	36	18.7	33.7
Gyrus temporalis superior, L	-54	+7	-1	10	29	34.0	22.2
Gyrus cinguli, R	+5	+41	0	10	21	16.6	37.7
Nucleus caudatus, R	+6	+5	-1	10	18	22.1	27.4
Gyrus frontalis inferior / medius, L	-34	+44	+6	11	51	19.4	28.7
Gyrus cinguli, R	+6	+32	+6	11	13	11.5	47.6
Thalamus > Nucleus caudatus, R	+19	+2	+5	11	23	21.5	34.6
Gyrus frontalis medius, L	-39	+37	+12	12	72	21.9	30.2
Gyrus frontalis superior / medius, L	-22	+70	+13	12	20	35.3	19.7
Gyrus frontalis medius / inferior, R	+35	+29	+12	12	56	25.0	31.0
Gyrus frontalis medius, R	+31	+73	+13	12	25	24.4	30.7
Gyrus frontalis medius / inferior, L	-39	+30	+16	13	48	23.2	29.7

Hypometabolismus bei Männern mit rechtshemisphärischer mTLE (p=0,01)							
Anatomie, L/R	Koordinaten (x;y;z)			Schicht	Pixel	RF-rCMR $\mu\text{mol}/100\text{g}/\text{min}$	$\Delta\text{rCMR } \%$
Gyrus frontalis superior, L	-24	+66	-15	7	19	36.3	31.0
Gyrus frontalis superior pars medialis, R>L	+6	+47	-15	7	29	44.1	28.0
Gyrus frontalis inferior, R	+41	+34	-16	7	71	32.9	31.6
Gyrus subcallosus, L+R + Gyrus frontalis inferior, R + Nucleus accumbens septi, L	-20	-14	-16	7	176	19.7	37.1
Gyrus temporalis medius, R	+66	-12	-16	7	16	33.0	26.6
Gyrus frontalis medius, R	+38	+64	-11	8	13	43.7	30.8
Gyrus frontalis superior + pars medialis, R	+2	+54	-11	8	70	34.3	29.1
Gyrus frontalis medius, L	-32	+39	-11	8	61	37.4	24.6
Gyrus frontalis inferior, R	+54	+12	-11	8	14	37.6	22.9
Insula, R	+42	+28	-12	8	16	29.0	24.6
Nucleus accumbens septi, L	-10	-3	-12	8	40	26.8	27.4
Gyrus temporalis superior > medius, L	-68	-20	-12	8	15	38.4	24.1
Gyrus parahippocampalis, R	+27	-56	-12	8	13	36.4	23.7
Gyrus temporalis medius, L	-56	-53	-12	8	43	29.5	28.0
Mesencephalon	-3	-44	-12	8	75	23.4	29.7
Gyrus frontalis medius, R	+36	+56	-5	9	13	35.3	29.4
Gyrus frontalis superior / medius, L	-29	+63	-5	9	41	32.9	26.6
Hippocampus > Gyrus parahippocampalis, L	-10	-36	-6	9	19	23.4	32.3
Gyrus temporalis medius, L	-56	-34	-6	9	14	24.8	35.2
Gyrus temporalis inferior, L	-53	-60	-7	9	15	36.4	26.0
Gyrus parahippocampalis / lingualis, R	+31	-58	-2	10	52	35.7	31.0
Gyrus occipitalis medius, R	+26	-78	-3	10	13	40.2	32.3
Gyrus temporalis medius / inferior, L	-51	-60	-2	10	36	33.2	34.6
Gyrus lingualis, L	-29	-71	-3	10	23	43.6	28.8
Gyrus occipitalis medius, L	-37	-87	-3	10	14	40.4	29.9
Cerebellum (Vermis)	0	-43	-2	10	41	19.0	42.0
Gyrus frontalis sup. pars med. / cinguli, R	+3	+65	+6	11	26	43.5	21.3
Cuneus, R	+22	-85	+2	11	42	30.6	38.5
Gyrus occipitalis medius, L	-34	-100	+2	11	29	35.8	30.5

Alle Werte der Patienten sind auf den individuellen mittleren globalen cerebralen Glukosemetabolismus (gCMRGlu) normalisiert. Als Maß für den regionalen Unterschied (ΔrCMR) dient hier der jeweilige regionale Metabolismus der links- bzw. rechtshemisphärischen mTLE-Patientinnen (LF-rCMR bzw. RF-rCMR).

3.3 REGIONALE ANALYSE DES METABOLISMUS

Bei der metabolischen Analyse unter Berücksichtigung der “regions of interest” (ROI) bestanden die deutlichsten Unterscheide zwischen den Patientengruppen gegenüber der Kontrolle im basalen medialen und lateralen Temporallappen ipsilateral zum Ursprung der mTLE. Auffällig war auch ein rechtsseitiger insulärer Hypometabolismus bei den Männern mit rechtsseitiger mTLE (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Metabolische Asymmetrie (ROI) bei mTLE

mTLE-Untergruppe	Linksh. Männer	Linksh. Frauen	Rechtsh. Männer	Rechtsh. Frauen	Kontrollgruppe	Signifikante Differenz
Patienten (n)	11	11	10	10	12	
ROI 01 – temp-mes, L (Schicht 7)	17,5 (2,5)	19,0 (4,9)	22,2 (3,5)	22,1 (1,7)	21,1 (1,6)	LM vs. RF / Kontrolle
ROI 02 – temp-mes, R (Schicht 7)	19,7 (2,7)	23,3 (6,2)	18,2 (2,7)	21,4 (1,7)	17,4 (2,2)	LF vs. R
ROI 03 – temp-lat, L (Schicht 7)	20,8 (2,4)	24,1 (6,0)	27,9 (3,4)	27,0 (2,1)	25,4 (2,6)	LM vs. RF / Kontrolle
ROI 10 – temp-mes, R (Schicht 8)	24,7 (2,6)	28,2 (7,3)	24,9 (3,5)	26,1 (1,9)	22,3 (2,4)	LF vs. RM
ROI 11 – temp-lat, L (Schicht 8)	24,9 (2,8)	28,0 (7,2)	34,1 (3,6)	32,0 (2,8)	30,2 (2,5)	RF vs. L, LM vs. Kontrolle
ROI 15 – front-lat, L (Schicht 8)	30,3 (2,4)	33,8 (8,4)	36,8 (1,5)	34,1 (3,2)	31,7 (5,3)	LM vs. RF
ROI 18 – insula, R (Schicht 8)	25,8 (2,7)	31,2 (7,1)	26,3 (3,5)	28,3 (3,8)	24,0 (3,3)	LF vs. RM
ROI 19 – temp-lat, L (Schicht 9)	26,7 (3,3)	29,4 (7,8)	34,5 (2,7)	32,0 (2,4)	30,7 (2,4)	LM vs. RF / Kontrolle
ROI 26 – insula, R (Schicht 9)	27,7 (3,5)	32,9 (7,2)	28,6 (3,4)	31,1 (3,9)	26,9 (3,5)	LF vs. RM

Angaben in der Form: Mittelwert (Standardabweichung); aufgeführt sind alle “regions-of-interest” (ROI) mit signifikanter Differenz ($p < 0,05$) zwischen einzelnen Untergruppen nach Bonferroni-Korrektur für Mehrfachvergleiche; die Schicht-Nummern (7-12) beziehen sich auf die standardisierten CBA-Datensätze (Schicht 1: kleinste Z-Koordinate bezogen auf das System von Talairach & Tournoux – Schicht 21: größte Z-Koordinate)

Die Analyse der metabolischen Asymmetrie-Indices zeigt, daß die Stoffwechsellinderung im basalen medialen Temporallappen die Patientengruppen sowohl gegenüber der Kontrollgruppe als auch untereinander klar abgrenzte. Die Differenzierung zwischen links- und rechtshemisphärischer mTLE wurde durch Miteinbeziehung des lateralen temporalen metabolischen Asymmetrie zusätzlich verbessert. Unter Anwendung dieses Ansatzes war die Untergruppe der Männer mit linksseitiger mTLE am besten gegenüber den übrigen Patientengruppen abzugrenzen.

Zusätzlich zeigte die Asymmetrie-Analyse tendenziell das Vorhandensein eines rechtshemisphärischen insulären Hypometabolismus bei den männlichen Patienten. Im Gegensatz dazu zeigten die Frauen dort eine weniger stark ausgeprägte Minderung (rechtsseitige mTLE) bzw. normale Wert (linksseitige mTLE), wobei statistisch signifikant ein Unterschied nur zwischen linksseitigen Frauen und rechtsseitigen Männern bestand.

