

**Extratemporale Veränderungen der Hirnstruktur nach  
der operativen Behandlung der mesialen  
Temporallappenepilepsie und ihre kognitiven Korrelate**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde  
der  
Philosophischen Fakultät  
der  
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
zu Bonn

vorgelegt von

Sandra Röske  
aus  
Düsseldorf

Bonn 2009

Gedruckt mit der Genehmigung der Philosophischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

**Zusammensetzung der Prüfungskommission:**

Prof. Dr. Martin Reuter  
(Vorsitzender)

Prof. Dr. Georg Rudinger  
(Betreuer und Gutachter)

Prof. Dr. Christoph Helmstaedter  
(Gutachter)

Prof. Dr. Ullrich Wüllner  
(weiteres prüfungsberechtigtes Mitglied)

Tag der mündlichen Prüfung: 27. Oktober 2009

## **Danksagung**

Herrn Prof. Dr. Georg Rudinger danke ich für die Erstbetreuung meiner Doktorarbeit. Herrn Prof. Dr. Christoph Helmstaedter gilt mein herzlicher Dank für die Zweitbetreuung meiner Arbeit. Er hatte allzeit eine offene Tür und ein offenes Ohr für mich. Durch seine stetige Hilfe habe ich viel Unterstützung erfahren, Anregungen erhalten und konnte einiges lernen.

Bei Herrn Prof. Dr. Johannes Schramm bedanke ich mich dafür, dass er mir die Promotion in seiner Arbeitsgruppe ermöglicht hat und für seine Unterstützung während dieser Mitarbeit.

Weiterhin möchte ich mich bei Frau Dr. Martina Minnerop für ihre wertvolle Hilfe bei der strukturellen MRT-Auswertung bedanken. Zudem richte ich meinen Dank an meine Kollegin und Freundin Sabine Kaaden, mit der ich Freude und Leid teilen konnte.

Außerdem danke ich meinem Mann Marcel Röske für seinen ermutigenden Beistand und seine hilfreichen Anregungen.

Ich widme diese Arbeit meinem Vater.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
<b>2. THEORETISCHER HINTERGRUND</b>	<b>3</b>
2.1 EPILEPSIE	3
2.2 TEMPORALLAPPENEPILEPSIE	6
2.3 NEUROPSYCHOLOGIE DER TEMPORALLAPPENEPILEPSIE	9
2.4 EPILEPSIECHIRURGIE – SELEKTIVE AMYGDALOHIPPOKAMPEKTOMIE	16
2.5 FRAGESTELLUNG UND HYPOTHESEN	23
<b>3. METHODIK UND AUSWERTUNG</b>	<b>26</b>
3.1 PATIENTENSTICHPROBE UND STUDIENABLAUF	26
3.2 NEUROPSYCHOLOGISCHE TESTS	27
3.3 STATISTISCHE DATENANALYSE	30
3.4 BILDGEBUNG UND METHODEN DER MRT-DATENERHEBUNG	31
3.5 BILDVERARBEITUNG UND MORPHOMETRISCHE ANALYSE	32
<b>4. ERGEBNISSE</b>	<b>41</b>
4.1 ERGEBNISSE DER STATISTISCHEN ANALYSE DER VERHALTENSDATEN	41
4.2 ERGEBNISSE DER VBM-ANALYSE	45
<b>5. DISKUSSION</b>	<b>58</b>
5.1 KOGNITIVE VERÄNDERUNGEN NACH EINER SAH	58
5.2 EXTRATEMPORALE STRUKTURELLE VERÄNDERUNGEN NACH EINER SAH	60
5.3 EXTRATEMPORALE STRUKTURÄNDERUNGEN IN ZUSAMMENHANG MIT KOGNITIVEN VERÄNDERUNGEN	64
5.4. KRITISCHE BETRACHTUNG DER METHODE	69
<b>6. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>71</b>
<b>7. LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>74</b>

## 1. Einleitung

Rund 30% der Epilepsiepatienten sprechen nicht auf antiepileptische Medikamente zur Anfallskontrolle an (Kwan & Brodie, 2000). Wenn eine nachgewiesene Pharmakoresistenz vorliegt und der Anfallsursprung in Regionen lokalisiert ist, in denen eine Operation ohne schwerwiegende Folgen bleibt, dann stellt ein epilepsiechirurgischer Eingriff eine besonders erfolgreiche Alternative zur pharmakologischen Behandlung dar.

Der Erfolg einer chirurgischen Behandlung der Temporallappenepilepsie konnte in mehreren Studien gezeigt werden. So fanden Wiebe und Kollegen (2001) in einer randomisierten Untersuchung, dass ein Jahr postoperativ 58% der operierten Temporallappenepilepsie-Patienten im Vergleich zu 8% der konservativ behandelten Patienten anfallsfrei waren.

Ein epilepsiechirurgischer Eingriff kann allerdings auch zusätzliche kognitive Defizite mit sich bringen. Als Prädiktoren der kognitiven Folgen einer Operation zeigten sich neben der Anfallskontrolle das kognitive Ausgangsniveau, der Grad der Schädigung des Gewebes, das noch in Gehirnfunktionen eingebunden ist und das Alter (und damit auch die Plastizität bzw. kompensatorische Reservekapazitäten des Gehirns) zum Zeitpunkt der Operation (Helmstaedter, 2004a). In Bezug auf die funktionale Adäquatheit des resezierten Gewebes sollte sich die Operation auf Gewebe beschränken, das funktional nicht mehr eingebunden ist, um postoperative kognitive Verluste gering zu halten. Die Operation sollte also möglichst selektiv, jedoch hinreichend sein um Anfälle vollständig und dauerhaft zu kontrollieren.

In diesem Sinne gingen die epilepsiechirurgischen Zentren im letzten Jahrzehnt dazu über, bei lokalisierten Läsionen und epileptogenen Arealen im Temporallappen den Resektionsumfang immer mehr zu beschränken (Clusmann et al., 2002). Dies trifft auch auf die selektive Amygdalohippokampektomie zu. Bei dieser Operationsmethode werden nur die mesialen Strukturen – Hippokampus, Amygdala und der Gyrus

parahippocampalis – entfernt. Doch wie selektiv ist diese Operationsmethode eigentlich? Zu welchen Kollateralschäden im Bereich der Zugänge zum Resektionsgebiet kann es kommen? Ergeben sich durch die Operation strukturelle Veränderungen außerhalb des Resektionsgebietes? In welchem Zusammenhang stehen strukturelle Veränderungen mit neuropsychologischen Defiziten oder Gewinnen nach der Operation?

Um diese Fragen zu klären, werden in der vorliegenden Arbeit die Daten neurochirurgisch behandelter Epilepsiepatienten mittels voxel-basierter Morphometrie (VBM) ausgewertet. Mit Hilfe dieser Methode können durch wiederholte Anwendung vor und nach der Operation strukturelle Veränderungen des Gehirns ermittelt werden. Somit ist es möglich, zusätzliche Operationsschäden bzw. Veränderungen zu quantifizieren und mit postoperativen kognitiven Folgen in Verbindung zu bringen.

## 2. Theoretischer Hintergrund

### 2.1 Epilepsie

Mit Epilepsie bezeichnet man eine Gruppe funktioneller Störungen des Gehirns, bei denen wiederholte und „spontane“ epileptische Anfällen auftreten. Begleitet werden diese Anfälle von elektrischen Entladungen von Nervenzellen, die exzessiv (überschießend) sind und sich gegenseitig aufschaukeln (Krämer, 2005).

Ein Epilepsiesyndrom ist ein Erkrankungsbild, bei dem ein bestimmtes Muster von Anfällen und andere Merkmale beobachtet werden. Diese Merkmale können sich auf die Form und den Schweregrad der Anfälle, die Lokalisation des Anfallsursprungs, die auslösenden Faktoren, das Alter zu Beginn der Erkrankung oder auf den typischen Verlauf beziehen (Krämer, 2005). Epileptische Syndrome werden in idiopathische, symptomatische und Epilepsiesyndrome mit unsicherer Zuordnung eingeteilt. Idiopathische Epilepsien weisen als Ursache Merkmale einer genetischen Disposition auf. So kann die Familienanamnese bezüglich Epilepsieerkrankungen positiv sein oder ein genetischer Defekt vorliegen. Als „symptomatisch“ werden Epilepsien bezeichnet, deren Ursachen in nachweisbaren und meist epileptogenen Erkrankungen wie z.B. Tumore und Entzündungen liegen. Treten bei Epilepsiesyndromen Merkmale auf, die an eine symptomatische Epilepsie denken lassen, ohne dass jedoch eine spezifische Grunderkrankung nachgewiesen werden kann, werden diese als „kryptogen“ bezeichnet.

So werden Neugeborenenkrämpfe, Fieberkrämpfe und Reflexepilepsien den Epilepsiesyndromen mit unsicherer Zuordnung zugeteilt. Zum idiopathischen Epilepsiesyndrom zählen unter anderem die benignen Epilepsien im Kindesalter, die Absenceepilepsie des Kindes- und Jugendalters und die juvenile myoklonische Epilepsie. Die symptomatischen Epilepsiesyndrome umfassen unter anderem das eher seltene West-Syndrom, das sich durch Beginn im ersten Lebensjahr und epileptische Spasmen

auszeichnet, das Lennox-Gastaut-Syndrom, dessen Merkmale der Beginn im Vorschulalter, das gleichzeitige Auftreten mehrerer Anfallsformen, sehr häufige Anfälle, typische EEG-Veränderungen und fast immer eine geistige Behinderung sind und neben anderen Formen kindlicher Epilepsiesyndrome extratemporale fokale Epilepsien sowie die Temporallappenepilepsie. Wegen der Relevanz dieser Epilepsieform für die vorliegende Arbeit, wird auf die Temporallappenepilepsie (TLE) im späteren Verlauf näher eingegangen.

Während bei den meisten, jedoch nicht bei allen idiopathischen Epilepsien generalisierte Anfälle auftreten, also eine pathologische Aktivität, die unmittelbar das gesamte Gehirn betrifft, sind die symptomatischen und kryptogenen Epilepsien meist durch fokale Anfälle charakterisiert (Commission on Classification and Terminology of the ILAE 1989).

Die allgemeine Inzidenz der Epilepsie liegt generell bei ca. 50 Fallzahlen pro 100.000 Menschen in der Population im Jahr in Industrieländern. Hierbei besteht eine Spanne von 40-70 pro 100.000 im Jahr (Zarelli et al., 1999; MacDonald et al., 2000; Kotsopoulos et al., 2002). Es gibt nur eine geringe Anzahl an Studien, die weniger entwickelte Länder betrachten. Die Anzahl der Fälle pro 100.000 im Jahr schwankt dabei zwischen 100 und 190 (Rwiza et al., 1992, Placencia et al., 1992, Lavados et al., 1992). Dass die Inzidenz in Entwicklungsländern höher ist als die in Industrieländern kann durch einen Mangel an medizinischer Ausstattung erklärt werden, welcher wiederum teilweise zu einer fehlerhaften Klassifizierung einiger Fälle, besonders von akuten symptomatischen Anfällen, führen kann (Sander, 2003).

Zur Prävalenz der Epilepsie gibt Sander (2003) in einem Übersichtsartikel eine Fallzahl von 4 bis 10 pro 1000 Personen in der Population an. Diese Schwankung kann nach dem Autor zum Teil durch methodische Unterschiede bei der Erhebung erklärt werden. Groß angelegte Studien in schwach entwickelten Ländern geben eine Prävalenzrate von 6-10/1000 an. Die Lebenszeit-Prävalenzrate ist wesentlich höher als die Prävalenzrate der aktiven Epilepsie. So wird allgemein angenommen, dass bis zu 5 Prozent einer Population im Laufe des Lebens einen Anfall erleben

werden, der nicht auf Fieber zurückzuführen ist – sowohl in Entwicklungs- als auch in Industrieländern (Sander, 1996; Bell, 2001).

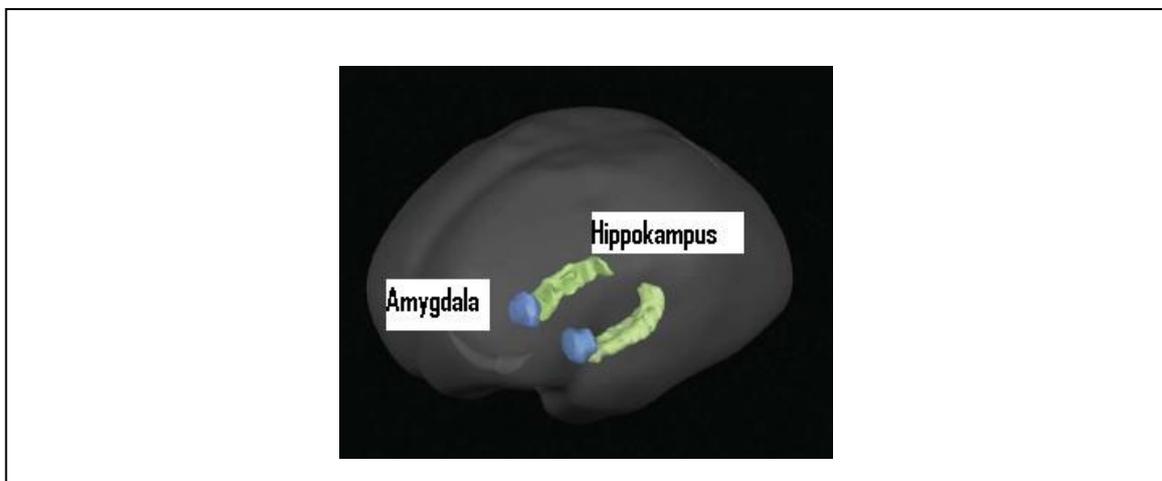
Anhand von Symptomatik und Elektroenzephalogramm (EEG) können epileptische Anfälle in fokale und generalisierte Anfälle gegliedert werden. Als „fokal“ werden Anfälle angesehen, bei denen die pathologische hypersynchrone Aktivität in einem bestimmten Hirnareal beginnt. Bei solchen Anfällen kann es sekundär zu einer Ausbreitung über das gesamte Gehirn kommen. In diesem Fall werden sie „sekundär generalisierte Anfälle“ genannt. Fokale Anfälle können zudem in einfach-fokale und komplex-fokale Anfälle unterteilt werden. Einfach-fokale Anfälle weisen keine Verhaltenszeichen einer Bewusstseinsstörung auf, bei komplex-fokalen Anfällen hingegen ist dies der Fall. Eine Bewusstseinsstörung bewirkt, dass dem Betroffenen eine angemessene Reaktion auf Ansprache oder andere äußere Reize vorübergehend nicht mehr möglich ist. Zudem kann es zu einer vollständigen oder unvollständigen Störung des Verstehens und Erinnerns kommen. Einfach fokale Anfälle ohne Bewusstseinsstörung können in motorischer, sensorischer, psychischer und autonomer Form auftreten.

Generalisierte Anfälle zeichnen sich durch eine unmittelbar das gesamte Gehirn betreffende pathologische Aktivität aus. Bei generalisierten Anfällen werden zwischen den Untergruppen Absenzen, myoklonische, klonische, tonische, tonisch-klonische und atonische Anfälle unterschieden. Epilepsien mit primär generalisierten Anfällen kommen mit 12% seltener vor als Epilepsien mit fokalen und/oder sekundär generalisierten Anfällen (70%) (Bauer, 2002).

Bei Kindern sind neu auftretende Anfälle bis zum 5. Lebensjahr meist generalisiert, danach zu mehr als 50% fokal (Hauser, 1994). Bei Erwachsenen sind nach Forsgren (1995) bei neuauftretenden unprovokierten Anfällen 2/3 der Anfälle fokal, wobei 80% von diesen sekundär generalisierten.