Die Ausprägung der Lateralisation des medialen temporalen Metabolismus war bei Männern und Frauen mit rechtshemisphärischer mTLE stärker ausgeprägt als bei linkshemisphärischem Fokus. Dies weist darauf hin, daß bei den linksseitigen Patienten beide Hemisphären beeinträchtigt waren.

In der Kontrollgruppe zeigte sich bei dem geringen Asymmetrie-Index $< 10\%$ keine Lateralisation (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Metabolische Asymmetrie (AI) bei mTLE

mTLE-Untergruppe	Linksh. Männer	Linksh. Frauen	Rechtsh. Männer	Rechtsh. Frauen	Kontrollg.	signif. Differenz
Patienten (n)	11	11	10	10	12	
AI 01/02 – temp-mes (Schicht 7)	-11,9 (9,0)	-20,1 (9,6)	+19,6 (10,1)	+19,7 (13,0)	+3,2 (4,7)	Alle vs. Contralateral / Kontrolle
AI 03/04 – temp-lat (Schicht 7)	-14,6 (10,2)	-7,6 (24,0)	+21,5 (15,1)	+18,0 (21,0)	+1,4 (8,1)	Alle vs. Contralateral
AI 09/10 – temp-mes (Schicht 8)	+2,4 (6,7)	-5,1 (9,9)	+17,9 (11,2)	+13,9 (12,9)	+3,9 (7,5)	M vs. F, RM vs. L / Kontrolle
AI 11/12 – temp-lat (Schicht 8)	-12,7 (13,1)	-7,2 (13,5)	+21,4 (13,1)	+21,2 (15,2)	+6,7 (9,8)	Alle vs. Contralat, LM vs. Contralat.
AI 17/18 – insula (Schicht 8)	-1,0 (12,3)	-9,2 (9,3)	+8,4 (13,3)	+14,1 (10,4)	+2,5 (11,1)	LF vs. R, RF vs. L
AI 19/20 – temp-lat (Schicht 9)	-14,7 (13,2)	-6,5 (14,8)	+16,7 (11,6)	+18,3 (10,9)	+4,8 (7,4)	Alle vs. Contralat., LM vs. Contralat.
AI 23/24 – front-lat (Schicht 9)	+4,5 (9,3)	+8,2 (12,4)	+6,4 (10,3)	+19,6 (14,1)	+7,3 (12,2)	LM vs. RF
AI 37/38 – insula (Schicht 11)	-2,4 (9,2)	-6,9 (11,0)	+7,7 (7,4)	+4,6 (14,4)	-0,2 (7,0)	LF vs. RM

Angaben in der Form: Mittelwert (Standardabweichung); aufgeführt sind alle Asymmetrie-Indices (AI's) mit signifikanter Differenz ($p < 0,05$) zwischen einzelnen Untergruppen nach Bonferroni-Korrektur für Mehrfachvergleiche; ein Minus- (-) bzw. Plus- (+)-Zeichen vor den Ziffern zeigt eine Lateralisation des Hypometabolismus zur linken bzw. rechten Hemisphäre an; die Schicht-Nummern (7-12) beziehen sich auf die standardisierten CBA-Datensätze (Schicht 1: kleinste Z-Koordinate bezogen auf das System von Talairach & Tournoux – Schicht 21: größte Z-Koordinate)

Für die quadrierten AI's der ROI's zeigte sich eine statistisch signifikant ausgeprägtere Asymmetrie bei den Frauen nur bei den lateralen frontalen Regionen. Dies stand im Gegensatz zu den Männern mit der überwiegend ipsilateral zum epileptischen Fokus detektierbaren Stoffwechsellinderung in Einklang (siehe Tabelle 11).

Table 11: Extratemporale metabolische Asymmetrie (quadrierte AI) bei mTLE

Regionaler Asymmetrie-Index (AI)	Quadrierter AI		Diff.
	Frauen mTLE	Männer mTLE	
AI 05/06 – front-mes (Schicht 7)	183,5 (230,1)	201,0 (279,5)	n.s.
AI 07/08 – front-lat (Schicht 7)	1399,5 (1941,1)	854,5 (938,7)	n.s.
AI 13/14 – front-mes (Schicht 8)	262,8 (281,1)	379,4 (601,7)	n.s.
AI 15/16 – front-lat (Schicht 8)	568,0 (594,7)	217,0 (281,3)	< 0,05
AI 17/18 – insula (Schicht 8)	229,1 (249,4)	182,0 (216,9)	n.s.
AI 21/22 – front-mes (Schicht 9)	142,7 (203,9)	159,2 (174,7)	n.s.
AI 23/24 – front-lat (Schicht 9)	376,3 (463,9)	116,4 (151,3)	< 0,05
AI 25/26 – insula (Schicht 9)	188,3 (193,8)	257,6 (384,4)	n.s.
AI 27/28 – front-mes (Schicht 10)	322,6 (258,5)	173,3 (287,5)	n.s.
AI 29/30 – front-lat (Schicht 10)	668,6 (717,8)	299,2 (295,0)	< 0,05
AI 33/34 – front-mes (Schicht 11)	133,5 (161,4)	98,4 (135,7)	n.s.
AI 35/36 – front-lat (Schicht 11)	597,6 (686,2)	354,1 (322,3)	n.s.
AI 37/38 – insula (Schicht 11)	181,3 (245,5)	94,8 (111,2)	n.s.
AI 39/40 – front-mes (Schicht 12)	95,4 (111,0)	91,3 (128,8)	n.s.
AI 41/42 – front-lat (Schicht 12)	367,4 (440,1)	238,1 (218,2)	n.s.

Angaben in der Form: Mittelwert (Standardabweichung); die Schicht-Nummern (7-12) beziehen sich auf die standardisierten CBA-Datensätze (Schicht 1: kleinste Z-Koordinate bezogen auf das System von Talairach & Tournoux – Schicht 21: größte Z-Koordinate); die letzte Spalte zeigt an, ob der metabolische Geschlechterunterschied signifikant ist (n.s. = nicht signifikant; * = $p < 0,05$)

3.4 NEUROPSYCHOLOGIE

Das Ausbildungsniveau der vier Patientengruppen war ähnlich, und es zeigte sich eine interindividuell über die Gruppen breite Streuung der neuropsychologischen Testergebnisse (siehe Tabelle 12). Signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) betrafen vor allem die Männer mit rechtshemisphärischer mTLE, die im Vergleich mit den gleichseitigen Frauen höhere Werte in mehreren Untertests des HAWIE-R erreichten.

Auf Gruppenebene gab es klinisch relevante Unterschiede (d.h. größer als eine Standardabweichung, die für Normalpersonen beim HAWIE-R für die IQ-Scores bei einem Mittelwert von 100 jeweils 15 Punkte beträgt) für die im Mittel besseren Leistungen im Gesamt-IQ für die rechtshemisphärischen Patienten ($107,4 \pm 13,8$) verglichen mit den Patientinnen ($86,2 \pm 13,3$). Bezüglich des verbalen IQ waren die Männer mit rechtshemisphärischer mTLE ($110,5 \pm 11,6$) besser als die anderen Gruppen ($86,5 \pm 15,4$ bis $94,2 \pm 16,5$). Demgegenüber erzielten die linkshemisphärischen mTLE-Patientinnen im Handlungs-IQ ($106,4 \pm 21,1$) eine klinisch relevante bessere Leistung als die gleichseitigen Patienten ($91,1 \pm 17,6$) und die Frauen mit rechtsseitiger mTLE ($86,4 \pm 11,1$).

Die Ergebnisse der postoperativen neuropsychologischen Testung bestätigten die oben geschilderten Ergebnisse und zeigten bezogen auf die IQ-Werte ebenfalls die besten Ergebnisse für die Patientengruppe der rechtsseitigen Männer, die für Gesamt- Handlungs- und den verbalen IQ jeweils Durchschnittswerte erreichten die – wenn auch nicht signifikant – über dem Durchschnitt der Normalbevölkerung lagen. Der Unterschied für den Gesamt-IQ zwischen Männern ($112,0 \pm 16,8$) und Frauen ($91,7 \pm 17,8$) mit rechtshemisphärischer mTLE blieb postoperativ bestehen. Bezüglich des verbalen IQ glichen sich die Testwerte an, und es blieb nur der Unterschied zwischen den Männern mit linksseitiger ($112,9 \pm 16,9$) gegenüber den rechtsseitigen Patienten ($88,0 \pm 17,1$), welche jedoch tendenziell bessere Resultate für Gesamt- und Handlungs-IQ erzielten. Ein klinisch relevanter Unterschied für den Handlungs-IQ bestand postoperativ zwischen Frauen ($91,3 \pm 15,7$) und Männern ($106,9 \pm 20,7$) mit rechtsseitiger mTLE.

Bei der postoperativen Verlaufskontrolle war im Vergleich zu den präoperativ erhobenen Werten für alle Untergruppen eine signifikante ($p < 0,05$) Verbesserung in mindestens einem Untertest nachweisbar, wobei dies vor allem Tests betraf, die eine hohe Sensitivität für Leistungen des Frontalkortex haben. Die einzige signifikante postoperative Verschlechterung betraf den Bildergänzungstest aus dem HAWIE-R in der Gruppe der Frauen mit linkshemisphärischer mTLE. Allein die Untergruppe der Frauen mit linksseitiger mTLE zeigte postoperativ eine Tendenz zur Verschlechterung von verbalem und Handlungs-IQ, während die anderen Gruppen sich eher verbesserten. Postoperativ zeigte sich nur bei den Patientinnen eine signifikante Verbesserung in einem gedächtnisrelevanten Untertest (visuell-räumliches Kurzzeit- bzw. logisches Gedächtnis).

Tabelle 12: Prä- und postoperative neuropsychologische Testergebnisse der vier Patientengruppen

	Linksh. Männer	Linksh. Frauen	Rechtsh. Männer	Rechtsh. Frauen	Diff.
Patienten (n)	11	11	10	10	
Ausbildungsniveau (n):					
< Hauptschule	-	-	-	1	
Hauptschule	6	3	5	6	
Realschule	5	6	2	1	
Gymnasium	-	1	2	2	
Hochschule	-	1	1	-	
Präoperative Testung:					
HAWIE-R Gesamt-IQ	93,4 (14,7)	100,6 (20,1)	107,4 (13,8)	86,0 (13,3)	RM > RF
HAWIE-R Verbaler-IQ	86,5 (15,4)	94,2 (16,5)	110,5 (11,6)	87,1 (15,0)	RM > RF/LM
HAWIE-R Handlungs-IQ	91,1 (17,6)	106,4 (21,1)	99,8 (18,4)	86,4 (11,1)	-
Trail-making test (frontal lobe-time)	2,3 (0,9)	2,8 (1,3)	2,5 (1,0)	2,0 (1,1)	-
2&7 Test	242,8 (63,7)	265,6 (37,0)	265,4 (60,4)	217,7 (30,0)	-
HAWIE-R Zahlenspanne (vorwärts)	5,9 (0,9)	6,3 (0,8)	6,6 (2,2)	6,4 (1,3)	-
Corsi block-tapping span	6,0 (1,1)	5,6 (1,1)	5,9 (1,5)	5,4 (1,1)	-
Controlled oral word association	28,1 (9,0)	24,3 (9,1)	33,0 (13,4)	29,9 (5,7)	-
Kategorie-Benennung (semantischer Fluß)	17,1 (4,7)	17,2 (5,1)	21,0 (4,2)	15,1 (5,3)	-
CVLT, recall consistency (% across trials)	84,0 (6,7)	81,0 (12,2)	82,8 (8,7)	77,9 (10,5)	-
WMS-R logisches Gedächtnis	7,1 (3,7)	7,2 (5,3)	10,7 (4,5)	6,1 (3,1)	-
CVLT, delayed recall 2	8,6 (3,8)	8,6 (3,9)	10,8 (3,1)	11,3 (2,6)	-
RVDLT correct, delay	8,7 (3,1)	8,1 (3,5)	8,5 (3,4)	6,7 (2,8)	-
RVDLT errors, delay	3,1 (2,0)	4,1 (2,5)	2,9 (1,6)	3,9 (2,1)	-
HAWIE-R Information	9,4 (3,7)	9,0 (3,7)	14,9 (4,0)	8,5 (4,0)	RM > alle
HAWIE-R Verständnis	16,8 (6,0)	17,4 (6,3)	20,5 (3,8)	15,1 (6,7)	-
HAWIE-R Ähnlichkeiten finden	20,8 (5,2)	19,6 (6,6)	26,2 (4,2)	18,6 (6,1)	RM > RF
HAWIE-R Zahlensymbole	42,2 (9,5)	51,9 (13,8)	49,4 (13,7)	43,8 (6,8)	-
HAWIE-R Bildergänzung	12,9 (2,3)	13,3 (2,2)	12,8 (3,8)	11,1 (2,5)	-
HAWIE-R Mosaiktest	35,0 (7,1)	33,6 (10,9)	32,8 (11,3)	25,4 (4,9)	-
Postoperative Testung:					
HAWIE-R Gesamt-IQ	99,3 (10,5)	102,0 (19,1)	112,0 (16,8)	91,7 (17,8)	-
HAWIE-R Verbaler-IQ	88,0 (17,1)	91,4 (23,7)	112,9 (16,9)	93,0 (19,2)	RM > LM
HAWIE-R Handlungs-IQ	100,3 (21,1)	102,3 (20,9)	106,9 (20,7)	91,3 (15,7)	-
Trail-making test (frontal lobe-time)	2,1 (0,5)	2,6 (1,2)	2,7 (0,9)	2,7 (1,0)	-
2&7 Test	261,5 (64,0)	286,0 (57,2)	259,0 (71,1)	231,2 (29,1)	-
HAWIE-R Zahlenspanne (vorwärts)	6,2 (0,8)	6,8 (1,3)	6,9 (1,9)	5,8 (0,7)	-
Corsi block-tapping span	6,2 (1,5)	6,5 (1,2)	6,2 (1,2)	5,9 (1,3)	-
Controlled oral word association	26,1 (7,6)	28,8 (13,8)	32,3 (14,0)	28,0 (4,6)	-
Kategorie-Benennung (semantischer Fluß)	18,4 (5,4)	18,8 (5,6)	21,3 (6,0)	17,2 (4,4)	-
CVLT, recall consistency (% across trials)	79,6 (6,8)	74,4 (18,2)	87,0 (8,8)	80,6 (11,8)	-
WMS-R logisches Gedächtnis	6,5 (3,5)	5,7 (2,8)	11,3 (5,2)	8,8 (4,2)	RM > L
CVLT, delayed recall 2	8,4 (3,6)	8,2 (2,2)	12,1 (2,4)	11,7 (3,2)	RM > L
RVDLT correct, delay	10,0 (2,6)	8,9 (3,4)	8,7 (3,3)	7,4 (3,3)	-
RVDLT errors, delay	3,2 (2,4)	4,2 (3,2)	2,9 (2,6)	4,0 (2,7)	-
HAWIE-R Information	10,0 (4,1)	9,1 (3,5)	15,5 (3,8)	9,7 (6,1)	RM > alle
HAWIE-R Verständnis	17,7 (4,9)	17,8 (5,8)	21,0 (4,6)	16,1 (6,6)	-
HAWIE-R Ähnlichkeiten finden	20,7 (4,8)	19,0 (6,9)	25,4 (4,3)	22,4 (4,5)	-
HAWIE-R Zahlensymbole	45,3 (9,6)	57,5 (12,0)	55,1 (17,3)	46,3 (10,3)	-
HAWIE-R Bildergänzung	14,7 (1,3)	12,3 (2,8)	13,2 (2,7)	11,6 (4,9)	-
HAWIE-R Mosaiktest	38,8 (7,6)	37,3 (7,7)	36,3 (8,8)	28,9 (6,6)	LM > RF
Prä-Post-Differenz:					
HAWIE-R Gesamt-IQ	-	-	-	-	-
HAWIE-R Verbaler-IQ	-	-	-	-	-
HAWIE-R Handlungs-IQ	↑	-	-	-	-
Trail-making test (frontal lobe-time)	-	-	-	-	-
2&7 Test	-	-	-	-	-
HAWIE-R Zahlenspanne (vorwärts)	-	-	-	-	-
Corsi block-tapping span	-	↑	-	-	-
Controlled oral word association	-	-	-	-	-
Kategorie-Benennung (semantischer Fluß)	-	-	-	-	-
CVLT, recall consistency (% across trials)	-	-	-	-	-
WMS-R logisches Gedächtnis	-	-	-	↑	-
CVLT, delayed recall 2	-	-	-	-	-
RVDLT correct, delay	-	-	-	-	-
RVDLT errors, delay	-	-	-	-	-
HAWIE-R Information	-	-	-	-	-
HAWIE-R Verständnis	-	-	-	-	-
HAWIE-R Ähnlichkeiten finden	-	-	-	↑	-
HAWIE-R Zahlensymbole	-	↑	↑	-	-
HAWIE-R Bildergänzung	↑	↓	-	-	-
HAWIE-R Mosaiktest	↑	-	-	-	-