## 2.2 Temporallappenepilepsie

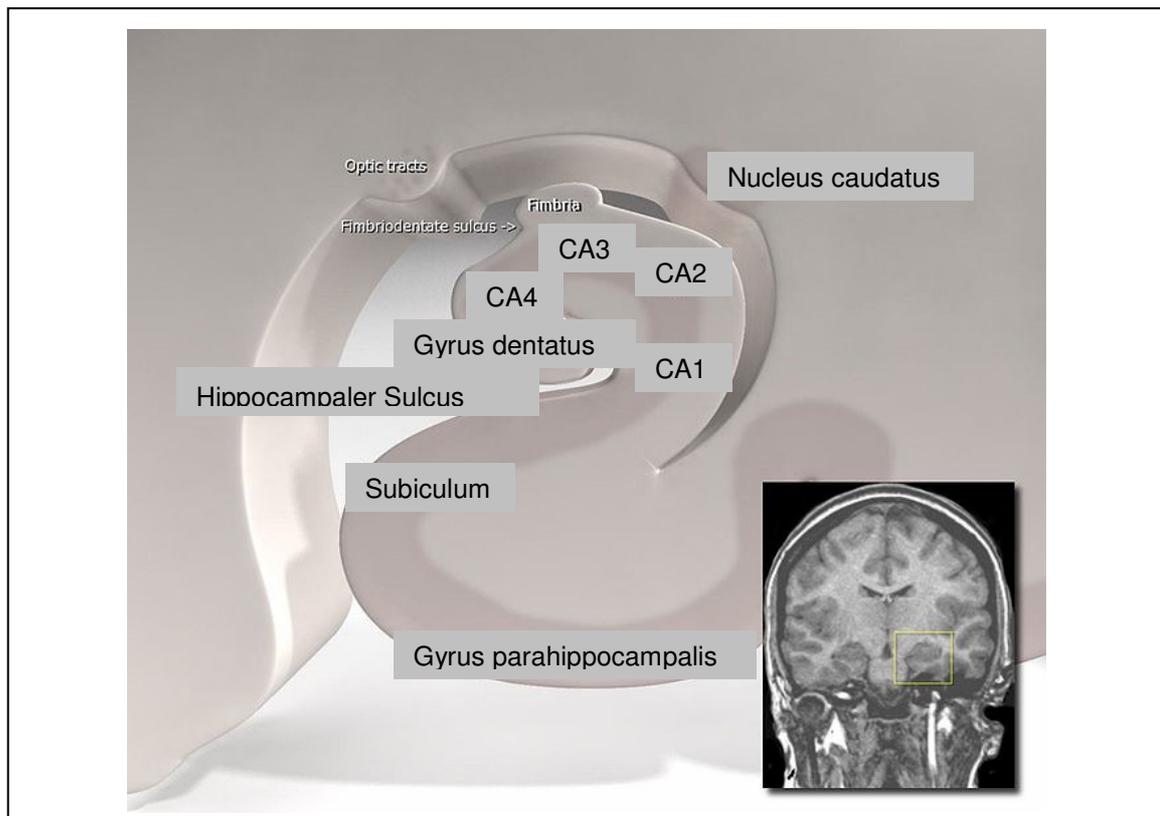
Die Temporallappenepilepsie hat ihren Ursprung im Temporallappen. Sie geht fast ausschließlich mit fokalen Anfällen mit Bewusstseinsstörung einher. Zudem kann es aber auch zu fokalen Anfällen ohne Bewusstseinsstörung und sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen kommen. Die meisten Anfälle gehen von den mesialen Strukturen innerhalb des Temporallappens aus, wobei hier die Amygdala und der Hippokampus (Abbildung 1) in erster Linie betroffen sind.



**Abbildung 1:** Darstellung von Amygdala (blau) und Hippokampus (grün) (aus Phelps, 2004)

Der Hippokampus ist Hauptbestandteil des Archipalliums, welches wiederum zum limbischen System gehört und somit an Lernvorgängen und Gedächtnisbildung beteiligt ist. Einige um den Hippokampus herum liegende Strukturen – zu nennen sind hier die Regio entorhinalis und Teile des Gyrus cinguli – werden ebenfalls zum Archipallium gerechnet. Ein besonderes Merkmal des Archikortex ist eine besondere Rindenstruktur. Diese besteht nicht wie der Neokortex aus sechs Schichten, sondern sie ist dreischichtig. Der Hippokampus bildet im Querschnitt die Strukturen des Ammonshorn (Cornu ammonis), welches durch die eingerollte Archikortexstruktur zustande kommt. Vier Felder werden dabei unterschieden (Abbildung 2). Im Feld CA1 sind viele kleine Pyramidenzellen enthalten. Besonders große Pyramidenzellen zeichnen das Feld CA2 aus. Im Feld CA3 sind diese großen Pyramidenzellen etwas

lockerer angeordnet. Stark aufgelockert ist die histologische Struktur im Feld CA4, wo das Ammonshorn endet.

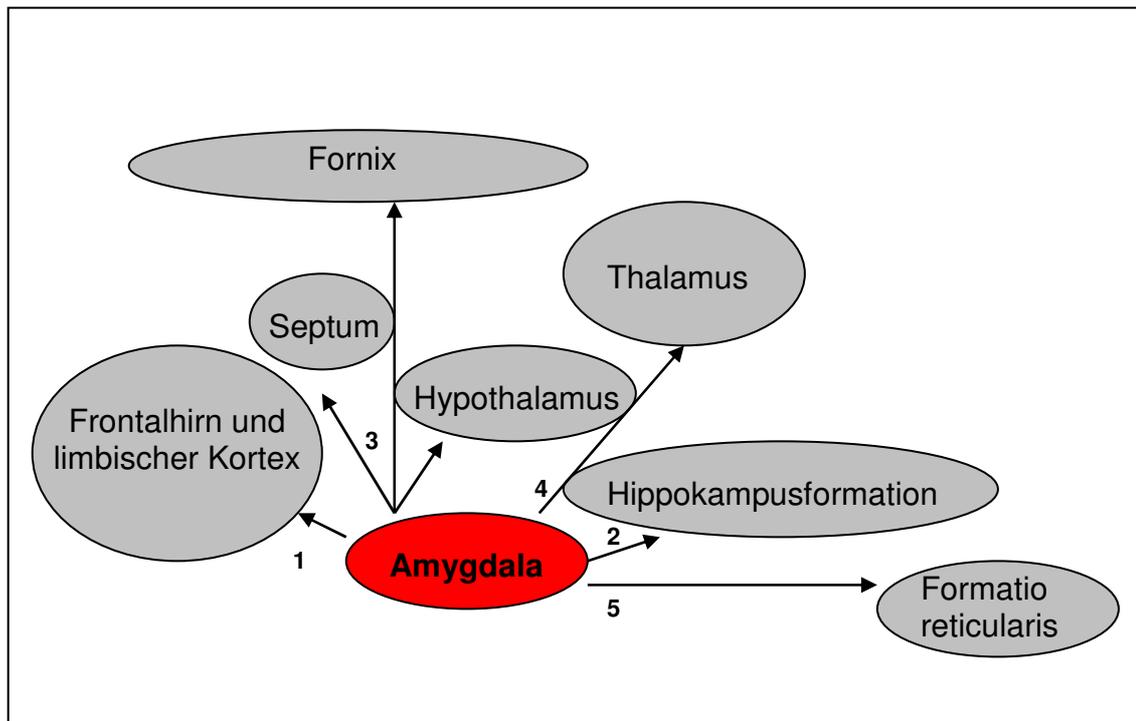


**Abbildung 2:** Aufbau des Hippokampus (aus Wikipedia, The Free Encyclopedia, modifiziert)

Zum größten Teil liegt der Hippokampus im Schläfenlappen an der Medialwand des Seitenventrikelunterhorns. Nach hinten oben reicht er in einem Bogen bis zum kaudalen Ende des Balkens (Corpus callosum). Unterhalb des Balkens geht er von dort aus in die Faserstruktur des Fornix über. Der Fornix wiederum zieht bogenförmig über dem dritten Ventrikel nach vorne weiter und findet sein Ende in den Mamillarkörpern (Corpora mamillaria).

Die Amygdala, welche auch als Mandelkern bezeichnet wird, ist ein Komplex grauer Substanz, der aus mehreren Einzelkernen besteht. Sie liegt im Temporallappen rostral vom Ende des Nucleus caudatus. Aufgrund der engen Faserbeziehung der Amygdala zu Zentren des limbischen Systems wird sie diesem funktionell zugerechnet. So ist sie einerseits über die Area entorhinalis mit der Hippokampusformation, andererseits über die Stria terminalis mit den medialen und vorderen Hypothalamuskernen sowie über das mediale Vorderhirnbündel mit der Retikularisformation von Mittel- und Rautenhirn und

über das Striatum mit dem Frontalhirn verbunden. Diese Verbindungen sind in Abbildung 3 dargestellt.



**Abbildung 3:** Hauptverbindungen des Mandelkernkomplexes mit den übrigen Hirnabschnitten

- (1) Efferente Bahnen zum Frontalhirn und limbischen Kortex
- (2) Projektionen zur Hippokampusformation (Area entorhinalis, Subiculum, usw.)
- (3) Efferenzen über die Stria terminalis zu den Hypothalamuskernen, aber auch zum Fornix und den Septumkernen
- (4) Verbindungen mit dem Thalamus
- (5) Verbindungen mit der Formatio reticularis von Mittel- und Rautenhirn

Als Ursache epileptischer Anfälle spielt die Ammonshornsklerose eine wichtige Rolle, bei der es zu Sklerosen (Gewebeverhärtungen) des Hippokampus kommt und die von einer Atrophie (Gewebeuntergang) besonders im Feld CA1 begleitet werden kann. Anfälle, die von neokortikalen Temporallappenabschnitten ausgehen, sind im Vergleich zu den mesialen Temporallappenepilepsien seltener. Andere Ursachen dieser überwiegend symptomatischen Epilepsie können gutartige Tumore, Entzündungen des Gehirns, Gefäßprozesse oder –fehlbildungen, Gehirnoperationen oder erlittene Schädel-Hirn-Traumata sein (Krämer, 2005).

Patienten, die unter einer mesialen Temporallappenepilepsie mit fokalen Anfällen mit Bewusstseinsstörung leiden, hatten häufig Fieberkrämpfe in der Kindheit. Die Symptomatik der fokalen Anfälle ist typischerweise mit einer

epigastrischen Aura und oralen Automatismen verbunden. Ein weiterer Hinweis auf eine mesiale Temporallappenepilepsie ist eine im Magnetresonanztomographen (MRT) nachgewiesene Hippokampussklerose sowie ein umschriebener temporaler Fokus im EEG. Zudem weisen die epileptischen Anfälle eine Pharmakoresistenz auf. Die betroffenen Patienten leiden an mnestischen Störungen, da lokale gedächtnisbildende Abläufe beeinflusst werden (Bauer, 2002). Mindestens ein Drittel aller Epilepsien erweisen sich als Temporallappenepilepsie. Bei Erwachsenen sind sie die häufigste Form der Epilepsie (Krämer, 2005).

### **2.3 Neuropsychologie der Temporallappenepilepsie**

Je nachdem, wie lange die aufgenommenen Informationen gespeichert werden, unterscheidet man beim Gedächtnis zwischen dem sensorischen Gedächtnis, dem Arbeitsgedächtnis und dem Langzeitgedächtnis. So werden Informationen, die das Gehirn über Sinnesorgane erreichen, im sensorischen Gedächtnis für Millisekunden bis Sekunden gehalten. Hierbei sind Bewusstseins- und Aufmerksamkeitsprozesse nicht relevant – bei der Übertragung der Informationen ins Arbeitsgedächtnis hingegen schon. Dort findet die bewusste Informationsverarbeitung statt. Die Ergebnisse dieser Weiterverarbeitung werden ins Langzeitgedächtnis überführt und dort längerfristig gespeichert.

Im Arbeitsgedächtnis wird eine geringe Anzahl von Informationen über Minuten gespeichert. Die begrenzte Kapazität des Arbeitsgedächtnisses beträgt 7 +/- 2 Informationseinheiten, die man auch als „Chunks“ bezeichnet (Miller, 1956). Im Gegensatz dazu besitzt das Langzeitgedächtnis eine zahllose Kapazität von Informationseinheiten.

Einer von vier Prozessen, die im Langzeitgedächtnis stattfinden, ist das Lernen bzw. die Enkodierung, wobei Informationen neu eingespeichert werden. Bei dem Prozess der Konsolidierung bzw. des Behaltens werden durch regelmäßigen Abruf wichtige Informationen bewahrt. Der Prozess des Erinnerns bzw. Abrufens beinhaltet die Reproduktion von Gedächtnisinhalten, während

beim Prozess des Vergessens Gedächtnisspuren zerfallen oder konkurrierende Informationen interferieren.

Abhängig von der Art der Gedächtnisinhalte wird beim Langzeitgedächtnis eine Unterscheidung zwischen dem deklarativen und dem nicht-deklarativen bzw. prozeduralen Gedächtnis getroffen (Markowitsch, 1992). Das deklarative Gedächtnis, das auch als explizites Gedächtnis bezeichnet wird, gliedert sich in das semantische und das episodische Gedächtnis. Das semantische Gedächtnis besteht aus allgemeinen Fakten, die vom persönlichen Lebenslauf unabhängig sind, während das episodische Gedächtnis Begebenheiten und Ereignisse aus dem eigenen Lebenskontext einer Person speichert.

Das prozedurale Gedächtnis besteht aus einfachen, mechanisch erlernten motorischen Ablaufmustern (skills) und ist zuständig für Bewegungsabläufe, wie z. B. Fahrradfahren, Gehen, Schwimmen und andere motorische Programme. Die Inhalte dieser Programme werden stetig geübt und laufen meist auf unbewußter Ebene ab.

Dem System des prozeduralen Gedächtnisses wird auch das „Priming“ zugeteilt. Unter „Priming“ versteht man Prägung oder Bahnung, was eine höhere Wiedererkennenswahrscheinlichkeit für Reize meint, denen man bereits zuvor unbewusst ausgesetzt war. Auch Konditionierungsformen lassen sich dem nicht-deklarativen Gedächtnis zuordnen.

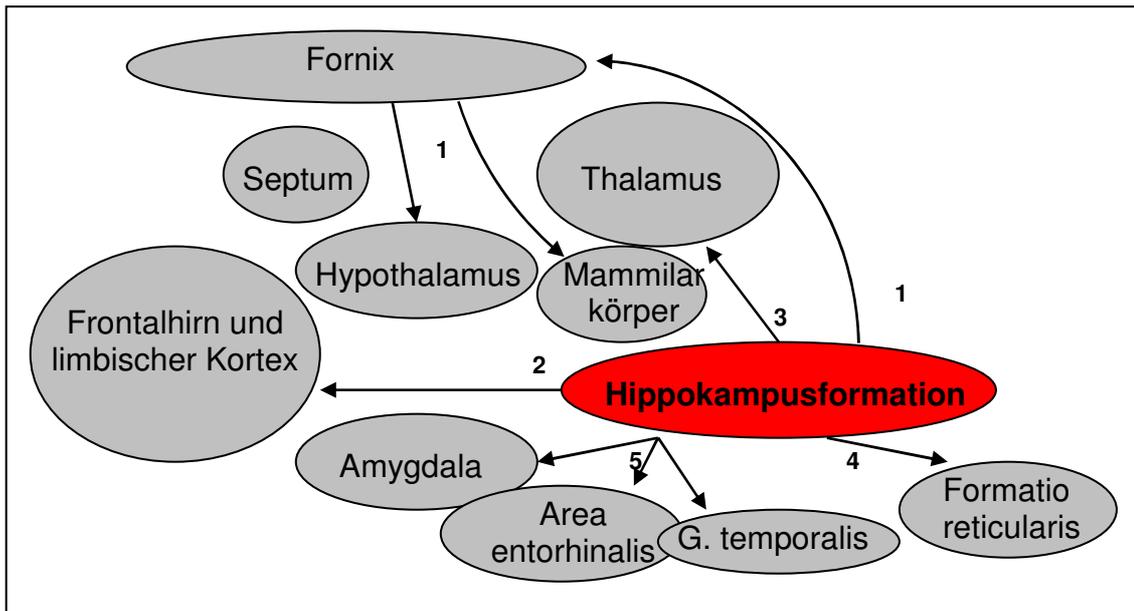
Das prozedurale Gedächtnis greift auf die sehr alten Gehirnbereiche der Basalganglien und auf das Kleinhirn zurück. Die Inhalte des deklarativen Gedächtnisses sind im gesamten Neokortex gespeichert. Das episodische Gedächtnis ist hierbei insbesondere im rechten Frontal- und Temporalkortex, das semantische Gedächtnis im Temporallappen lokalisiert.