Angaben in der Form: Mittelwert (Standardabweichung); die Pfeile ↑/↓ zeigen eine postoperative Verbesserung/Verschlechterung bezüglich der jeweiligen Tests an. Zum Gruppenvergleich der Patienten sind nur

signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) im 2-seitigen t-Test nach Bonferroni-Korrektur für Mehrfachvergleiche aufgeführt; für die IQ-Skalen des HAWIE-R gilt ein Mittelwert von 100 und eine Standardabweichung von 15 Punkten

3.5 ZUSAMMENHANG VON HIRNMETABOLISMUS UND NEUROPSYCHOLOGIE BEI DEN MTLE-PATIENTEN

Die Korrelationsanalysen zwischen metabolischer Asymmetrie und Neuropsychologie zeigten eine Assoziation schlechter Leistung im Trail-Making-Test mit einem rechtshemisphärischem temporalen Hypometabolismus. Gute Leistungen im HAWIE-R Bildergänzungstest korrelierten mit einem eher gut erhaltenem Metabolismus im rechtshemisphärischen medialen Frontalkortex.

Tabelle 13: Korrelation von Asymmetrie des regionalen cerebralen Glukose-Metabolismus (rCMRGlu) - dargestellt anhand der Werte der Asymmetrie-Indices (AI's) - mit neuropsychologischen Testergebnissen

Regionaler Asymmetrie-Index (AI)	Neuropsychologischer Test	KK
AI 11/12 – temp-lat (Schicht 8)	Trail-Making Test	+0.315
AI 19/20 – temp-lat (Schicht 9)	Trail-Making Test	+0.313
	WMS-R Logisches Gedächtnis	+0.296
AI 20/22 – front-mes (Schicht 9)	HAWIE-R Bildergänzung	-0.329

Die Schicht-Nummern (7-12) beziehen sich auf die standartisierten CBA-Datensätze (Schicht 1: kleinste Z-Koordinate bezogen auf das System von Talairach & Tournoux – Schicht 21: größte Z-Koordinate); angegeben sind signifikante ($p < 0,01$) Korrelationen (Kendall's Tau) zwischen den Werten für die metabolische Asymmetrie (AI's) mit den Ergebnissen der prä- und postoperativen neuropsychologischen Testung; KK = Korrelationskoeffizient; unter Berücksichtigung des Vorzeichens des Asymmetrie-Index (wobei ein (-) einen relativen linkshemisphärischen und ein (+) einen relativen rechtshemisphärischen Hypometabolismus anzeigen) sowie der Verteilung der individuellen neuropsychologischen Testergebnisse, zeigt ein negativer Korrelationskoeffizient für die Rangkorrelationen die Lateralisation einer guten Leistung zur rechten bzw. einer schlechten Leistung zur linken Hemisphäre an. Ein positives Vorzeichen zeigt dagegen eine gute linkshemisphärische Leistung oder eine rechtshemisphärische Schwäche an.

Die quadrierten AI's der lateralen frontalen ROI's zeigten in drei aufeinanderfolgenden Schichten eine ausgeprägtere Asymmetrie bei den Frauen (siehe Tabelle 11), was mit der im Gegensatz zu den Männern überwiegend ipsilateral zu Fokus detektierbare Stoffwechsellminderung in Einklang steht. Bei Betrachtung der Assoziation der quadrierten AI's mit den neuropsychologischen Testwerten fand sich ein negativer Korrelationskoeffizient für Gesamt-, Handlungs- und verbalen IQ mit einem symmetrischen lateralen frontalen Metabolismus, d.h. eine frontale Asymmetrie war mit schlechteren IQ-Werten vergesellschaftet. Umgekehrt war der Korrelationskoeffizient zwischen Handlungs- und verbalem IQ und insulärer Asymmetrie positiv, was auf den Zusammenhang eines

asymmetrischen insulären Stoffwechsels mit guten Leistungen in diesen HAWIE-R-Unterscores hindeutet (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Korrelation von Asymmetrie des regionalen cerebralen Glukose-Metabolismus (r_{CMRGlu}) - dargestellt anhand der quadrierten Werte der Asymmetrie-Indices (AI's) - mit neuropsychologischen Testergebnissen

Regionaler Asymmetrie-Index (AI)	Neuropsychologie	
	IQ-Wert	KK
AI 17/18 – insula (Schicht 8)	V-IQ (prä)	+0,247*
AI 23/24 – front-lat (Schicht 9)	G-IQ (prä)	-0,286**
	G-IQ (post)	-0,228*
	V-IQ (prä)	-0,237*
AI 25/26 – insula (Schicht 9)	H-IQ (prä)	+0,403**
	H-IQ (post)	+0,367**
AI 29/30 – front-lat (Schicht 10)	G-IQ (prä)	-0,237*
AI 37/38 – insula (Schicht 11)	H-IQ (prä)	+0,239*

Die Schicht-Nummern (7-12) beziehen sich auf die standartisierten CBA-Datensätze (Schicht 1: kleinste Z-Koordinate bezogen auf das System von Talairach & Tournoux – Schicht 21: größte Z-Koordinate); angegeben sind signifikante (*= $p < 0,05$ und **= $p < 0,01$) Korrelationen (Kendall's Tau) zwischen den quadrierten Werten für die metabolische Asymmetrie (AI's) mit den Ergebnissen der prä- und postoperativen neuropsychologischen Testung; G-IQ = Gesamt-IQ, V-IQ = verbaler IQ, H-IQ = Handlungs-IQ; KK = Korrelationskoeffizient

4 DISKUSSION

Aufgrund des hohen Anteils der TLE an den Epilepsieerkrankungen (Schmidt, 1999), der weitreichenden privaten und beruflichen Folgen für die betroffenen Menschen und der damit verbundenen arbeits- und sozialversicherungsrechtlichen Belange besteht aus medizinischer Sicht ein großes Interesse an Pathogenese, Klinik und Therapieoptionen der TLE.

Aufgrund des progressiven Charakters der TLE-Erkrankung (Jackson, 1998) ist eine suffiziente Therapie zu einem möglichst frühen Zeitpunkt wünschenswert, um die epilepsieassoziierte Morbidität so gering wie möglich zu halten, die soziale Integration der Patienten zu verbessern, das Auftreten reaktiver Depressionen zu vermeiden und die Erwerbsfähigkeit, die eine wichtige Grundlage der selbständigen Lebensführung darstellt, zu verbessern bzw. als solche überhaupt zu erhalten.

Mittlerweile wird das epilepsiechirurgische Vorgehen bei gesicherter mTLE aus den obengenannten Gründen sowie aufgrund der relativ hohen Rate an medikationsrefraktären Verläufen als primär anzustrebendes Verfahren gegenüber einer dauerhaften medikamentösen Therapie favorisiert (Engel, 2001). Nach aktuellen Schätzungen gibt es europaweit jährlich etwa 10.000 bis 24.000 geeignete Patienten für epilepsiechirurgische Operationen, davon betreffen etwa zwei Drittel die Temporallappenepilepsie (Helmstaedter, 2002).

In der vorliegenden Studie konnten geschlechterspezifische Verteilungsmuster des mit FDG-PET gemessenen regionalen cerebralen Hypometabolismus bei Patienten mit medialer Temporallappenepilepsie (mTLE) aufgezeigt werden. Dabei gab es sowohl bei links- wie auch bei rechtshemisphärischer mTLE bei den Männern ausgedehntere hypometabole Regionen als bei den Frauen. Diese betreffen neben dem mesiotemporalen Schwerpunkt auch temporolaterale Kortexareale sowie extratemporale Regionen, und zwar gleichsam in der Pixel-für-Pixel-Analyse als auch unter Verwendung der ROI's/AI's vornehmlich den Präfrontalkortex.

Die Ergebnisse bestätigen frühere Studien über die Ausprägung und Verteilung des Hypometabolismus bei mTLE im medialen und lateralen Temporalkortex, dem präfrontalen Kortex und im Thalamus (Lieb, 1991, Arnold, 1996; Jokeit 1997 & 1999; Savic und Engel 1998). Dabei wird als Ursache der extratemporalen Stoffwechsellinderungen (sog. „remote depressions“) eine funktionelle Beeinträchtigung als Folge subklinischer epileptischer Aktivität und/oder struktureller Veränderungen in der Hippocampusformation angenommen.

Elektroencephalographisch ist der Ausbreitungsweg der Anfallsaktivität aufgrund des sehr guten zeitlichen Auflösungsvermögens des EEG beschrieben worden (Lieb, 1991). Dabei kommt es

typischerweise zunächst zu einer Ausbreitung der Aktivität aus der Zone der Anfallsgenerierung im medialen Temporallappen in den ipsilateralen Frontallappen. Danach folgt die neuronale Erregung den frontalen Kommissurenfasern zum kontralateralen Frontallappen und von dort aus dann zum kontralateralen Temporallappen. Da das Ausmaß der funktionellen und strukturellen Veränderungen im medialen Temporallappen mit der Anfallsfrequenz korreliert (Jackson, 1998; Jokeit, 1999), dürften auch die extratemporalen Veränderungen mit der Anfallsfrequenz zusammenhängen. Dabei wird vermutlich der Metabolismus in extratemporalen Regionen durch fortwährende, klinisch nicht in Erscheinung tretende epileptische Aktivität im funktionell vorgeschalteten medialen Temporallappen gehemmt (Duncan, 1997).

Auch im Tiermodell konnte gezeigt werden, daß ein Hypometabolismus in, dem Fokus funktionell verbundenen, angrenzenden Regionen eine grundlegenden Eigenschaft von epileptischen Foci ist (Bruehl 1998; Hagemann, 1998). Diese Experimente zeigten darüber hinaus, daß der Hypometabolismus aufgrund seines funktionellen Charakters bei struktureller Unversehrtheit der betroffenen Regionen reversibel sein kann (Bruehl, 1995).

Somit repräsentieren die hypometabolen kortikalen Regionen mit verminderter Funktion wahrscheinlich die von Lüders propagierte „functional deficit zone“ bei Epilepsieerkrankungen (Lüders, 1991; Arnold, 1996; Jokeit, 1997; Rosenow und Lüders, 2001). Der funktionelle Charakter und die damit verbundenen potentielle Reversibilität des „remote“ Hypometabolismus bei mTLE konnte durch PET-Studien belegt werden, die eine postoperative Normalisierung des Metabolismus in vormals, vor allem frontal gelegenen, hypometabolen Regionen zeigten (Akimura, 1999; Spanaki, 2000).

Bisher ist wenig über geschlechterspezifische Unterschiede des Hirnstoffwechsels bei mTLE bekannt. Die hier vorgestellte Untersuchungen korrespondieren zu einer kürzlich publizierten Untersuchung über geschlechterspezifischen FDG-PET-Befunden bei mTLE (Savic und Engel, 1998). Bei dieser Arbeit erfolgte allerdings keine quantifizierte Analyse des Metabolismus, sondern lediglich ein Vergleich auf Basis der Aktivitätszählraten. Die Autoren fanden aber bei Männern signifikant häufiger einen zum Fokus ipsilateralen frontalen Hypometabolismus sowie während eines Anfalls eine häufigere Ausbreitung der EEG-Aktivität in eben diesen Frontallappen. Die Autoren interpretierten diesen Unterschied als Ausdruck einer höheren Konnektivität dieser temporalen und frontalen Strukturen bei Männern. Die Daten der hier vorliegenden quantifizierten FDG-PET-Untersuchung stehen in Übereinstimmung mit den geschilderten Ergebnissen. Durch das Aufzeigen von Korrelationen zwischen Hirnmetabolismus und kognitiven Defiziten wird hier aber

erstmals die klinische Relevanz des bei männlichen TLE-Patienten stärker ausgeprägten Hypometabolismus aufgezeigt.

Es ist in PET-Untersuchungen von gesunden Kontrollpersonen vorbeschrieben, daß bei Frauen eine stärkere funktionelle Interaktion zwischen beiden Hemisphären besteht als bei Männern, und im Gegensatz dazu, bei Männern ausgeprägtere Interaktionen zwischen verschiedenen Regionen derselben Hemisphäre stattfinden als bei Frauen (Azari, 1995). Es wird unter anderem argumentiert, daß Östrogen die Erregbarkeit kortikaler Neurone durch die Erhöhung der Dopamin-Rezeptor-Empfindlichkeit moduliert und daher möglicherweise für Unterschiede zwischen den Geschlechtern verantwortlich sein könnte (Kaufmann, 2001). Es konnte gezeigt werden, daß während der periodischen Schwankungen des Östrogenspiegels innerhalb des Menstruationszyklus bei Frauen die Leistung in Testaufgaben mit Anforderung an räumliches Denken in der Phase mit niedrigen Östrogen-Spiegeln besser waren als in den Phasen mit hohem Spiegel. Bei der Testung sprachlicher und feinmotorischer Fähigkeiten trat jeweils der umgekehrte Effekt ein (Kimura, 1996).

Untersuchungen über die Korrelation unterschiedlich hoher Hormonspiegel im Blut mit der Häufigkeit von epileptischen Anfällen zeigten einen antikonvulsiven Effekt von Progesteron und einen eher pro-convulsiven Effekt von Östrogenen. Dies ist zugleich das gängige Erklärungsmodell für das bei Epileptikerinnen als „catamenial epilepsy“ bekannte Auftreten von Anfällen in Clustern während bestimmter Zyklusphasen. Progesteron hat einen positiven allosterischen Effekt auf den GABA-A-Rezeptor, Östrogene bewirken eine Potenzierung exzitatorischer postsynaptischer Potentiale, die über Glutamat-Rezeptoren vermittelt werden (Wooley, 1998). Trotz dieser hormonellen Prädispositionsfaktoren waren die männlichen mTLE-Patienten in dieser Untersuchung schwerer betroffen.

Auch bezüglich struktureller Befunde sind sowohl für gesunde Probanden wie auch für Epilepsie-Patienten geschlechterspezifische Unterschiede bekannt. Schon in der Einleitung wurde der höhere Anteil grauer Substanz im sprachrelevanten Kortex bei Frauen gegenüber Männern erwähnt (Schlaepfer, 1995). Es wäre denkbar, daß Frauen eine größere Reserve bzw. ein ausgeprägteres plastisches Potential in diesen Regionen besitzen, und daher eine gleiche Noxe wie zum Beispiel eine mTLE mit rezidivierenden Anfällen und konsekutiver Freisetzung toxischer Dosen von Glutamat bei Männern zu größeren funktionellen und/oder strukturellen Schädigungen mit nachfolgendem Hypometabolismus führen könnte. Unter Berücksichtigung eines größeren relativen Anteils grauer Substanz im Gyrus temporalis superior bei Frauen erscheint das Vorhandensein eines weiter ausgeprägten lateralen temporalen Hypometabolismus bei den Männern mit mTLE trotz eines in vergleichbarem Maße anzunehmenden Schädigungspotentials (Anfallsfrequenz und Dauer

der Epilepsie-Erkrankung zwischen Männern und Frauen nicht signifikant unterschiedlich) nicht überraschend.

Es liegt eine Studie zur Morphometrie vor, in der unter Anwendung volumetrischer MRT-Diagnostik für Männer mit mTLE eine größere Empfindlichkeit bezüglich einer anfallsassoziierten progressiven Gehirnschädigung beschrieben werden konnte (Briellmann, 2000). Nach einer mittleren Krankheitsdauer von 20 Jahren seit Beginn der mTLE war die relative hemikraniale Volumenminderung bei Männern höher als bei Frauen. Dieses Ergebnis beruhte auf einem Vergleich zu gesunden Männern bzw. Frauen. Dabei fanden sich für die Männer signifikante Unterschiede in der ipsi- und kontralateralen Hemisphäre (12% bzw. 7%), bei den Frauen nur ipsilateral eine Volumenminderung, die lediglich 4% betrug. Diese Ergebnisse sind mit dem in dieser Untersuchung geschilderten bilateralen Hypometabolismus bei Männern im guten Einklang.