Neben diesen Strukturen, die den Speicherort des deklarativen Gedächtnisses darstellen, sind zudem Regionen, die dem limbischen System zuzuordnen sind, von größter Bedeutung. Hierzu zählen vor allem der

Hippokampus und benachbarte Formationen des mesialen Temporallappensystems. Denn hier findet das Lernen, also das Überführen neuer Informationen in das deklarative Gedächtnis, statt.

Der Hippokampus ist wechselseitig mit dem entorhinalen Kortex im angrenzenden Gyrus parahippocampalis verbunden. Dieser wiederum erhält Afferenzen aus dem gesamten Neokortex, den Assoziationskortex, dem präfrontalen Kortex, dem Temporalkortex sowie aus dem Gyrus cinguli. Der Hippokampus erhält so von allen Sinnesmodalitäten modulierte Informationen.

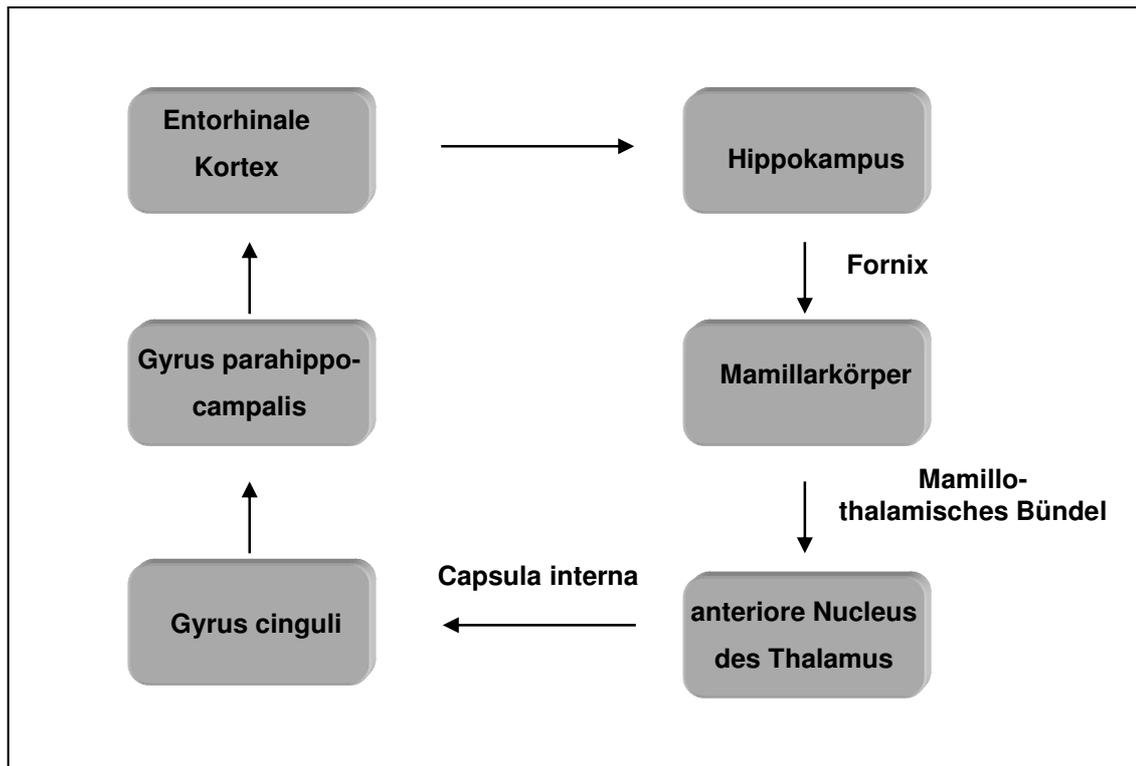
Efferente Bahnen ziehen vom Subiculum zur Area entorhinalis, zum Mandelkernkomplex und zum Temporallappen (siehe Abbildung 4). Das Subiculum verbindet den Hippocampus mit dem Gyrus parahippocampalis und stellt nach heutiger Ansicht die letzte Instanz der Informationsverarbeitung des Hippokampus dar. Sind die dargestellten Bahnen läsionell oder unterbrochen, kann in der Folge das Kurzzeitgedächtnis schwerwiegend gestört sein, während dies bei Läsionen des Fornix nicht der Fall ist (Rohen, 2001). Hier wird also deutlich, dass die Verbindungen der Hippokampusformation mit dem angrenzenden Temporallappen und der Amygdala auch der kurzzeitigen Speicherung von Sinnesreizen dient.



**Abbildung 4:** Hauptverbindungen der Hippokampusformation mit dem Zwischen und Mittelhirn

- 1) Efferente Fornixbahnen zum Corpus mamillare und zum Hypothalamus kommen nicht aus dem Ammonshorn, sondern aus dem Subiculum
- 2) Verbindungen zum Frontalhirn
- 3) Tractus mamillothalamicus zum Nucleus ant. thalami
- 4) Tractus mamillo-tegmentalis zur Formatio reticularis des Hirnstammes
- 5) Projektionen vom Subiculum der Hippokampusformation zum Corpus amygdaloideum, zur Area entorhinalis und zum Gyrus temporalis

Eine weitere wichtige Rolle spielt der Papez-Neuronenkreis, welcher vom Hippokampus über den Fornix zu den Corpora mamillaria, von dort über das mamillo-thalamische Bündel zum anterioren Nucleus des Thalamus, über die Capsula interna zum Gyrus cinguli, von dort über das Cingulum zum Gyrus parahippocampalis zieht, der wiederum über den entorhinalen Kortex zum Hippokampus projiziert (Abbildung 5). Dieser Neuronenkreis spielt eine entscheidende Rolle, wenn es darum geht, Inhalte vom Kurzzeit- ins Langzeitgedächtnis zu überführen (Trepel, 1995).



**Abbildung 5:** Papez-Neuronenkreis

Die mesialen Strukturen (Hippokampus, Amygdala und der Gyrus parahippocampalis) und die mit ihnen assoziierten kortikalen Areale sind also Mediatoren gedächtnisbildender Prozesse. Läsionen, unerwünschte Behandlungseffekte und epileptische Aktivität im Bereich dieser Strukturen führen bei der mesialen Temporallappenepilepsie (mTLE) zu Gedächtnisdefiziten. Hierbei sind nach Helmstaedter (2008a) die mesialen Strukturen unspezifisch in die Festigung von Gedächtnisinhalten involviert, während die neokortikalen Strukturen an der materialspezifischen Inhaltsverarbeitung beteiligt sind.

Bei der mTLE mit Hippokampussklerose ist typischerweise das deklarative Gedächtnis betroffen. Das heißt, dass das intendierte Lernen und Abrufen beeinträchtigt ist. Das episodische Gedächtnis, also der Erwerb von zeit- und kontextabhängiger Information, ist bei der TLE nur teilweise gestört.

Die Gedächtnisverluste bei der TLE sind materialspezifisch. So ist bei einer linksseitigen TLE das verbale Gedächtnis beeinträchtigt, während eine

TLE der rechten Seite zu visuellen Gedächtnisstörungen führt. In Abhängigkeit von dem Vorhandensein einer Hippokampussklerose kommt es bei der rechten TLE zu quantitativ (nicht qualitativ) unterschiedlichen Leistungen im Figuralgedächtnis. Durch diese funktionale Hemisphärenspezialisierung kann eine Aussage über die Lateralisierung des epileptischen Herdes gemacht werden. Diese stabile Beziehung ist allerdings für linksseitige Epilepsien deutlicher als für Epilepsien der rechten Seite. In Abhängigkeit von der Lateralisierung des Epilepsieherdes sind sprachliche bzw. visuell-räumliche Funktionen gestört, was in einer Intelligenzminderung münden kann. So bestehen neben Gedächtnisdefiziten auch allgemeine kognitive Beeinträchtigungen (Hermann et al., 1997). Neben Schädigungen des Temporallappens kommt es bei der TLE häufig auch zu Dysfunktionen des Frontallappens, besonders, wenn die Erkrankung mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen einher geht. Bei erfolgreicher Kontrolle der Anfälle sind die Störungen der extratemporalen Funktionen sowie die der Frontallappen-Funktionen reversibel.

Ein wichtiger Aspekt bei den kognitiven Folgen der TLE ist das Alter bei Beginn der Epilepsie und damit die Dauer der Erkrankung. Beginnt die Epilepsie früh im Leben des Patienten, so ist sie meist die Folge entwicklungsbedingter Fehlbildungen. Bei späterem Beginn sind vorwiegend Tumore, Traumata, etc. die Ursache der Epilepsie. Ein früher Beginn der Epilepsie führt zu früheren zerebralen Schädigungen als eine später einsetzende epileptische Erkrankung. Die Konsequenzen für die kognitive Entwicklung sind dadurch negativer als sie durch eine spätere Schädigungen des Gehirns wären. So konnte in einer Studie mit 1141 Patienten, die unter einer pharmakoresistenten Epilepsie leiden, gezeigt werden, dass ein früher Beginn der Erkrankung verminderte Leistungen im Gedächtnis und in Intelligenzfunktionen bedingt (Strauss et al., 1995). Dodrill fand 2004 in einer Metaanalyse einen klaren, aber nur leichten Zusammenhang zwischen epileptischen Anfällen und mentalem Abbau. In einem Tiermodell konnten Kotloski und Kollegen (2002) einen deutlichen Zusammenhang zwischen der Anzahl induzierter Anfälle, hippokampalen Schäden und Gedächtnisverlusten nachweisen. Außerdem konnte gezeigt werden, dass früh erworbene

neokortikale Läsionen den Wissenserwerb sowie die Entwicklung semantischer Netzwerke behindern (Helmstaedter, 2002; Lutz et al., 2004).

Trifft die TLE das reifende Hirn, können durch epileptische Dysfunktionen und durch negative Nebenwirkungen der Epilepsiebehandlung reversible Entwicklungsverzögerungen entstehen. Die Folge kann eine globale intellektuelle Retardierung sein. Mentale Prozesse des Alterns können durch Schäden, die im Laufe der Epilepsie erworben wurden, beschleunigt werden. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn nur begrenzte Reservekapazitäten vorhanden sind.

Eine früh einsetzende TLE übt also – trotz größerer funktionaler Plastizität des Gehirns während der Kindheit – einen störenden Einfluss auf die mentale Entwicklung aus. In der Konsequenz kommt es zu einer eher allgemeinen kognitiven Beeinträchtigung im Vergleich zu einer partiellen Beeinträchtigung bei später einsetzenden Epilepsien.

Temporallappenepilepsien zeigen sich als schwer behandelbar. Ungefähr die Hälfte der betroffenen Patienten ist gegen die antiepileptische Medikation resistent. So ist bei ca. 50% Patienten, bei denen die Diagnose „Epilepsie“ neu gestellt wird, die Behandlung mit antiepileptischen Medikamenten erfolgreich. Als pharmakoresistent erweisen sich langfristig 40% der Patienten. Prädiktoren für weitere Anfälle sind hierbei schlechtes Ansprechen auf das erste Antiepileptikum, spezifische Syndrome, eine symptomatische Ursache, psychiatrische Komorbidität, eine familiäre Belastung und häufige Anfälle (Helmstaedter, 2008a).

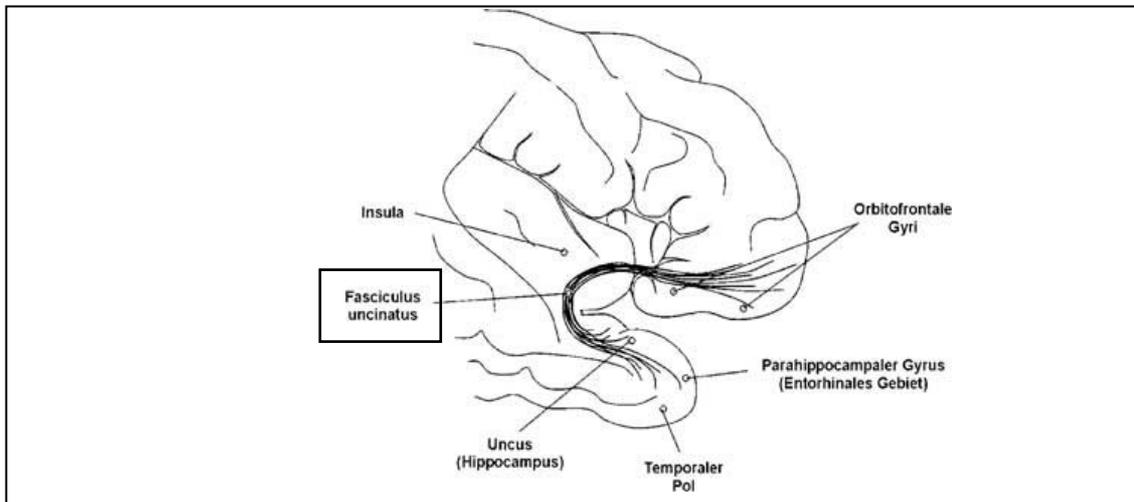
Patienten, bei denen eine pharmakoresistente Temporallappenepilepsie vorliegt, kann durch eine chirurgische Behandlung zur Anfallsfreiheit verholfen werden. Hierfür muss der Anfallsursprung in Regionen lokalisiert sein, in denen eine Operation ohne essentielle Folgen durchgeführt werden kann. Zudem sollte es sich nach Krämer (2005) um Patienten handeln, die unter fokale und sekundär generalisierte Anfälle leiden und deren Anfälle stereotyp verlaufen.

Nach einem epilepsiechirurgischen Eingriff kann nach Zentner und Kollegen (1995) bei 62% der TLE-Patienten Anfallsfreiheit erreicht werden. Handelt es sich bei einem solchen Eingriff um eine selektive Amygdalohippokampektomie (SAH), wurde bei 67% eine erfolgreiche Anfallskontrolle erreicht (Engel, 1993). Da diese Resektionsstrategie der Epilepsiechirurgie der vorliegenden Arbeit zugrunde liegt, wird sie im Folgenden näher beschrieben.

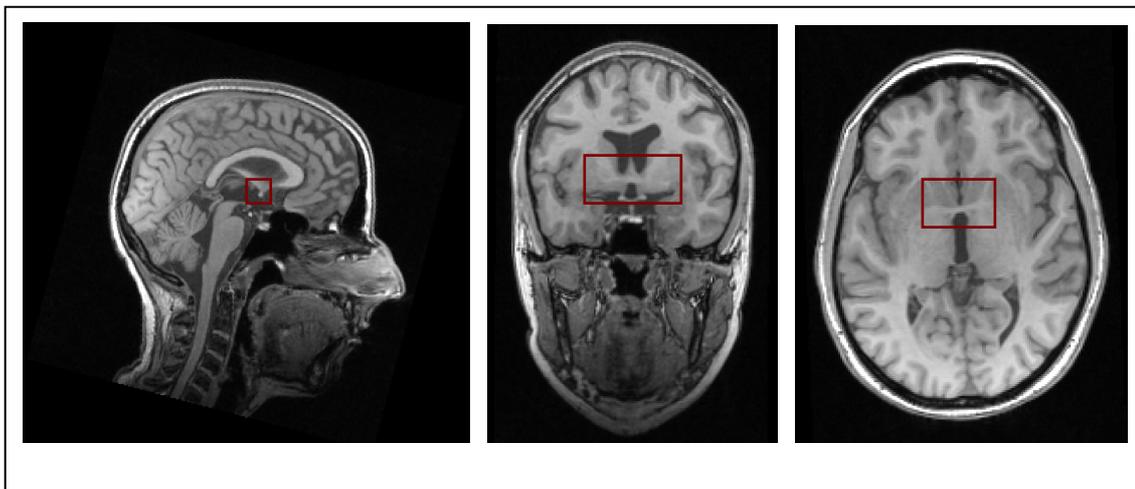
## **2.4 Epilepsiechirurgie – Selektive Amygdalohippokampektomie**

Wie schon erwähnt, nehmen bei der mTLE die epileptischen Anfälle ihren Ursprung in der Amygdala, dem Hippokampus und in gewissem Ausmaß im Gyrus parahippocampalis. Eine neurochirurgische Resektion, die sich auf diese Strukturen beschränkt, kann zu Anfallsfreiheit führen. Diese gewebesparende epilepsiechirurgische Strategie wird selektive Amygdalohippokampektomie (SAH) genannt. Die Operationsmethode geht auf Paolo Niemeyer zurück, der 1958 erstmals von der selektive Entfernung des Hippokampus und der Amygdala über einen transkortikalen Zugang berichtete. Obwohl die Ergebnisse dieser Resektionsstrategie Erfolg versprechend waren, geriet sie aufgrund anderer Entwicklungen in diesem Bereich in Vergessenheit. Erst im Jahr 1975 wurde die Methode von dem Neurochirurgen Yasargil und dem Epileptologen Bemouli in Zürich wieder aufgegriffen und zur SAH über einen transsylvischen Zugang weiterentwickelt. Auf diese beiden Zugangswege – den transkortikalen sowie den transsylvischen – wird weiter unten näher eingegangen. Die Arbeit von Yasargil und Bemouli wurden später von H. G. Wieser im Jahr 1982 weitergeführt. Bei der transsylvischen SAH findet als erstes die Entfernung der Amygdala statt. Danach wird der vordere Teil des Hippokampus und teilweise der Gyrus hippocampalis resiziert. Zusätzlich werden die wichtigsten afferenten Bahnen (das entorhinale Areal) sowie die Bahnen der Anfallsausbreitung – hierzu zählen der fasciculus uncinatus und die anteriore Kommissur – unterbrochen. Der fasciculus uncinatus stellt die Verbindung der Gyri des Frontallappens mit dem anterioren Ende des Temporallappens dar. Abbildung 6 zeigt dieses Nervenfaserbündel. Die beschriebenen Nervenfasern stehen in enger Verbindung mit dem Abruf von

Gedächtnisinhalten aus dem episodischen Langzeitgedächtnis. Die Kommissurenfasern verbinden Teile der Temporallappen beider Hemisphären miteinander. Die anteriore Kommissur ist in Abbildung 7 zu sehen.



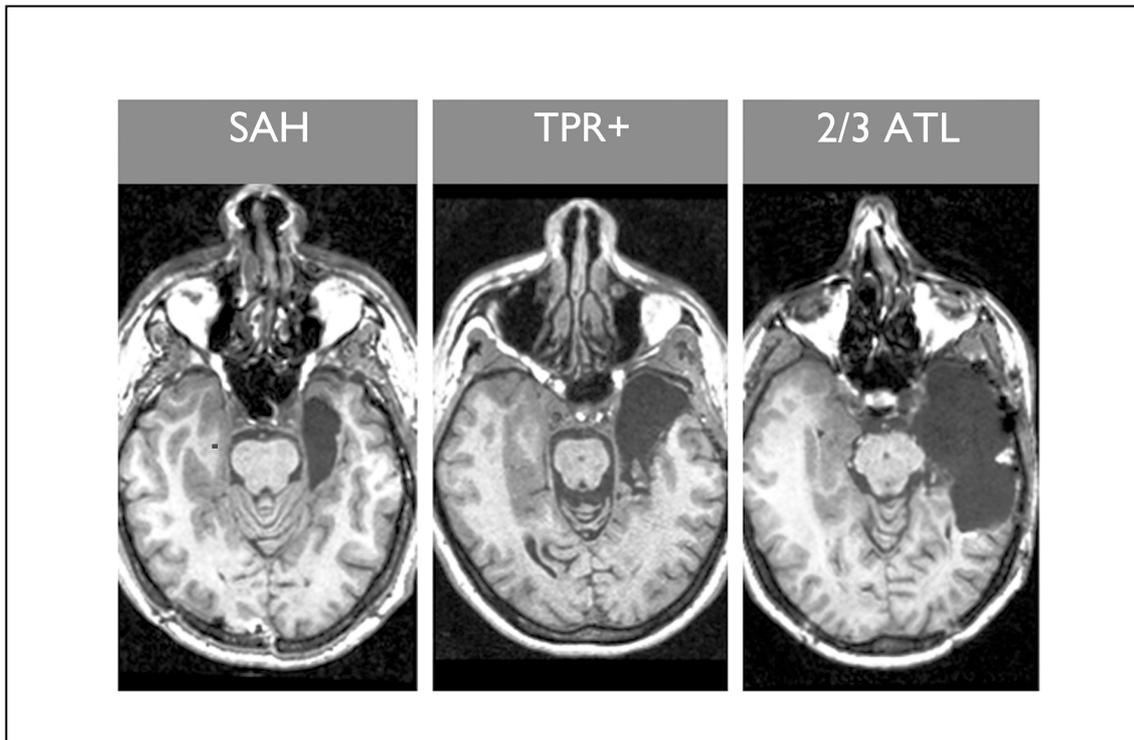
**Abbildung 6:** Darstellung des Fasiculus uncinatus (aus Calabrese und Markowitsch, 2003)



**Abbildung 7:** Darstellung der anterioren Kommissur

Neben der SAH stellt die Temporalpolresektion (TPR) eine weitere Strategie der Epilepsiechirurgie dar. Hierbei werden zuerst 2-2,5 cm auf der dominanten und 3-3,5cm auf der nichtdominanten Seite des Temporalpols entfernt. Danach werden die mesialen Strukturen entfernt. Bei der anteriore Temporallappenlobektomie (ATL) bzw. anteriore Zweidrittelresektion des Temporallappens – einer anderen epilepsiechirurgischen Methode – werden der Temporallappen bzw. einzelne Teile des Temporallappens über einen

lateralen Zugang entfernt. Dieser Eingriff kann mit einer Amygdalohippokampektomie verbunden werden (Abbildung 8). Die Abbildung verdeutlicht, dass die ATL im Vergleich zur SAH und TPR weniger gewebesparend ist – vor allem, was kortikales Gewebe betrifft.



**Abbildung 8:** Neurochirurgische Strategien der Epilepsiebehandlung (aus Helmstaedter et al., 2008b): selektive Amygdalohippokampektomie (SAH), Temporalpolresektion mit Amygdalohippokampektomie (TPR+) und anteriore Zweidrittelresektion des Temporallappens (ATL)

Ein neurochirurgischer Eingriff wie die SAH wirkt sich nicht lediglich auf das Anfallsgeschehen einer Epilepsie aus, sondern hat darüber hinaus Auswirkungen auf die neuropsychologischen Funktionen eines Epilepsiepatienten. Diese Auswirkungen wurden unter anderem von Tatia M. C. Lee und Kollegen (2002) näher analysiert. Ihre Metaanalyse von 33 Studien ergab, dass Patienten, die unter einer TLE der linken Seite leiden, sowohl vor als auch nach einem epilepsiechirurgischen Eingriff – in diesem Fall einer anterioren Temporallappenresektion – schlechtere Leistungen bezüglich des verbalen Gedächtnisses erzielten als Patienten mit einer rechtsseitigen TLE. Die Resektion des rechten anterioren Temporallappens hingegen führte zu einer Verschlechterung des nonverbalen Gedächtnisses und zu einer Verbesserung des verbalen Gedächtnisses.

Die neuropsychologischen Folgen der ATL wurden von Morino und Kollegen (2006) mit denen der transsylvischen SAH verglichen. So fanden sie bei 17 ATL- und 32 SAH-Patienten keinen Unterschied im Anfallsergebnis, jedoch einen erhöhten Intelligenzquotienten nach den beiden Operationstypen. Bei der ATL-Gruppe zeigte sich eine postoperative Verschlechterung beim nonverbalen Gedächtnis nach einer rechtshemisphärischen Operation. Eine linksseitige Operation vom ATL-Typ führte zu einer Verminderung des verbalen Gedächtnisses. Auch nach der linksseitigen SAH kam es zu Einbußen von verbalen Gedächtnisfunktionen, wobei andere Gedächtnisfunktionen gut erhalten blieben. Eine rechtsseitige SAH brachte sogar signifikante Verbesserungen beim Verbalgedächtnis mit sich. Zusammengefasst konnten durch Resektionen vom SAH-Typ Gedächtnisfunktionen besser erhalten werden als durch Operationen nach der ATL-Strategie.

Welche Auswirkungen eine anteriore Temporallappenresektion im Detail auf das verbale Gedächtnis hat, untersuchten Helmstaedter und Elger (1996) an einer Stichprobe mit 144 TLE-Patienten. So zeigte sich, dass Patienten mit einer linksseitigen TLE präoperativ signifikant schlechtere Leistungen beim verzögerten Abruf von Gedächtnisinhalten erbrachten als Patienten mit rechter TLE. Weiterhin fanden die Autoren, dass es bei den Patienten zu keiner postoperativen Veränderung beim verbalen Gedächtnis nach einer rechtsseitigen Temporallappenresektion kam. Eine linksseitige Resektion hatte hingegen negative Effekte auf das Lernen und Wiedererkennen und leicht negative Auswirkungen auf den verzögerten Abruf von verbalen Gedächtnisinhalten. Die Aufmerksamkeitsleistung indessen verbesserte sich postoperativ sowohl bei Patienten mit einer linken TLE als auch bei Patienten mit einer rechtsseitigen TLE.

Eine aktuelle Arbeit von Helmstaedter und Kollegen (2008b) vergleicht die Folgen der beiden Operationsmethoden „transsylvische SAH“ und „Temporalpolresektion plus Amygdalohippokampektomie (TPR+)“ hinsichtlich der Funktionen verbales und nonverbales Gedächtnis, psychomotorische Geschwindigkeit, Aufmerksamkeit und Sprache. Im Vergleich zur SAH wird bei der TPR+ mehr neokortikales Gewebe eingespart. So werden –wie oben

erwähnt- bei der TPR+ 2 - 2,5 cm des Temporalpols auf der sprachdominanten Seite bzw. 3 - 3,5 cm des Temporalpols auf der nicht-dominanten Seite entfernt. Darauf hin können die mesialen Strukturen entfernt werden. Der Temporalstamm wird dabei, im Gegensatz zur SAH, verschont. In der prospektiven Multicenter-Studie wurden die Daten von 97 Patienten analysiert, die sich postoperative als anfallsfrei erwiesen. Bei 62 Patienten wurde eine transsylyvische SAH im Studienzentrum Bonn durchgeführt, während 35 Patienten eine TPR+ in Berlin erhielten. Bei allen Patienten wurde präoperativ eine Hippokampusklerose nachgewiesen. Im Ergebnis zeigte sich bei der Gruppe der Patienten, die auf der linken Seite eine transsylyvische SAH erhielten, eine signifikante Verschlechterung im verbalen Lernen sowie bei der verbalen Rekognition. Nach einer rechtsseitigen SAH konnten Verbesserungen bei sprachlichen Teilfunktionen beobachtet werden. Nach einer TPR+ auf der rechten Seite verschlechterten sich die Patienten signifikant bei Aufgaben zum figuralen Lernen und zur figuralen Rekognition. Bei operativen Eingriffen, welche den linkshemisphärischen Temporallappen betreffen, scheint demnach die Erhaltung des Temporalstamms bzw. der Verbindung zwischen temporalen und frontalen Strukturen bedeutend für den Erhalt des Verbalgedächtnisses zu sein. Bei rechtsseitigen Resektionen im Bereich des Temporallappens hingegen erweist sich eine Verschonung von temporalen neokortikalen Strukturen für das figurale Gedächtnis als besonders wichtig.

In einer anderen Untersuchung haben Helmstaedter und Kollegen (1996) die verschiedenen Operationsstrategien – transsylyvische SAH, ATL mit Hippokampusresektion und Läsionektomie – bezüglich der Auswirkungen auf das verbale Lernen, das Gedächtnis und die Rekognition miteinander verglichen. In die Analyse gingen nur linksseitige Operationen ein. Hierbei zeigte sich, dass die postoperativen Leistungen nach einer Läsionektomie im Vergleich zum präoperativen Status unverändert blieben. Nach der ATL mit Hippokampusresektion und der SAH kam es zu signifikanten Verschlechterungen beim freien Abruf und Wiedererkennen. Der unmittelbare Abruf von Gedächtnisinhalten zeigte sich nach einer ATL mit Hippokampusresektion beeinträchtigt. Die guten neuropsychologischen Ergebnisse nach einer reinen Läsionektomie wurden von den Autoren damit

erklärt, dass postoperative Gedächtnisverluste nach ATL und SAH durch die Entfernung von noch intaktem Gewebe bedingt werden.

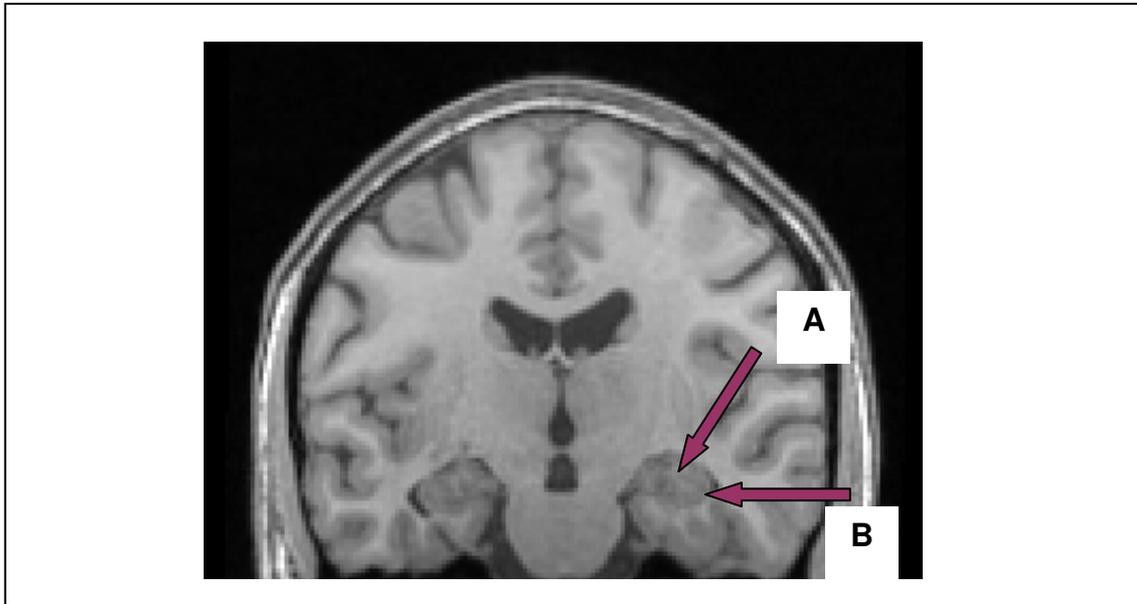
Ausgehend von dieser funktionellen Adäquatheit resezierten Gewebes und den damit verbundenen Reservekapazitäten besteht eine weitgehende Übereinstimmung, was die wesentlichen Determinanten positiver kognitiver Folgen einer epilepsiebedingten Operation des Temporallappens betrifft. So wird angenommen, dass Operationen der nicht-sprachdominanten Hemisphäre, geringeres Alter zum Zeitpunkt der Operation, bessere Leistung zu Behandlungsbeginn, größere intellektuelle Kapazitäten und eine erfolgreiche Anfallskontrolle zu einem besseren kognitiven Operationsergebnis führen (Helmstaedter, 2004a).

Um der Frage nachzugehen, welche kortikalen Schäden mit einer SAH einhergehen, analysierten Helmstaedter und Kollegen (2004b) die Daten von 34 neurochirurgisch behandelten Epilepsiepatienten. Bei den Patienten lag eine Ammonshornsklerose vor. Der neurochirurgische Eingriff bestand in einer SAH. Um zu vergleichen, welche kortikalen Schäden durch verschiedene Zugänge zu den mesialen Strukturen entstehen, wurden die Patienten zu zwei möglichen Zugängen randomisiert – dem transsylvischen Zugang oder dem transkortikalen Zugang.

Zum Erreichen der temporo-mesialen Strukturen ist bei dem transsylvischen Zugang eine mikrochirurgische Dissektion von ca. 2,5 bis 3 cm der sylvischen Fissur erforderlich (Abbildung 9A.). Durch den Temporalstamm wird das Unterhorn des Seitenventrikels erreicht und eröffnet. Hierdurch ist die Resektion der mesialen Strukturen möglich.