Die geschlechterspezifischen Unterschiede in der funktionellen MRT-Bildgebung für im Temporallappen lokalisierte Prozesse (Grön, 2000; Kaufmann, 2001) lassen vermuten, daß sich bei epileptogener Schädigung ein geschlechterspezifisches neuropsychologisches Defizit auch bezogen auf die in den Arbeiten geschilderten Fähigkeiten finden könnten, da sich hier die Effekte der geschlechterspezifischen regionalen Verteilung des Hypometabolismus mit schon primär geschlechtsspezifisch lokalisierter Funktion addieren. Passend zu dieser Überlegung beschreibt eine fMRT-Studie über phonologische und semantische Verarbeitung bei mTLE-Patienten (Billingsley, 2001) neben den erwarteten Unterschieden zwischen den Patienten mit links- bzw. rechtshemisphärischem Fokus auch einen reinen Geschlechtereffekt: bei den Männern fand sich eine größere Ausdehnung der Aktivierung im linken Gyrus temporalis medius während der phonologischen Untersuchungsbedingung, bei den Frauen während des semantischen Tasks eine größere Ausdehnung der Aktivität im rechtshemisphärischen orbito-frontalen Kortex und der linken Hemisphäre. Bezüglich der letzteren Beobachtung erscheint die Annahme plausibel, daß die männlichen Patienten für die funktionelle Aktivierung des orbito-frontalen Kortex als Ausdruck des dort geschlechtsspezifisch ausgeprägten „remote“ Hypometabolismus funktionell eingeschränkt sind.

In einer kürzlich veröffentlichten Studie wurden die Auswirkungen epilepsiechirurgischer Eingriffe auf das kognitive Altern und Gedächtnisstörungen bei 187 TLE-Patienten mit linkshemisphärischem Fokus untersucht und mit der Entwicklung von 264 gesunden und im Mittel gleichaltrigen Kontrollpersonen verglichen (Helmstaedter, 2002). Nach den Ergebnissen der präoperativen Diagnostik wurde bei 80 Patienten eine selektive Amygdalohippocampektomie und

bei 107 Patienten eine anteriore Zwei-Drittel-Resektion des Temporallappens vorgenommen, wobei die Geschlechterverteilung in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich war.

Bezogen auf die Anfallssituation hatten beide Gruppen mit einer Rate von 68 bzw. 61 % völliger Anfallsfreiheit (entsprechend Klasse Ia nach Engel, 1987) ein vergleichbares Ergebnis. Die neuropsychologische Untersuchung der im Mittel um 30 Jahre alten und durchschnittlich seit 20 Jahren erkrankten Patienten präoperativ und nach Ablauf eines Jahres zeigten zum einen bei vergleichbarer Altersabnahme der Gedächtnisleistungen von Kontrollpersonen und Patienten eine präoperative absolute Leistungsminderung im Gedächtnisbereich für die TLE-Patienten und zum anderen eine signifikante Korrelation zwischen kurzer Krankheitsdauer und jungem Alter einerseits sowie postoperativer Gedächtnisleistung andererseits. Für die Untergruppe der Patienten mit Zwei-Drittel-Resektion fand sich eine Beschleunigung des kognitiven Alterungsprozesses bezogen auf die Gedächtnisleistung, so daß ältere Patienten bei einer anterioren Zwei-Drittel-Resektion des Temporallappens ein ungleich größeres Defizit davontragen. Daher sprechen sich die Autoren bezüglich einer operativen Therapie der TLE für eine frühe und nach Möglichkeit anatomisch umschriebene Operation aus.

Diese Studie zeigt die Bedeutung der neuropsychologischen Aspekte der TLE und die Vorteile einer frühen operativen Therapie. Zusammen mit der prinzipiellen Reversibilität des „remote“ Hypometabolismus und der in der vorliegenden FDG-PET-Untersuchung gezeigten Relevanz der frontalen hypometabolen Regionen für neuropsychologische Testleistungen sowie deren Prädominanz bei den männlichen Patienten sprechen diese Ergebnisse für ein zeitiges epilepsiechirurgisches Vorgehen nicht nur aus Gründen der Anfallsprävention, sondern auch zur Vermeidung von sekundären kognitiven Einschränkungen die sich ihrerseits nachteilig auf das private und berufliche Leben der Patienten auswirken!

Zusammengenommen ergeben sich aus der vorliegenden Untersuchung klare Hinweise auf geschlechterspezifische Muster des Hypometabolismus bei mTLE. Vermutlich beruhen sie auf vorbestehenden physiologischen Unterschieden der funktionellen cerebralen Konnektivität, im Detail vorhandenen Geschlechterdifferenzen im strukturellen Aufbau des Gehirns und einer auf Interaktion von Hormonen und Neurotransmittern bestehenden Komponente. Diese Faktoren bilden den Rahmen für sekundäre, epilepsiespezifische Veränderungen, welche die Geschlechter unterschiedlich stark und dabei vornehmlich die männlichen Patienten schwerer und solche mit linksseitiger mTLE besonders schwer zu betreffen scheinen.

5 LITERATURANGABEN

Andreason PJ, Zametkin AJ, Guo AC, Baldwin P, Cohen RM: Gender-related differences in regional cerebral glucose metabolism in normal volunteers; *Psychiatry Res* 1994, 51(2), 175-183

Akimura T, Yeh HA, Mantil JC, Privitera MD, Gartner M, Tomsick TA: Cerebral metabolism of the remote area after epilepsy surgery; *Neurol Med Chir, Tokyo*, 1999, 39, 16-27

Arbeitskreis zur Verbesserung der Eingliederungschancen von Personen mit Epilepsie: Empfehlungen zur Beurteilung beruflicher Möglichkeiten von Personen mit Epilepsie - Überarbeitung 1994; *Rehabilitation* 33, 171-178

Arnold S, Schlaug G, Niemann H, Ebner A, Lüders H, Witte OW, Seitz RJ: Topography of interictal glucose hypometabolism in unilateral mesiotemporal epilepsy; *Neurology* 1996; 46(5): 1422-1430

Azari NP, Rapoport SI, Grady CL, DeCarli C, Haxby JV, Schapiro MB, Horwitz B: Gender differences in correlations of cerebral glucose metabolic rates in young normal adults; *Brain Res* 1992, 574 (1-2), 198-208

Azari NP, Pettigrew PD, Pietrini P, Murphy DG, Horwitz B, Schapiro MB: Sex differences in patterns of hemispheric cerebral metabolism: a multiple regression/discriminant analysis of positron emission tomographic data; *Int J Neurosci* 1995, 81(1-2), 1-20

Benton AL et al.: *Multilingual Aphasia Examination*; AJA Associates, Iowa City, 1989

Billingsley RL, McAndrews MP, Crawley AP, Mikulis DJ: Functional MRI of phonological and semantic processing in temporal lobe epilepsy; *Brain* 2001, 124, 1218-1227

Briellmann RS, Berkovic SF, Jackson GD: Men may be more vulnerable to seizure-associated brain damage; *Neurology* 2000, 55, 1479-1485

Bruehl C, Witte OW: Cellular activity underlying altered brain metabolism during focal epileptic activity; *Ann Neurol* 1995, 38(3), 414-420

Bruehl C, Wagner U, Huston JP, Witte OW: Thalamocortical circuits causing remote hypometabolism during focal interictal epilepsy; *Epilepsy Res* 1998, 32(3), 379-387

Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, Ober BA: California Verbal Learning Test-manual; Psychological Corporation, San Antonio, Texas, 1987

Duncan JS: Imaging and epilepsy; *Brain* 1997, 120, 339-377

Engel J Jr.: Outcome with respect to epileptic seizures; in: Engel J Jr, ed.: *Surgical treatment of the epilepsies*; 1987, Raven Press (New York), 553-571

Engel J Jr.: Surgery for seizures (Review); *N Engl J Med* 1996, 334(10), 647-652

Engel J Jr.: Mesial temporal lobe epilepsy: what have we learned ?; *Neuroscientist* 2001, 7(4), 340-352

Engel J Jr.: Finally, a randomized, controlled trial of epilepsy surgery; *N Engl J Med* 2001, 345(5), 365-367

Esposito G, Van Horn JD, Weinberger DR, BermanKF: Gender differences in cerebral blood flow as a function of cognitive state with PET; *J Nucl Med* 1996, 37(4), 559-564