Beim transkortikalen Zugang (Abbildung 9B) wird ein kortikaler Schnitt von ca. 2cm im Bereich des Gyrus temporalis medius bis zum Erreichen der Unterhornspitze des Seitenventrikels durchgeführt. Nun können, wie beim transsylvischen Zugang, der Hippokampus und die Amygdala reseziert werden. Die Unterschiede zwischen den beiden Zugangswegen liegen darin, dass beim transkortikalen Zugang eine längere Strecke bei der Präparation durch

kortikales Gewebe notwendig ist, während beim transsyllvischen Zugang die Nervenfaserbahn Fasciculus uncinatus durchtrennt wird, welche die Verbindung der Gyri des Frontallappens mit dem anterioren Ende des Temporallappens darstellt.



**Abbildung 9:** Darstellung des transsyllvischen (A) und des transkortikalen (B) Zugangs

In der Untersuchung von Helmstaedter und Kollegen wurden als kollaterale Schäden die Signalveränderungen entlang des transsyllvischen oder des transkortikalen Zugangs anhand von MRT-Aufnahmen definiert. Analysiert wurde daraufhin das Ausmaß dieser postoperativer Signalveränderungen sowie als Kovariate das Ausmaß der Hippokampusresektion in Zusammenhang mit Veränderungen im verbalen Lernen und Erinnern und im figuralen Gedächtnis. Als Ergebnis zeigte sich – wie auch schon in zahlreichen vorangegangenen Untersuchungen – eine signifikante Verschlechterung im verbalen Gedächtnis nach einer linksseitigen SAH sowie signifikante Verluste im Figuralgedächtnis nach einer SAH der rechten Seite. In dieser Untersuchung waren aber zusätzlich Einbußen beim verbalen Lernen und bei der verbalen Rekognition zu verzeichnen. Diese Veränderungen korrelierten signifikant mit den Kollateralschäden. Es lässt sich also ein Effekt temporaler kortikaler Schäden nachweisen – verursacht durch den epilepsiechirurgischen Eingriff – besonders auf das Kurzzeitgedächtnis und das Arbeitsgedächtnis. Die Auswirkungen auf

das verbale Lernen zeigten sich als unspezifisch, da sie unabhängig von der Seite und vom Zugang waren.

In einer ähnlichen Arbeit untersuchten Lutz und Kollegen (2004) die Vor- und Nachteile der beiden Zugänge in Hinsicht auf postoperative kognitive Funktionen. Es wurde bei 80 randomisierten Patienten – 41 Patienten waren dem transssylvischen Zugang zugeteilt, 39 dem transkortikalen – der Einfluss des Zugangs auf das verbale und nonverbale Gedächtnis, auf die Aufmerksamkeitsleistung und auf exekutive Funktionen erforscht. Im Ergebnis erwiesen sich 75% der Patienten als anfallsfrei – unabhängig von der Art des Zugangs. Darüber hinaus ergaben sich aus der Art der die beiden Zugänge bei den kognitiven Folgen keine Unterschiede. Die einzige Ausnahme bildet die Funktion der Wortflüssigkeit, die nach einer SAH über den transkortikalen Zugang signifikant verbessert war. Dass sich diese Funktion, die im Frontallappen lokalisiert ist, nach einer transssylvischen SAH nicht verbesserte, wurde von den Autoren dadurch erklärt, dass der transssylvische Zugang die Verbindung des Temporallappens zum Frontallappen unterbricht.

## 2.5 Fragestellung und Hypothesen

Schäden, wie sie im vorangegangenen Abschnitt als Kollateral- und Zugangsschäden beschrieben worden sind sowie andere kortikale und subkortikale Veränderungen, die mit einer SAH zusammenhängen, sollen in der vorliegenden Arbeit aufgedeckt werden. Die Untersuchung beschäftigt sich mit der Frage, in welchen Hirnregionen nach einer SAH anatomisch-strukturelle Unterschiede im Vergleich zum präoperativen Zustand festgemacht werden können. Hierbei interessieren vor allem die Regionen, die mit den resizierten Strukturen eng verbunden sind.

*Hypothese 1:* Areale, die durch Nervenfaserbahnen mit den resizierten mesialen Strukturen verbunden sind, nehmen nach der SAH in der Dichte der grauen Substanz ab. Hierzu zählen vor allem Strukturen, die dem limbischen System zuzuordnen sind.

*Hypothese 2:* Kontralaterale mesiale Strukturen nehmen durch die Plastizität des Gehirns in ihrer Neuronendichte nach einer SAH zu.

Weiterhin soll ermittelt werden, wie extratemporale hirmorphometrischen Veränderungen mit neuropsychologischen Veränderungen nach einer SAH im Verbal- und Figuralgedächtnis, in der Aufmerksamkeitsleistung und der Wortflüssigkeit in Verbindung stehen.

*Hypothese 3:* Eine Abnahme der Neuronendichte in umschriebenen extratemporalen Strukturen nach einer SAH geht mit der Verschlechterung neuropsychologischer Parameter einher, die funktionell mit diesen Strukturen in Verbindung stehen.

*Hypothese 4:* Eine Zunahme der Dichte der grauen Substanz in bestimmten extratemporalen Arealen nach einer SAH steht im engen Zusammenhang mit der Verbesserung neuropsychologischer Funktionen, die funktionell mit diesen Arealen verbunden sind.

Von Interesse ist auch, ob und wie gefundene neuropsychologische Unterschiede mit dem gewählten Zugangsweg, also dem transsylvischen oder dem transkortikalen Zugang, zusammenhängen.

*Hypothese 5:* Durch Erhalt des Fasciculus uncinatus zeigen Patienten, die über einen transkortikalen Zugang operiert wurden, bessere Leistungen in den frontal lokalisierten Funktionen der Aufmerksamkeit und Wortflüssigkeit als Patienten, bei denen die SAH über einen transsylvischen Zugang durchgeführt wurde.

Die Hirnstrukturveränderungen, die mit einer SAH einher gehen können, werden mittels Voxel-basierter Morphometrie (VBM) analysiert. Hierbei handelt es sich um eine etablierte Methode, durch die es möglich ist, auch kleinste Veränderungen der Hirnstruktur aufzudecken. Eingeführt wurde die VBM von J. Ashburner und K. Friston im Jahr 1995. Die Vorgehensweise der Methode liegt

in einem voxelweisen Vergleich lokaler Konzentrationen von grauer Substanz zwischen zwei Gruppen. Je nach Auswertungsmethode wird dabei durch Ermittlung eines Durchschnittwertes mehrerer Personen untersucht, ob subtile anatomisch-strukturelle Unterschiede in Form einer Zunahme oder Abnahme der Dichte der grauen Substanz nachweisbar sind (May, 1999; Ashburner, 2000). Ein Vorteil der VBM ist, dass das gesamte Gehirn in die Analyse einbezogen wird. Weiterhin gilt sie als leistungsstark und vollautomatisiert (Good, 2001b; May, 1999). Die Methode ist objektiv und vom Untersucher unabhängig. Diese Unabhängigkeit zeigt sich auch darin, dass die Methode die Analyse nicht auf eine bestimmte Region, die der Untersucher festlegt, eingrenzt, sondern anatomische Unterschiede des gesamten Gehirns in umfassender, gleichförmiger und objektiver Art und Weise bewertet (Ashburner, 2000).

### 3. Methodik und Auswertung

#### 3.1 Patientenstichprobe und Studienablauf

In der Untersuchung wurden die Daten von 69 Patienten analysiert, bei denen eine mesiale Temporallappenepilepsie diagnostiziert wurde. Von diesen Patienten waren 34 Personen (49%) weiblich und 35 Personen (51%) männlich. Das mittlere Alter der Probanden lag bei 40 Jahren und hatte eine Standardabweichung von 13,67 Jahren.

Alle Versuchspersonen waren rechtshändig. Dies wurde anhand einer Übersetzung der Kurzfassung des Edinburgh Inventory of Handedness (EHI; Oldfield, 1971) ermittelt, der helfen sollte, Lateralitätseffekte zu kontrollieren.

Bei allen untersuchten Patienten lag eine histologisch gesicherte Ammonshornsklerose (AHS) vor. Als operative Strategie zur Anfallskontrolle wurde bei den 69 Patienten eine SAH durchgeführt. Dies geschah bei 52 Patienten (75%) über einen transsylvischen Zugang und bei 17 Patienten (25%) über einen transkortikalen Zugangsweg. Linksseitig waren dabei 41 Patienten (59%) betroffen, rechtsseitig waren es 28 Patienten (41%). Nach dem operativen Eingriff ließen sich 67% der Patienten in die ILAE-Klasse 1 einordnen, was einer völligen Anfalls- und Aurenfreiheit entspricht.

Die Voruntersuchungen zur Operation sowie die postoperativen Nachsorgeuntersuchungen wurden in der Klinik für Epileptologie der Universitätsklinik Bonn durchgeführt. Dabei wurden präoperativ in einem Anamnesegespräch die Indikationen für eine SAH abgeklärt. Zu den Indikationen zählen eine Epilepsiedauer von mindestens zwei Jahren, eine Resistenz gegenüber antiepileptischer Medikation, eine im MRT nachgewiesene Hippokampussklerose sowie ein umschriebener temporaler Fokus im EEG. In der Nachuntersuchung wurden ein Jahr nach der Operation unter anderem die Anzahl und Häufigkeit von epileptischen Anfällen erfasst.

Die neuropsychologischen Testungen fanden ebenfalls in der Klinik für Epileptologie statt und erfassten präoperativ und ein Jahr postoperativ die kognitiven Leistungen, die im nächsten Abschnitt noch näher beschrieben werden.

In den Räumen der radiologischen Klinik der Universitätsklinik Bonn wurden die MRT-Aufnahmen angefertigt, die in einem Abstand von durchschnittlich 7 Wochen zum operativen Eingriff sowie durchschnittlich 4 Monate nach der Operation erfolgten.

Die SAH wurde in der Klinik für Neurochirurgie der Universitätsklinik Bonn durchgeführt. Alle Personen wurden umfassend über den operativen Eingriff und seine Risiken aufgeklärt und es liegt von allen Operierten eine schriftliche Einverständniserklärung vor.

Die vorliegende Studie gehört zu einem Teilprojekt der SFB-Multicenterstudie „Mesiale Temporallappenepilepsien“, welche von der lokalen Ethikkommission genehmigt und durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft gefördert wurde.

### **3.2 Neuropsychologische Tests**

Das verbale Gedächtnis wurde mit Hilfe des VLMT (verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest) (Helmstaedter, 1990), einer deutschen Adaption des Rey Auditory Verbal Learning Test, erfasst. Der VLMT erfordert das serielle Lernen einer Wortliste (Liste A) in fünf aufeinander folgenden Durchgängen. Jedem Durchgang folgt der sofortige Abruf der Wortliste. Die Wortliste ist aus 15 semantisch und phonematisch unabhängigen Wörtern zusammengesetzt. Danach erfolgt eine Distraction, die aus dem Lernen und sofortigen Abruf einer zweiten Wortliste (Liste B) besteht. Auf diese Distraction folgt ein sofortiger Abruf der Liste A sowie ein weiterer Abruf der Liste A nach 30 Minuten. Am Schluss wird dem Patienten in einem Wiedererkennungsdurchgang eine Wiedererkennensliste vorgelesen, welche die 30 Wörter der beiden Wortlisten sowie 20 weitere semantisch bzw. phonematisch ähnliche Distractionswörter

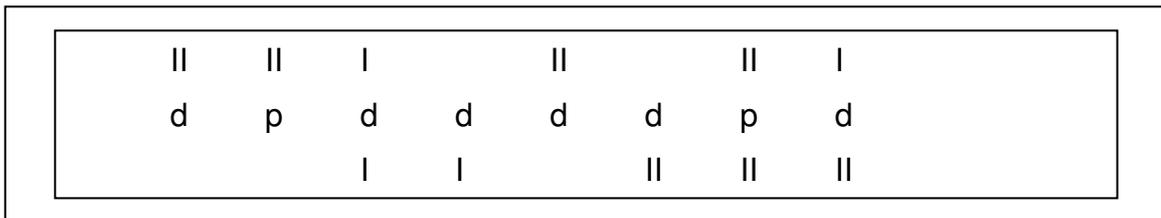
enthält. Hierbei soll der Patient die Wörter der Liste A identifizieren. Für den VLMT existieren zwei Paralleltestformen für Wiederholungsuntersuchungen.

Das verbale Lernen der Wörter wird durch das Aufsummieren der korrekten Wörter erfasst, die der Patient nach jedem der Durchgänge eins bis fünf abgerufen hat. Die langfristige Enkodierungs- bzw. Abrufleistung wird ausgewertet, indem der Verlust der gelernten Wörter beim Abruf mit kurzer Verzögerung bzw. beim Abruf nach 30 Minuten ermittelt wird. Dies wird berechnet, indem man die korrekt genannten Wörter von Durchgang fünf von der Anzahl der richtig abgerufenen Wörter nach der kurzen Verzögerung bzw. nach der langen Verzögerung von 30 Minuten abzieht. Die Wiedererkennungslleistung wird ermittelt, indem die richtig wieder erkannten abzüglich der fehlerhaften Wörter berechnet werden. Die Anzahl der richtig erinnerten Wörter in dem verzögerten Abruf nach einer halben Stunde dient als Maß für das verbale Gedächtnis in dieser Untersuchung.

Als Lern- und Gedächtnistest für figurales Material wurde das DCS-R – die revidierte Form des Diagnosticum für Cerebralschädigung (Lamberti und Weidlich, 1999) eingesetzt. Mit seiner Hilfe lassen sich mnestiche Hirnfunktionsstörungen in der Folge von Hirnschädigungen unterschiedlichster Ätiologie – wie z. B. traumatisch, vaskulär, degenerativ oder eben durch Anfallsleiden – erfassen. Der Test wird durchgeführt, indem dem Patienten sukzessive neun symmetrisch-geometrische Zeichen dargeboten werden. In sechs Durchgängen wird der Patient aufgefordert, die behaltenen Figuren mit fünf Holzstäbchen nachzulegen. Dabei gehen Faktoren wie Gestaltwahrnehmung, Gestaltsspeicherung und –reproduktion sowie selektive Aufmerksamkeitszuwendung in die Testleistung ein. Eine Parallelform des DCS-R dient der Verlaufsdagnostik.

Als Maß für die Lernkapazität wurde die Leistung im letzten Durchgang verwendet, welche sich als sensitiv für Dysfunktionen im rechten Temporallappen und rechtsseitiger mesialer Pathologie bei rechter TLE erwies (Helmstaedter et al., 1991; Gleissner et al., 1998).

Zur Untersuchung der selektiven Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit wurde der d2 Aufmerksamkeits-Belastungs-Test (Brickenkamp, 1978) angewandt. Dieser Test stellt eine standardisierte Weiterentwicklung der Durchstreichtests dar. Gemessen werden mit seiner Hilfe Tempo und Sorgfalt des Arbeitsverhaltens bei der Unterscheidung ähnlicher visueller Reize (Detail-Diskrimination). Die Abbildung 10 stellt die Stimuli im d2-Test dar.



**Abbildung 10:** Stimuli im d2-Test

In der Testdurchführung wird der Patient dazu angehalten, jedes „d“, das zwei Striche hat, möglichst schnell und fehlerfrei durchzustreichen. Das Verhältnis durchzustreichender zu nicht durchzustreichender Zeichen ist dabei 1:1,2. Dem Patienten bleiben beim Durchstreichen 20 Sekunden Zeit pro Zeile, welche aus 47 Zeichen besteht. Der Test setzt sich aus 14 Zeilen zusammen.

Für die Auswertung des d2-Test werden folgende Messwerte ermittelt: Mit der Gesamtzahl (GZ) aller bearbeiteter Zeichen wird die Bearbeitungsmenge bezeichnet, wobei nicht zwischen relevanten oder irrelevanten Zeichen unterschieden wird. Somit stellt die Gesamtzahl das Bearbeitungstempo dar. Mit Hilfe des Fehlerrohwertes (F) wird die Summe aller gemachter Fehler erfasst. Dieser Wert setzt sich wiederum zusammen aus zu Unrecht nicht durchgestrichener Zeichen (F1) und aus zu Unrecht durchgestrichener Zeichen (F2). Durch den Fehlerprozentwert (F%) wird der Fehleranteil innerhalb des bearbeiteten Testteils wieder gegeben. Eine hohe Leistungsgüte wird also durch einen geringen Fehleranteil bestimmt. Eine fehlerkorrigierte Leistungsmenge wird durch Subtraktion der Fehler von der Gesamtzahl (GZ-F) berechnet. Dieses Maß wurde in der vorliegenden Arbeit zur Einschätzung der Aufmerksamkeit verwendet.

Um ein Maß für die Wortflüssigkeit zu erhalten, wurde der Untertest 6 aus dem Leistungsprüfsystem (LPS) von Horn (1983) verwendet. Dabei wurde der Patient aufgefordert, jeweils zu 3 Buchstaben so viele Wörter mit dem genannten Anfangsbuchstaben zu nennen, wie ihm einfallen. Pro Buchstabe blieben dem Patienten eine Minute Zeit. Die Summe aller Wörter der drei Buchstaben ergab den Wert für die Wortflüssigkeit.

### **3.3 Statistische Datenanalyse**

Die Daten der neuropsychologischen Tests wurden unter Zuhilfenahme des Statistikprogramms SPSS (Statistical Package for Social Science; Version 14.0) ausgewertet. Angewandt wurde die deskriptive Statistik zur Beschreibung der Merkmale der TLE-Patienten.

Um präoperative Unterschiede in neuropsychologischen Funktionen bei rechtsseitig im Vergleich zu linksseitig betroffenen TLE-Patienten zu analysieren, wurde die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) verwendet.

Der T-Test für abhängige Stichproben diente dem Vergleich der neuropsychologischen Teilfunktionen vor und nach der SAH.

Um herauszufinden, ob der Zugang zum Resektionsgebiet (transsyllisch / transkortikal) einen Einfluss auf die neuropsychologischen Funktionen nach der Operation hat, wurde ein T-Test für unabhängige Stichproben mit dem Zugang als Gruppenvariable und den Differenzwerten der Testergebnisse (postoperativer Wert minus präoperativer Wert) als abhängige Variable angewandt. Zudem wurde mittels einer ANOVA geprüft, ob sich die beiden Zugangs-Gruppen präoperativ in den einzelnen neuropsychologischen Variablen unterscheiden.

Um den Einfluss der postoperativen Anfallskontrolle auf neuropsychologische Veränderungen zu untersuchen, wurde eine multivariate Varianzanalyse (MANOVA) mit Messwiederholung durchgeführt, bei der die prä- und postoperativen Werte der neuropsychologischen Leistungen als

Innersubjektvariablen und die Anfallsfreiheit als Zwischensubjektfaktor eingesetzt wurden .

Zwei Mittelwerte wurden als signifikant verschieden eingestuft, wenn bei einem Signifikanzniveau  $p < 0.05$  die Nullhypothese abgelehnt wurde.

### 3.4 Bildgebung und Methoden der MRT-Datenerhebung

Obwohl zum Verständnis der Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRT) quantenmechanische Prozesse erläutert werden müssten, wird hier nur eine vereinfachte Darstellung der MRT gegeben.

Man macht sich bei der Magnetresonanztomographie die magnetischen Eigenschaften von Wasserstoffatomen ( $H^+$ ) zu Nutze. Einen Teil dieser Atome, die sich ähnlich wie kleine Magneten verhalten, kann mit Hilfe eines starken Magnetfeldes (z. B. 1,5 Tesla; auch als  $B_0$ -Feld bezeichnet) zur Richtung des Magnetfeldes angeordnet werden. Dadurch existiert eine Nettomagnetisierung in Richtung des  $B_0$ -Feldes (z-Richtung).

Zusätzlich präzessieren die Atome um die Richtungsachse des Magnetfeldes mit einer Frequenz, die von der Magnetfeldstärke und den Eigenschaften des Atoms abhängt. Diese Frequenz wird als Larmor-Frequenz bezeichnet, die bei Wasserstoffatomen bei 1,5 Tesla 63,78 MHz beträgt. Die Eigenschaft der Präzession der Atomkerne ist sehr wichtig, da es mit Hilfe eines elektromagnetischen Anregungspulses mit der Larmor-Frequenz gelingt, diese aufgrund von Resonanzphänomenen anzuregen und die vorhandene Nettomagnetisierung von der  $B_0$ -Richtung in die transversale Ebene zu kippen. Weiterhin kann dieser Anregungspuls benutzt werden, um die Atomkerne in Phase zu präzessieren. Dadurch kann von diesen ein Summensignal in Form einer Sinusschwingung empfangen werden. In der Regel wird die Stärke dieser Auslenkung in die transversale Ebene mit dem Kippwinkel  $\alpha$  indiziert. Sie hängt von der Amplitude und Dauer des Anregungspulses ab.

Bis Herstellung des ursprünglichen Gleichgewichtszustandes – die Ausrichtung in  $B_0$ -Richtung bzw. der niedrigere Energiezustand der angeregten Atomkerne – dauert es nach der Auslenkung der Nettomagnetisierung in die transversale Ebene einige Zeit. Diese Zeit, bis zu der  $1-(1/e)$  des Gleichgewichtszustandes wieder hergestellt ist, bezeichnet man als die longitudinale Relaxationszeit ( $T_1$ ). Sie ist abhängig von den Gewebeeigenschaften, vereinfacht ausgedrückt von der Protonendichte.

Die Geschwindigkeit des Verlustes der transversalen Magnetisierung wird hingegen von der so genannten  $T_2$ -Relaxationszeit beschrieben. Bestimmt wird die  $T_2$ -Relaxationszeit hauptsächlich durch die Dephasierung der Spins in der transversalen Ebene. Diese hängt unter anderem von den lokalen Magnetfeldeigenschaften ab. Zum Verlust der Magnetisierung tragen neben der Dephasierung in der transversalen Ebene Phänomene der longitudinalen Relaxationszeit bei.

Zur Aufnahme der kernspintomographischen Daten der Untersuchung wurde ein 1,5 Tesla 3-Gradienten-Scanner der Firma Philips Medical Systems, Best, The Netherlands, vom Typ „Gyrosan ACS-NT“ verwendet. Zu Beginn fand eine  $T_1$ -gewichtete Messung des gesamten Kopfes mit Hilfe der 3D-MP-RAGE Sequenz (3D Magnetization Prepared Rapidly Acquired Gradient Echo) statt. Folgende Einstellungen wurden verwendet: TR = 15,3 ms (bezogen auf die zeitlichen Abstände zwischen den Inversionspulsen), FoV (Field of View) = 256 mm, rFoV (rechtwinkliges Field of View) = 84%, TE (echo time) = 3,59 ms, NSA (number of signal averages) = 1,140 Schichten, 160 sagittale Schichten und ein Kippwinkel der Spinausrichtung (flip angle) von  $\alpha=30^\circ$ . Dies resultierte in einer Auflösung von 1X1X1mm (nach Weishaupt et al., 2001 und Hornak, 2008).

### **3.5 Bildverarbeitung und morphometrische Analyse**

Die Auswertung der MRT-Daten der Versuchspersonen erfolgte in zwei Schritten: Zunächst wurden die Rohdaten im Preprocessing, also einer

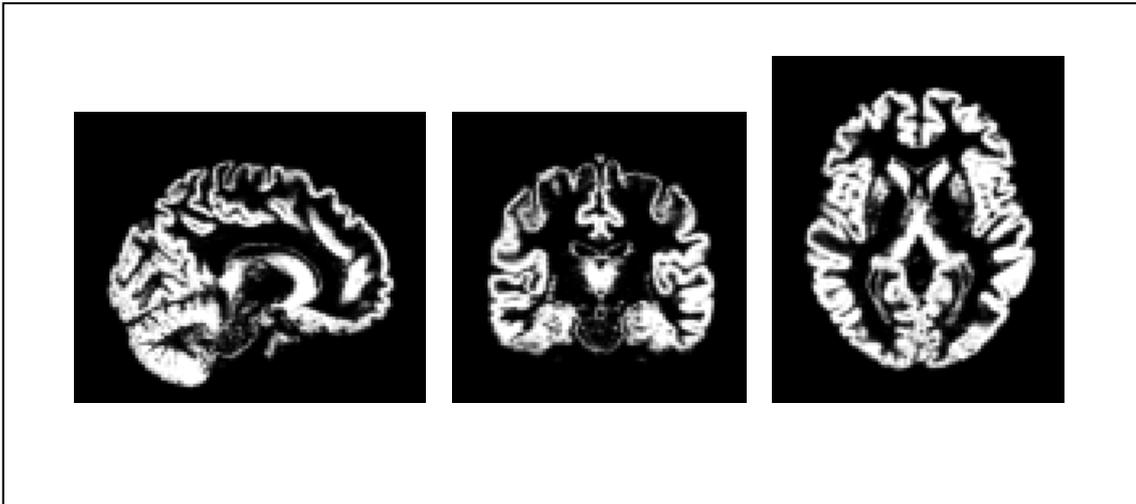
Vorverarbeitung, aufbereitet und anschließend der statistischen Analyse unterzogen. Bei der Auswertung wurde das Statistical Processing Software Mapping (SPM5; Wellcome Department of Cognitive Neurology, London) verwendet, welches in Matlab (The MathWorks, Inc., Natic, MA, USA, Version 6.5) implementiert ist.

Bevor die MRT-Aufnahmen vorverarbeitet und analysiert werden konnten, mussten Analysen hinsichtlich struktureller Abnormitäten sowie technischer Artefakte oder Unstimmigkeiten vorgenommen werden, die gegebenenfalls im Ausschluss einiger Datensätze mündeten. Anschließend mussten die Rohdaten der MRT-Aufnahmen in das Analyze-Format konvertiert werden, um sie für SPM5 lesbar zu machen. Danach wurden die MRT-Bilder aller Patienten in die gleiche Orientierung gebracht.

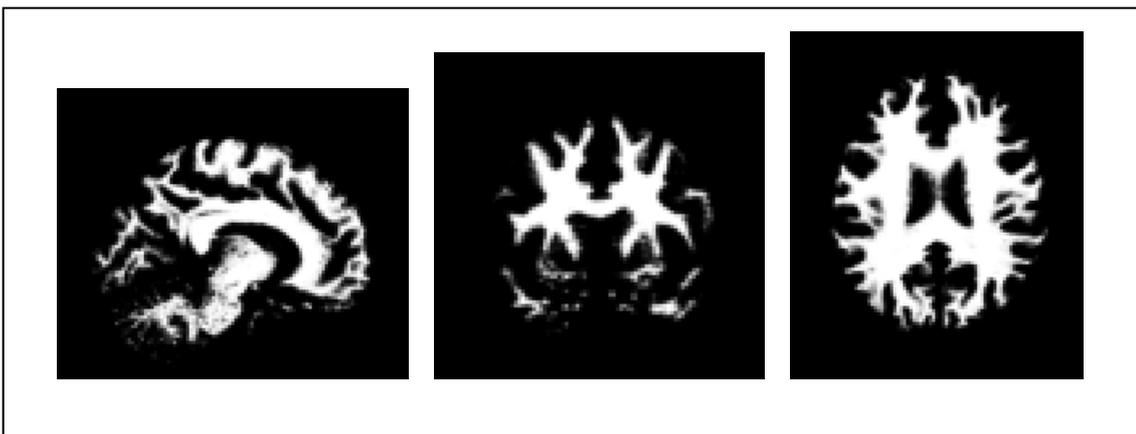
Den ersten Schritt der Vorverarbeitung bildete die Normalisierung. Hierbei wurden interindividuelle Unterschiede in den Aufnahmen der individuellen Gehirne der Versuchspersonen ausgeglichen. Dies geschieht, indem die 3-D-Rohdaten in einen stereotaktischen Standardraum transferiert werden. Dazu muss jedes einzelne Gehirn an ein Referenzgehirn, in vorliegendem Fall an ein SPM5 eigenes Template, angepasst werden. Hierbei sind Transformationen nötig, die linearer (zur einfachen Streckung oder Stauchung) und nichtlinearer (zur Angleichung der makroskopischen Struktur) Art sind. Durch die Normalisierung findet keine perfekte Anpassung statt, sondern eher eine Korrektur globaler Unterschiede in der Gehirnforn. Die später folgende statistische Analyse deckt verbleibende regionale Unterschiede auf (Ashburner, 2000).

Im nächsten Schritt fand im Rahmen der Vorverarbeitung eine Segmentierung statt. Hierbei wurden die Bilder mittels SPM5 in graue und weiße Substanz sowie Liquor aufgeteilt. In den Abbildung 11 und 12 sind Beispiele für segmentierte Bilder dargestellt. Die unterschiedliche Intensität der Voxel, welche auch als Volumenpixel bezeichnet werden können, dient dabei als Grundlage zur Klassifizierung des Gewebes. Zudem beinhaltet die

Segmentierung eine Korrektur der Inhomogenität der Intensität (Ashburner, 2000).



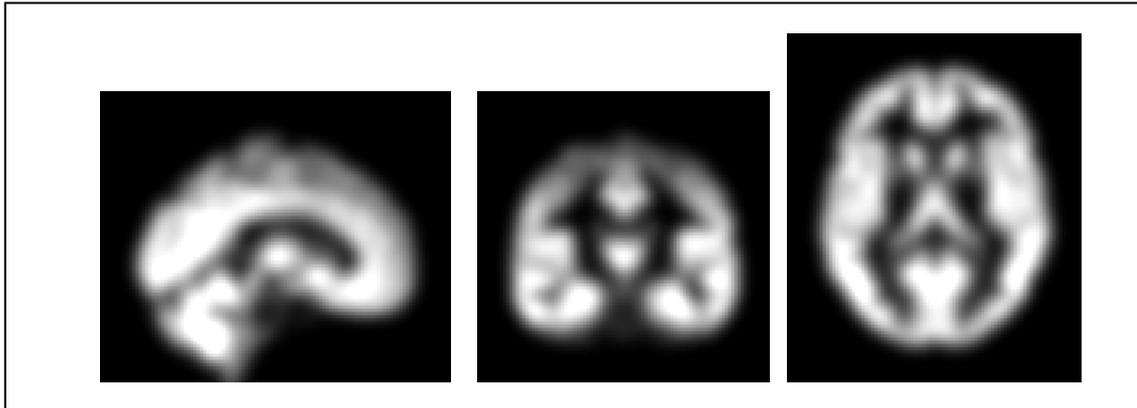
**Abbildung 11:** Beispielbilder für segmentierte Bilder der grauen Substanz