Gibbs FA, Gibbs EL, Lennox WG: Cerebral dysrhythmias of epilepsy: measures for their control; *Arch Neurol Psychiatr* 1938, 39, 298-314

Glosser G, Zwiil AS, Glosser DS, O'Connor MJ, Sperling MR: Psychiatric aspects of temporal lobe epilepsy before and after anterior temporal lobectomy; *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000, 68(1), 53-58

Greitz T, Bohm C, Holte S, Eriksson L: A computerized brain atlas: construction, anatomical content, and some applications; *J Comput Assist Tomogr* 1991, 15, 26-38

Griffith HR, Perlman SB, Woodard AR, Rutecki PA, Jones JC, Ramitez LF, DeLaPena R, Seidenberg M, Hermann BP: Preoperative FDG-PET temporal lobe hypometabolism and verbal memory after temporal lobectomy; *Neurology* 2000, 54, 1161-1165

Grön G, Wunderlich AP, Spitzer M, Tomczak R, Riepe MW: Brain activation during human navigation: gender-different neural networks as substrate of performance; *Nature Neuroscience* 2000, 3(4), 404-409

Hagemann G, Bruehl C, Lutzenburg M, Witte OW : Brain hypometabolism in a model of chronic focal epilepsy in rat neocortex; *Epilepsia* 1998, 39(4), 339-346

Helmstaedter C, Reuber M, Elger CE: Interaction of cognitive aging and memory deficits related to epilepsy surgery; *Ann Neurol* 2002, 52, 89-94

Hennessy MJ, Langan Y, Elwes RDC, Binnie CD, Polkey CD, Nashef L: A study of mortality after temporal lobe epilepsy surgery; *Neurology* 1999, 53(6), 1276-1283

Hermann BP, Seidenberg M, Schoenfeld J, Davies K: Neuropsychological characteristics of the syndrome of mesial temporal lobe epilepsy; *Arch Neurol* 1997, 54(4), 369-376

Holthausen H: Febrile convulsions, mesial temporal sclerosis and temporal lobe epilepsy; in: Wolf P: *Epileptic Seizures and Syndromes with some of their theoretical implications*; John Libbey and Company Ltd., 1994, chapter 47, 449-467

Jackson GD, McIntosh AM, Briellmann RS, Berkovic SF: Hippocampal sclerosis studied in identical twins; *Neurology* 1998, 51, 78-84

Jackson JH: On a particular variety of epilepsy ("intellectual aura"), one case with symptoms of organic brain disease; *Brain* 1888, 11, 179-207

Janowsky JS, Shimamura AP, Kritchevsky M, Squire LR: Cognitive impairment following frontal lobe damage and its relevance for human amnesia; *Behav Neurosci* 1989, 103, 548-560

Jasper H, Kershman J: Electroencephalographic classification of the epilepsies. Arch Neurol Psychiatr, 1941, 45, 903-943

Jokeit H, Seitz RJ, Markowitsch HJ, Neumann N, Witte OW, Ebner A: Prefrontal asymmetric interictal glucose hypometabolism and cognitive impairment in patients with temporal lobe epilepsy; Brain 1997, 120(Pt 12), 2283-2294

Jokeit H, Ebner A, Arnold S, Schüller M, Antke C, Huang Y, Steinmetz H, Seitz RJ, Witte OW: Bilateral reductions of hippocampal volume, glucose metabolism, and Wada hemispheric memory performance are related to the duration of mesial temporal lobe epilepsy; J Neurol 1999, 246, 926-933

Jokeit H, Ebner A: Long term effects of refractory temporal lobe epilepsy on cognitive abilities: a cross sectional study; J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999, 67(1), 44-50

Kaufmann C, Elbel GK, Gössl C, Pütz B, Auer DP: Frequency dependence and gender effects in visual cortical regions involved in temporal frequency dependent pattern processing; Human Brain Mapping 2001, 14, 28-38

Kimura D: Sex, sexual orientation and sex hormones influence human cognitive function; Current Opinion in Neurobiology (1996), 6: 259-263

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

Koutroumanidis M, Hennessy MJ, Seed PT, Elwes RDC, Jarosz J, Morris RG, Maisey MN, Binnie CD, Polkey CE: Significance of interictal bilateral temporal hypometabolism in temporal lobe epilepsy; Neurology 2000, 54, 1811-1821

Lamusuo S, Jutila L, Ylinen A, Kalviainen R, Mervaala E, Haaparanta M, Jaaskelainen S, Partanen K, Vapalahti M, Rinne J: [18F]FDG-PET reveals temporal hypometabolism in patients with

temporal lobe epilepsy even when quantitative MRI and histopathological analysis show only mild hippocampal damage; Arch Neurol 2001, 58(6), 933-939

Langan Y, Nashef L, Sander JWAS: Sudden unexpected death in epilepsy: a series of witnessed deaths; J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000, 68(2), 211-213

Lehrner J, Kalchmayr R, Serles W, Olbrich A, Patariaia E, Aull S, Bacher J, Leutmezer F, Groppe G, Deecke L, Baumgartner C: Health-related quality of life (HRQOL), activity of daily living (ADL) and depressive mood disorder in temporal lobe epilepsy patients; Seizure 1999, 8(2), 88-92

Lezak MD: Neuropsychological assessment (3rd Edition); Oxford University Press, New York (1995)

Lieb JP, Dasheiff RM, Engel J Jr.: Role of the frontal lobes in the propagation of mesial temporal lobe seizures; Epilepsia 1991, 32 (6), 822-837

Lüders HO, Awad I: Conceptual considerations; in: Lüders HO (editor): Epilepsy surgery, Raven Press, New York, 1991, 51-62

Maher J: Febrile convulsions. Is seizure duration the most important predictor of temporal lobe epilepsy ?; Brain 1995, 118(Pt 6), 1521-1528

Meador KJ: Emergence of temporal lobe surgery for epilepsy; Arch Neurol 2001, 58, 1011-1012

Meynert T: Studien über das pathologisch-anatomische Material der Wiener Irren-Anstalt; Vierteljahresschrift für Psychiatrie in ihren Beziehungen zur Morphologie und Pathologie, Statistik und gerichtliche Medicin 1868 (Vol. 2), 381-402

Milner B: Interhemispheric differences in the localization of psychological processes in man [Review]; Br Med Bull 1971, 27, 272-277

Prevedello DM, Sandmann MC, Ebner A: Prognostic factors in mesial temporal lobe epilepsy surgery; *Arq Neuropsiquiatr* 2000, 58(2A), 207-213

Phelps ME, Huang SC, Hoffman EJ, et al.: Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: validation of method; *Ann Neurol* 1979, 6, 371-388

Reitan RM, Wolfson D: *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery Theory and clinical interpretation* (2nd Edition); Neuropsychology Press, Tucson, Arizona, 1992

Reivich M, Alavi A, Wolf A, et al.: Glucose metabolic rate kinetic model parameter determination in humans: The lumped constants and rate constants for [18F] Fluorodeoxyglucose and [11C] Deoxyglucose; *J Cereb Blood Flow Metab* 1985, 5, 179-192

Rosenow F, Lüders H: Presurgical evaluation of epilepsy; *Brain* 2001, 124, 1683-1700

Ruff RM, Niemann H, Allen CC, Farrow CE, Wylie T: The Ruff 2 and 7 Selective Attention Test: a neuropsychological application; *Percept Mot Skills* 1992, 75, 1311-1319

Salanova V, Markand O, Worth R: Temporal lobe epilepsy surgery: outcome, complications, and late mortality rate in 215 patients; *Epilepsia* 2002, 43(2), 170-174

Savic I, Altshuler L, Baxter L, Engel J Jr.: Pattern of interictal hypometabolism in PET scans with fludeoxyglucose F 18 reflects prior seizure types in patients with mesial temporal lobe seizures; *Arch Neurol* 1997, 54(2), 129-136

Savic I, Engel J Jr.: Sex differences in patients with mesial temporal lobe epilepsy; *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998, 65(6), 910-912

Seitz RJ: Untersuchung der menschlichen Hirnfunktion mit der Positronen-Emissions-Tomographie; *mta* 1992, 7, 373-382

Seitz RJ: Positronen-Emissions-Tomographie in der Neurologie: Grundlagen, Fragestellungen - Indikationen; *Akt Neurol* 1993, 20, 177-183

Seitz RJ, Schlaug G; Kleinschmidt A, et al.: Remote depressions of cerebral metabolism in hemiparetic stroke: topography and relation to motor and somatosensory functions; *Human Brain Mapp* 1994, 1, 81-100