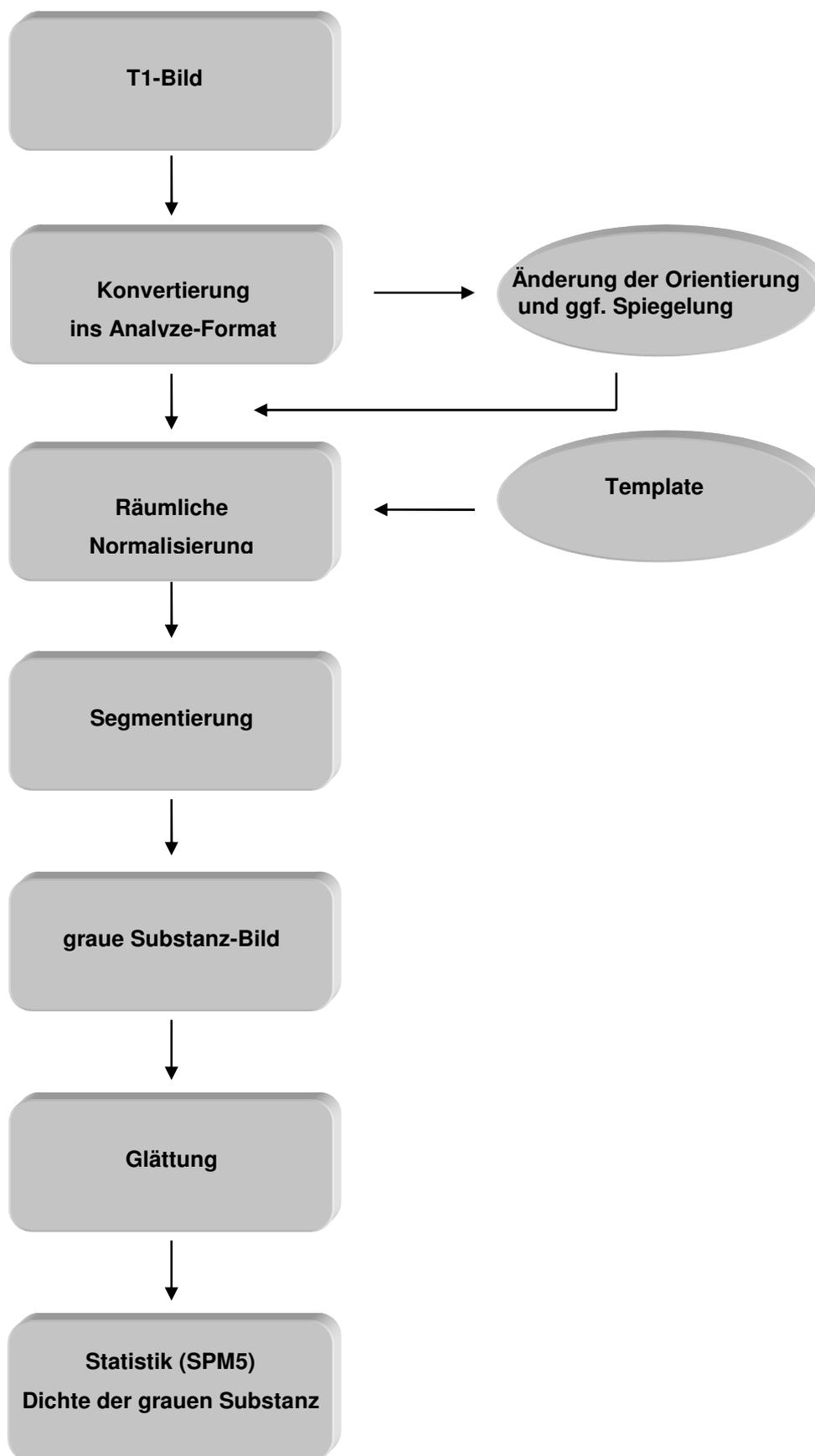
**Abbildung 12:** Beispielbilder für segmentierte Bilder der weißen Substanz

Die letzte Stufe der Vorverarbeitung stellte das „Smoothing“ – eine Glättung dar. Ziel hierbei war es, das Signal-Rausch-Verhältnis zu verbessern. Durch die Glättung enthält jedes Voxel die durchschnittliche Konzentration an grauer bzw. weißer Substanz, die es umgibt. Somit enthält nach der Glättung jedes Voxel das Integral an grauer oder weißer Substanz, gemessen an einer das Voxel umgebene Region. Die Größe der betrachteten Region wird dabei durch den Glättungsfaktor festgelegt. In der Konsequenz wird das Verhältnis zwischen tatsächlichem Signal und Störfaktoren verbessert. Zudem wird eine nähere Ausrichtung der Daten am Gauß'schen Feldmodell erzielt. Durch diesen

Schritt wird ein statistischer Vergleich zweier Voxel erst möglich (Ashburner, 2000). Im vorliegenden Fall wurde dazu ein isotropischer dreidimensionaler Gaußscher Filter mit 12 mm Spannweite (FWHM; Full Width at Half Maximum) verwendet. Ein Beispiel für geglättete Bilder ist in Abbildung 13 zu sehen. Die beschriebenen Schritte der Vorverarbeitung der MRT-Bilder sind in einem Flussdiagramm in Abbildung 14 dargestellt.



**Abbildung 13:** Beispielbilder für geglättete Datensätze



**Abbildung 14:** Flussdiagramm zur Bildverarbeitung bei VBM

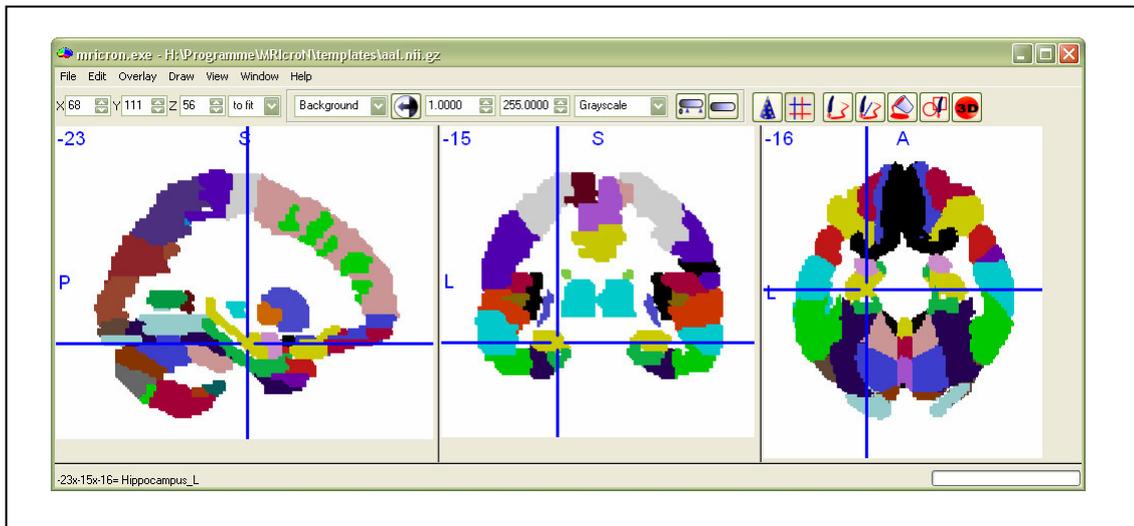
Bei der statistischen Analyse der geglätteten Bilder wird das Allgemeine Lineare Modell angewandt, um Regionen der grauen Substanz zu bestimmen, welche signifikant mit bestimmten Studienbedingungen zusammenhängen (Friston et al., 1995b). Mit dem Allgemeinen Linearen Modell als flexibles System ist es möglich, viele unterschiedliche Tests anzuwenden. Hierzu zählen vor allem Gruppenvergleiche und das Ermitteln von Regionen, deren Dichte an grauer Substanz in signifikanten Zusammenhang mit festgelegten Kovariaten, wie in diesem Fall die kognitiven Funktionen des verbalen und figuralen Gedächtnisses, Wortflüssigkeit und Aufmerksamkeit, stehen. Durch Festsetzen eines bestimmten Kontrastes im Auswertungsverfahren werden diese Kovariaten als „covariate of interest“ im Gegensatz zu Störvariablen („covariate of no-interest“) behandelt. Zum Hypothesentesten werden standardisierte parametrische statistische Methoden wie T-Tests oder F-Tests verwendet (Ashburner und Friston, 2000).

Im Fall der vorliegenden Arbeit gingen im ersten Schritt in die Analyse die präoperativen und die postoperativen MRT-Daten ein. In zweiten Schritt wurde eine Analyse mit den prä- und postoperativen MRT-Bildern sowie den prä- und postoperativen Werten der beschriebenen kognitiven Funktionen als Kovariate („covariate of interest“) gerechnet. Als statistische Methode wurde der gepaarte T-Test gewählt. Signifikante Unterschiede wurden dabei gemäß der Anwendung des Allgemeinen Linearen Modells durch die Random Field Theorie (Friston et al., 1995a) ermittelt. Die Voxeldichte der grauen Substanz wurde dabei hinsichtlich der Veränderungen vom prä- zum postoperativen Status verglichen. Die Signifikanz der Veränderungen wurde mit Hilfe des gepaarten T-Tests bewertet. Als signifikant gilt das Ergebnis eines T-Tests ( $p$ ), wenn es unter einem definierten Signifikanzniveau ( $\alpha$ ) liegt. Ein Unterschied der Dichte der grauen Substanz von prä- zu postoperativ gilt also dann als signifikant, wenn bei einem festgelegten Signifikanzniveau von  $\alpha=0,05$  der  $p$ -Wert kleiner als 0,05 ist. In dem Fall liegt kein falsch-positives Ergebnis vor – die Irrtumswahrscheinlichkeit liegt bei 5%. Da allerdings bei der morphometrischen Analyse von MRT-Daten mehrere Tausend Voxel statistisch bewertet werden müssen, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, falsch-positive Ergebnisse zu erhalten. Dem könnte man durch ein deutlich strengeres Signifikanzniveau

entgegen treten. Um dies zu vermeiden, ist eine Korrektur der Ergebnisse der Datenanalyse nötig.

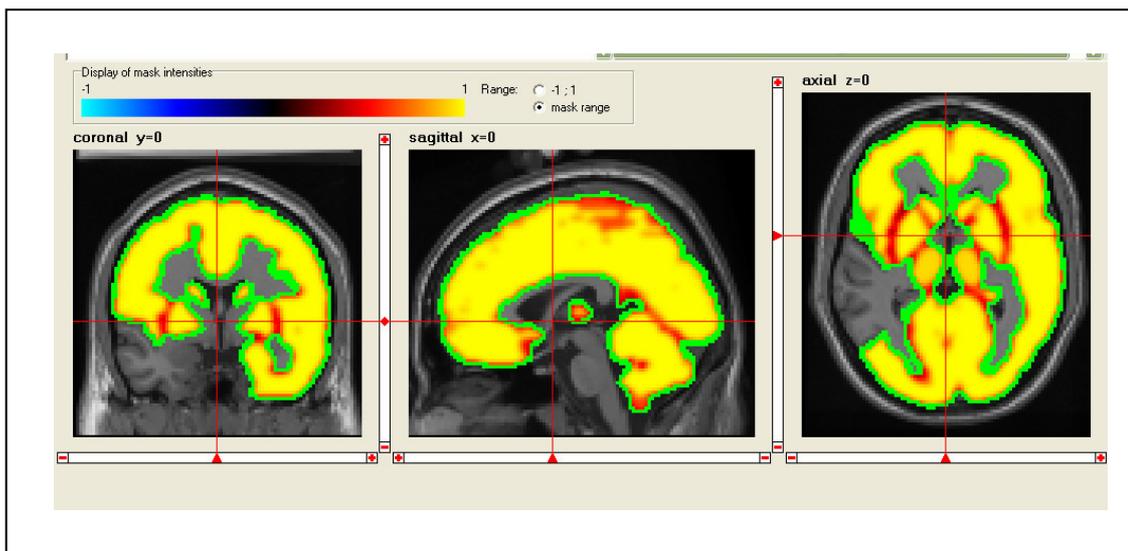
Eine Möglichkeit der Korrektur ist die Bonferroni-Korrektur, bei der das Signifikanzniveau  $\alpha$  auf  $\alpha/n$  ( $n$  = Anzahl der untersuchten Voxel) erhöht wird (Genovese et al., 2002). Die sehr konservative Vorgehensweise bei der Bonferroni-Korrektur hat den Nachteil, dass das Ergebnis weiterhin einen äußerst geringen  $\alpha$ -Wert aufweisen muss, um als statistisch signifikant gelten zu können. So würden zum Beispiel bei dem Vergleich von 50.000 Voxel 50.000 T-Tests durchgeführt werden. Bei einem Signifikanzniveau von  $p < 0,01$  könnte die Nullhypothese in 500 Fällen fälschlicherweise verworfen werden. Bei der Korrektur von  $p$  um den Faktor 50.000 entstände ein  $p < 0,0000002$ . Als weniger streng und sensitiver gilt eine andere Methode multipler Vergleiche, nämlich die FDR-(false discovery rate)-Korrektur. Bei der FDR-Korrektur wird nicht die Wahrscheinlichkeit einer einzigen fälschlichen Verwerfung einer Nullhypothese kontrolliert, sondern der erwartete Anteil fälschlicherweise verworfener Hypothesen an allen Verwerfungen (Dickhaus, 2008).

Die Ergebnisse der statistischen Tests des voxelweisen Vergleichs werden in den von SPM erstellten statistischen Hirnkarten („statistical parametric map“) ausgegeben. In der vorliegenden Arbeit sind diese Hirnkarten auf Templates unter Zuhilfenahme des Programms MRICron dargestellt ([www.sph.sc.edu/comd/rorden/mricron](http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/mricron)). Dieses Programm liefert zudem ein Template (wie in Abbildung 15 dargestellt), mit dessen Hilfe die Ergebnisse auf den statistischen Hirnkarten den einzelnen neuroanatomischen Strukturen zugeordnet werden können.



**Abbildung 15:** Identifizierung der Hirnstrukturen mit dem Template `aal.nii.gz` des Programms MRIcron

Da in der vorliegenden Arbeit nicht die Resektion des epileptogenen Areals an sich, sondern strukturelle Veränderungen außerhalb des Resektionsgebietes von Interesse sind, wurde das Resektionsgebiet bzw. der ganze Temporallappen der betroffenen Hemisphäre maskiert, das heißt, aus der Analyse herausgenommen. Nimmt man bei SPM eine „externe“ Maskierung vor, so bedeutet dies, dass nur die Voxel analysiert werden, die sich innerhalb der vorgegebenen Maske befinden. Die Erstellung der Maske wurde mit Hilfe des Programms MARINA (MAsks for Region of INterest Analysis; Walter et al., 2003) vorgenommen. Dabei wurden für die Maske alle Regionen der grauen Substanz ausgewählt – mit Ausnahme derer, die dem Temporallappen der operierten Hemisphäre zuzuordnen sind. In einem zweiten Schritt wurde die im SPM-Analyse-Format entstandene Maske geglättet. In Abbildung 16 ist eine solche Maske veranschaulicht.



**Abbildung 16:** Darstellung der geglätteten Maske unter Ausschluss des rechten Temporallappens mit dem Programm MARINA

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Ergebnisse der statistischen Analyse der Verhaltensdaten

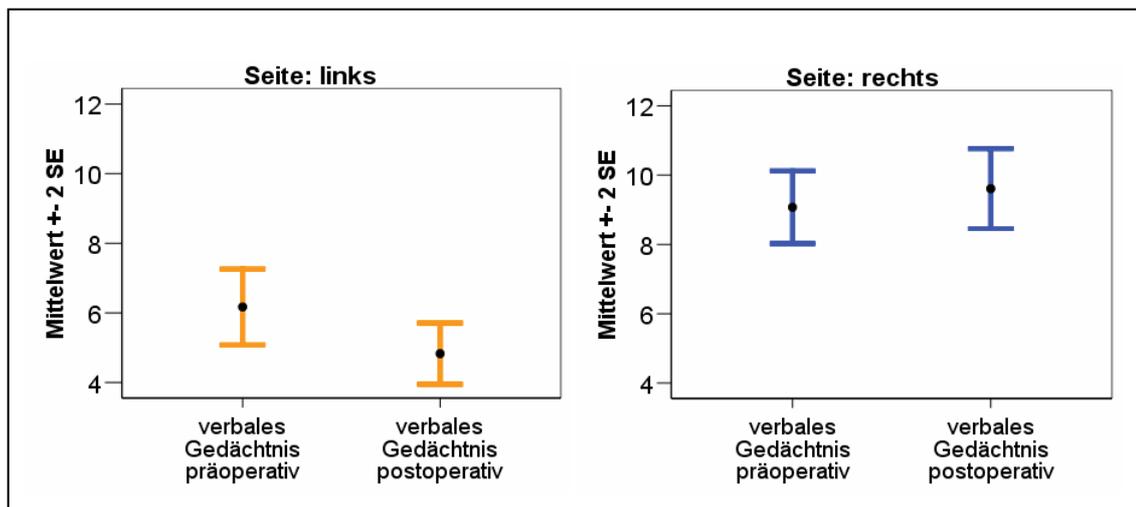
Die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) zeigt, dass bereits präoperativ signifikante Unterschiede in allen Testleistungen außer der Aufmerksamkeitsleistung zwischen der Gruppe der linksseitig betroffenen und die der rechtsseitig betroffenen TLE-Patienten bestehen (Tabelle 1). Die Patienten mit einer mTLE der rechten Seite erreichten im verbalen Gedächtnis, im figuralen Gedächtnis und in der Wortflüssigkeit signifikant bessere Ergebnisse als Patienten mit einer linksseitigen mTLE.