Schiller Y: Discontinuation of antiepileptic drugs after successful epilepsy surgery; *Neurology* 2000, 54(2), 346-349

Schlaepfer TE, Harris GJ, Tien AY, Peng L, Lee S, Pearlson GD: Structural differences in the cerebral cortex of healthy female and male subjects: a magnetic resonance imaging study; *Psychiatry Research - Neuroimaging* 1995, 61, 129-135

Schmidt D: Epilepsien und epileptische Anfälle; in: *Praxis der Neurologie*, hrsg. von Klaus Kunze, Thieme Verlag (Stuttgart), 1999 (2. Auflage), 684-738

Spanaki MV, Kopylev L, DeCarli C, Gaillard WD, Liow K, Fazilat S, Fazilat S, Reeves P, Sato S, Kufta K, Theodore WH: Postoperative changes in cerebral metabolism in temporal lobe epilepsy; *Arch Neurol* 2000, 57, 1447-1452

Specht U: Epilepsien mit fokalen Anfällen; in: Besser R, Gross-Selbeck G: *Epilepsiesyndrome - Therapiestrategien*; Thieme Verlag (Stuttgart), 1996 (2. Auflage), 145-161

Sperling MR, Feldman H, Kimman J, Liporace JD, O'Connor MJ: Seizure control and mortality in epilepsy; *Ann Neurol* 1999, 46(1), 45-50

Spreeen O, Strauss E: *A compendium of neuropsychological tests*; Oxford University Press, New York, 1991

Szelies B, Weber-Luxenburger G, Pawlik G, Kessler J, Holthoff V, Mielke R, Herholz K, Bauer B, Wienhard K, Heiss WD: MRI-guided Flumazenil- and FDG-PET in Temporal Lobe Epilepsy; *Neuroimage* 1996, 3, 109-118

Talairach J, Tournoux P: Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. 3-dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging; Thieme, Stuttgart/New York, 1988

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

Wechsler D: Wechsler Adult Intelligence Scale-revised Manual; Psychological Corporation, New York, 1981

Wechsler D: Wechsler Memory Scale-revised Manual; Psychological Corporation, San Antonio, Texas, 1987

Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M: A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe Epilepsy; *N Engl J Med* 2001, 345(5), 311-318

Winkler PA, Herzog C, Henkel A, Arnold S, Wehrhahn KJ, Yousry TA, Uttner I, Ilmberger J, Tatsch K, Bartenstein P, Noachtar S: Nichtinvasives Protokoll für die epilepsiechirurgische Behandlung fokaler Epilepsien; *Nervenarzt* 1999, 70(12), 1088-1093

Wooley CS, Schwartzkroin PA: Hormonal effects on the brain; *Epilepsia* 1998, 39 (Suppl. 8), S2-S8

Wunderlich G, Knorr U, Stephan KM, Tellmann L, Azari NP, Herzog H, Seitz RJ: Dynamic scanning of 15-O-butanol with positron emission tomography can identify regional cerebral activations; *Hum. Brain Mapp.* 1997, 5, 364-378

6 TABELLARISCHER LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Name, Vorname: Nickel, Janpeter
Anschrift: Bilker Allee 167, 40217 Düsseldorf
Geburtsdatum (Ort): 16. September 1974 (Herdecke)
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig
Eltern: Hartmut Nickel * 27.10.1943 (Jurist)
Barbara Nickel, geb. Schulte * 24.4.1948 (Motopädin, Dipl.-Päd.)
Geschwister: Antje Nickel * 23.6.1977

Schulbildung

1981-1983 Städtischen Gemeinschaftsgrundschule Hüserstraße, Velbert-Langenberg
1983-1985 Wilhelm-Ophüls-Grundschule, Velbert-Langenberg
1985-1994 Städtischen Gymnasium Velbert-Langenberg, Abschluß mit dem Abitur

Sprachkenntnisse:

Englisch gute Kenntnisse
Französisch Grundkenntnisse
Latein Latinum

Berufliche Ausbildung / Studium

04/1995	Aufnahme des Studiums der Humanmedizin an der HHU Düsseldorf
03/1997	Abschluß des vorklinischen Studiums mit dem Physikum
07-08/1997	Famulatur im Institut für klinische Radiologie und Nuklearmedizin, Lukaskrankenhaus Neuss (Prof. Köster)
03/1998	Erstes Staatsexamen
06/1998	Beginn der Doktorarbeit bei Herrn Prof. Dr. R. J. Seitz
08-09/1998	Famulatur in der Klinik Mara 1 (Epileptologie) der von-Bodelschwingh'schen-Anstalten Bethel (Prof. Wolf)
06/1999	Studentische Hilfskraft "Fifth International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, HBM 1999" in Düsseldorf
07-08/1999	Famulatur in der Klinik Gilead V (Neurologie) der von-Bodelschwingh'schen-Anstalten Bethel (Prof. Dommasch)
08-09/1999	Famulatur in der Klinik Gilead I (Unfallchirurgie) der von-Bodelschwingh'schen-Anstalten Bethel (Dr. Niemeyer)
1999-2001	Mitarbeit an einer PET-Studie zur interregionalen cerebralen Interaktion während religiöser Erfahrung (Prof. Dr. R. J. Seitz / Nina P. Azari, PhD)
08-09/2000	Zweites Staatsexamen
10/2000-09/2001	PJ mit Wahlfach Neurologie an der Universitätsklinik Düsseldorf
06/2001	Teilnahme "Seventh International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, HBM 2001" in Brighton/GB (Poster 819 & 1315)
13.11.2001	Abschluß des Medizinstudiums mit dem Dritten Staatsexamen
01/2002-06/2003	Arzt im Praktikum, Neurologische Universitätsklinik Düsseldorf
06/2003	Teilnahme am 2 nd University of Munich Epilepsy Course 2003
seit 07/2003	wissenschaftl. Mitarbeiter, Neurologische Universitätsklinik Düsseldorf

7 ABSTRACT

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Ausprägung und Verteilung des Hypometabolismus bei Patienten mit medialer Temporallappen-Epilepsie (mTLE) auf geschlechterspezifische Unterschiede zu untersuchen und mögliche Korrelationen mit neuropsychologischen Leistungsstörungen zu überprüfen.

Der regionale cerebrale Glukosemetabolismus (rCMRGlu) wurde mit der Fluordesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) im Ruhezustand bei 48 Patienten (je 24 Frauen und Männer) mit medikamentös therapierefraktärer mTLE entweder rechts- oder linkshemisphärischen Ursprungs (24 linksseitige mTLE, 24 rechtsseitige mTLE) gemessen und mit dem Ruhemetabolismus von 12, bezüglich Alters- und Geschlechterverteilung ähnlichen, gesunden Kontrollpersonen verglichen.

Die Patienten-Untergruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich ihres Alters, der Schwere der Epilepsie oder der Medikation. Von 42 Patienten lagen ausführliche neuropsychologische Untersuchungen vor, und bei 41 Patienten fand sich im Operationsresektat neuropathologisch der für die mTLE pathognomonische Befund einer Hippocampussklerose. Die zerebralen Stoffwechselraten wurden Pixel-für-Pixel und mit „regions of interest“ (ROI) ausgewertet.

Der sich bei den mTLE-Patienten über den medialen und lateralen Temporallappen nach extratemporal hin erstreckende Hypometabolismus war bei Männern und bei linksseitiger mTLE stärker ausgeprägt und umfaßte den ipsilateralen insulären und bilateral den Kortex des basalen Frontallappens. Am wenigsten stark waren die rechtsseitigen mTLE-Patientinnen betroffen. Es fanden sich statistisch signifikante Korrelationen zwischen temporaler und frontaler metabolischer Asymmetrie einerseits und neuropsychologischen Leistungen im Bereich der visuellen Handlungsplanung (Trail Making Test) des logischen Gedächtnisses (WMS-R) und der visuellen Aufmerksamkeit / des visuellen Gedächtnisses (HAWIE-Untertest Bildergänzung).

Die Daten zeigen einen bei den männlichen Patienten - und dabei vor allem bei solchen mit linksseitiger mTLE - stärker ausgeprägten temporolateralen und extratemporalen Hypometabolismus, wobei diese Veränderungen neuropsychologische Funktionsbeeinträchtigungen des Temporal- und des Frontallappens anzeigten.