	Links	Rechts	F-Wert
Verb. Gedächtnis präoperativ	M = 6,17 s = 3,492 (n = 41)	M = 9,07 s = 2,775 (n = 28)	13,483***
Verb. Gedächtnis postoperativ	M = 4,83 s = 2,819 (n = 41)	M = 9,61 s = 3,047 (n = 28)	
<b>T-Wert</b>	2,843**	-0,782	
Fig. Gedächtnis präoperativ	M = 3,68 s = 2,241 (n = 41)	M = 4,89 s = 2,544 (n = 28)	3,345*
Fig. Gedächtnis postoperativ	M = 3,22 s = 2,340 (n = 41)	M = 4,64 s = 2,281 (n = 28)	
<b>T-Wert</b>	1,447	0,619	
Wortflüssigkeit präoperativ	M = 25,53 s = 9,108 (n = 38)	M = 31,21 s = 7,969 (n = 28)	6,977**
Wortflüssigkeit postoperativ	M = 26,26 s = 9,627 (n = 38)	M = 31,75 s = 9,087 (n = 28)	
<b>T-Wert</b>	-0,888	-0,344	
Aufmerksamkeit präoperativ	M = 343,97 s = 84,850 (n = 37)	M = 365,93 s = 87,122 (n = 28)	1,043
Aufmerksamkeit postoperativ	M = 369,35 s = 98,304 (n = 37)	M = 409,29 s = 88,037 (n = 28)	
<b>T-Wert</b>	-2,290*	-3,633***	

**Tabelle 1:** Ergebnisse des gepaarten T-Test für den prä-post Vergleich sowie Ergebnisse der einfaktoriellen Varianzanalyse für präoperativen Vergleich links-rechts

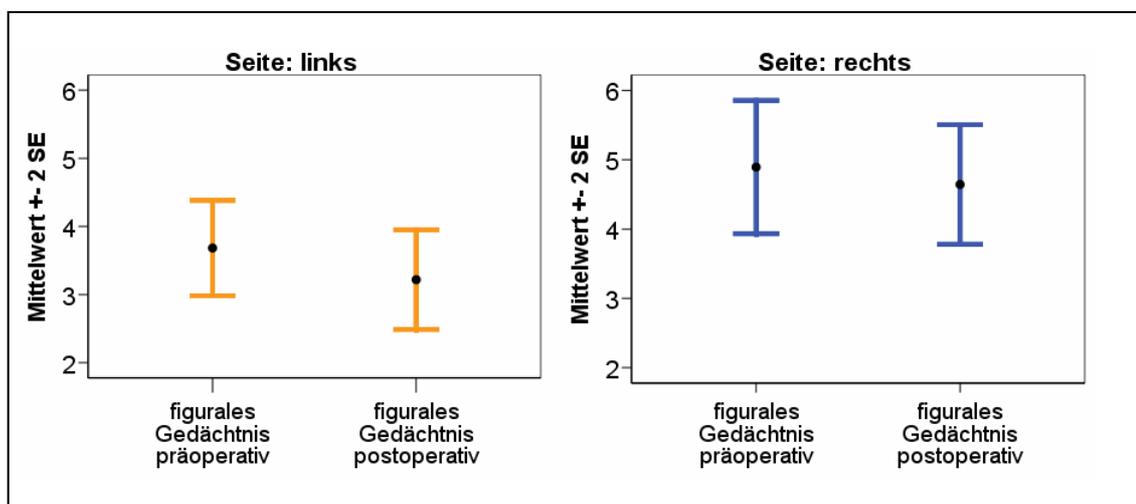
(\*p<.05 \*\*p<.01 \*\*\*p<.001)

Wie der T-Test für abhängige Stichproben ergibt, verschlechtert sich die Gruppe der linken TLE-Patienten nach der SAH signifikant im verbalen Gedächtnis ( $t=2,843$ ;  $p=0,007$ ). Die TLE-Patienten, bei denen eine SAH auf der rechten Seite durchgeführt wurde, zeigten nach der Operation hingegen keine Einbußen beim Verbalgedächtnis (Abbildung 17 und Tabelle 1).

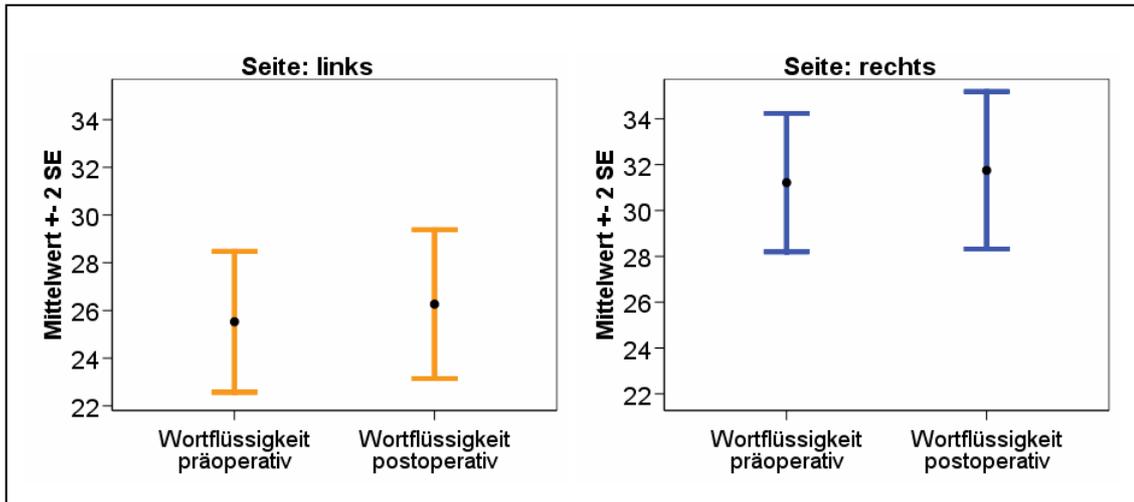


**Abbildung 17:** Verbales Gedächtnis prä- und postoperativ

Im Figuralgedächtnis sowie bei der Wortflüssigkeit zeigten weder die rechtsseitig noch die linksseitig betroffenen Patienten nach dem operativen Eingriff zur Anfallskontrolle Veränderungen (Abbildung 18 und 19 und Tabelle 1).

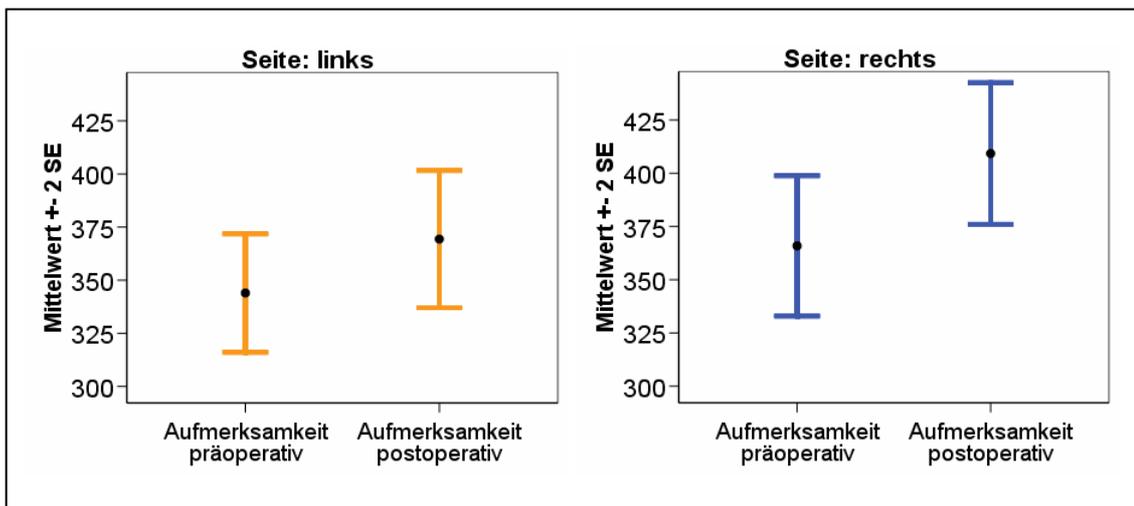


**Abbildung 18:** Figurales Gedächtnis prä- und postoperativ



**Abbildung 19:** Wortflüssigkeit prä- und postoperativ

Beim Test der Aufmerksamkeitsleistung hingegen erzielten nach der SAH sowohl die Patienten mit einer linken TLE ( $t=-2,290$ ;  $p=0,028$ ) als auch die mit einer rechten TLE ( $t=-3,633$ ;  $p=0,001$ ) signifikant bessere Ergebnisse im Vergleich zur präoperativen Testung (Abbildung 20 und Tabelle 1). Eine Untersuchung auf Interaktion ergab, dass diese signifikante Veränderung bei den Patienten mit rechter und linker TLE gleich stark war ( $f=1,196$ ;  $p=0,278$ ).



**Abbildung 20:** Aufmerksamkeit prä- und postoperativ

<b>Links</b>			
	<b>Transsyilvisch</b>	<b>Transkortikal</b>	<b>T-Wert</b>
Verb. Gedächtnis	M = -1,66 s = 3,117	M = -0,22 s = 2,489	-1,267 n.s.
Differenz post-prä	(n = 32)	(n = 9)	
Fig. Gedächtnis	M = -0,52 s = 2,322	M = -0,25 s = 0,866	-0,510 n.s.
Differenz post-prä	(n = 31)	(n = 8)	
Wortflüssigkeit	M = 0,44 s = 5,632	M = 2,00 s = 4,243	-0,720 n.s.
Differenz post-prä	(n = 27)	(n = 8)	
Aufmerksamkeit	M = 3,33 s = 8,327	M = 5,00 s = 7,047	-0,474 n.s.
Differenz post-prä	(n = 21)	(n = 7)	
<b>Rechts</b>			
	<b>Transsyilvisch</b>	<b>Transkortikal</b>	<b>T-Wert</b>
Verb. Gedächtnis	M = 0,65 s = 4,056	M = 0,25 s = 2,435	0,256 n.s.
Differenz post-prä	(n = 20)	(n = 8)	
Fig. Gedächtnis	M = -0,05 s = 2,350	M = -0,75 s = 1,488	0,777 n.s.
Differenz post-prä	(n = 20)	(n = 8)	
Wortflüssigkeit	M = 1,80 s = 6,872	M = 0,86 s = 4,981	0,332 n.s.
Differenz post-prä	(n = 20)	(n = 7)	
Aufmerksamkeit	M = 6,94 s = 7,719	M = 5,71 s = 5,678	0,381 n.s.
Differenz post-prä	(n = 18)	(n = 7)	

**Tabelle 2:** Vergleich neuropsychologischer Parameter nach transsyilvischem und transkortikalem Zugang

Wie in Tabelle 2 zu sehen ist, unterscheidet sich die Gruppe der TLE-Patienten, bei denen die SAH über den transsyilvischen Zugang durchgeführt wurde, nicht signifikant von der Gruppe mit dem transkortikalen Zugang bezüglich der postoperativen Veränderungen der getesteten kognitiven Funktionen. Daher muss Hypothese 5 abgelehnt werden, die vorhersagt, dass Patienten, die über den transkortikalen Zugang operiert wurden eine verbesserte Aufmerksamkeits- und Wortflüssigkeitsleistung zeigen im Vergleich zu Patienten, bei denen eine transsyilvische SAH durchgeführt wurde. So ergibt der T-Test für unabhängige Stichproben keine signifikanten Unterschiede bei den Zugangsgruppen in den Differenzwerten, die gebildet wurden, indem der präoperative von dem jeweiligen postoperativen Testwert abgezogen wurde. Positive Werte weisen dabei auf eine Verbesserung nach der Operation hin, negative Werte entsprechend auf eine Verschlechterung. Die Analyse zeigte zudem, dass es auch präoperativ keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Zugangs-Gruppen bezüglich der neuropsychologischen Parameter gab.

Die Analyse zur Anfallskontrolle ergab, dass eine postoperative Anfallsfreiheit keinen signifikanten Einfluss auf Verschlechterungen oder Verbesserungen der neuropsychologischen Leistungen nach einer SAH hat.

#### **4.2 Ergebnisse der VBM-Analyse**

Die folgenden Tabellen 3-9 und Abbildungen 21-37 zeigen die signifikanten Ergebnisse der SPM-Ausgabe für die gepaarten T-Tests, mit deren Hilfe zum einen allein hirnstrukturelle Veränderungen nach der SAH und zum anderen hirnstrukturelle Unterschiede in Zusammenhang mit den neuropsychologischen Funktionen als Kovariate berechnet wurden. Bei diesen Berechnungen wurde jeweils das Gebiet maskiert, das durch die SAH resiziert wurde. Die Ergebnisse beziehen sich somit nur auf Regionen, die nicht unmittelbar durch die Operation betroffen waren.

Beim Vergleich der Hirnstrukturen der linksseitig betroffenen TLE Patienten zum Zeitpunkt vor der Operation mit den Strukturen nach der Operation zeigt sich eine signifikante Abnahme der Dichte von grauer Substanz, die sich ausgehend von den linken mesialen Strukturen zum linken Pallidum und Putamen sowie zum linken und rechten Nucleus caudatus ausdehnt (Voxel-Höchstwert bei den Koordinaten  $x, y, z = 22, 4, -20$ ). Weiterhin nahm die Konzentration der grauen Substanz im Bereich des rechten Gyrus parietalis superior (Voxel-Höchstwert bei den Koordinaten  $x, y, z = -22, -64, 66$ ) signifikant ab. Diese Ergebnisse zeigten sich nach einer FDR-Korrektur auf einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  und sind in Tabelle 3 und Abbildung 21 und 22 zu sehen. Bei den folgenden Abbildungen sind die Bilder jeweils nach der radiologischen Konvention geflippt (gedreht), so dass die linke Hirnseite des Patienten rechts zu sehen ist und umgekehrt.

Eine signifikante Zunahme der Dichte der grauen Substanz war im Bereich des linken Gyrus praecentralis (Voxel-Höchstwert bei den Koordinaten  $x, y, z = 22, -24, 66$  und  $x, y, z = 32, 4, 32$ ) zu beobachten. Diese Zunahme war

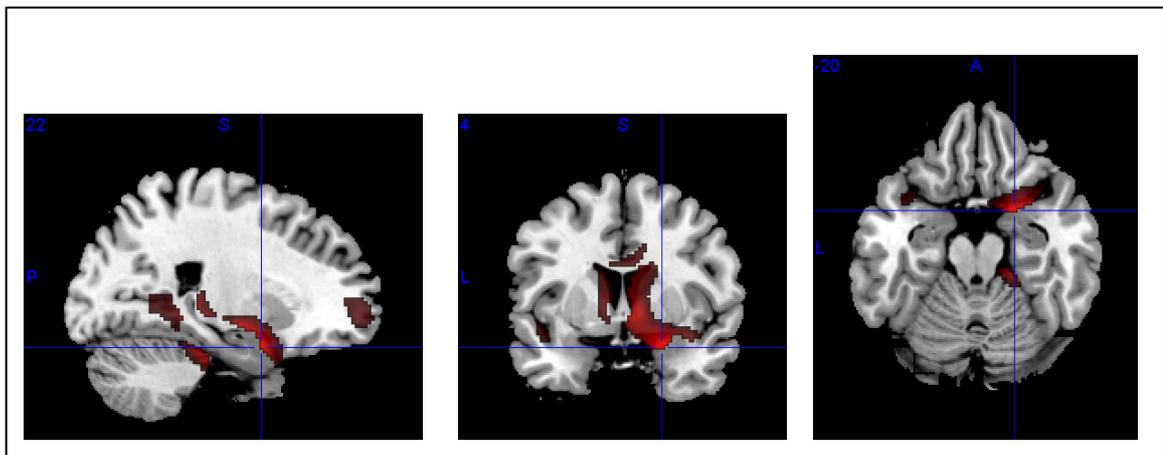
bei einer FDR-Korrektur auf einem Signifikanzniveau von  $\alpha=0,05$  signifikant (Tabelle 4 und Abbildung 23).

Seite der OP	Kontrast	Region	Seite	Koordinate			Cluster - größe	T- Wert	Korrektur	p<
				x	y	z				
links	Abnahme	Gyrus (G.) parahippocampalis	li	22	4	-20	9059	15,38	FDR	0,05
		Pallidum	li							
		Putamen	li							
		Nucleus (N.) caudatus	li+re							
		G. parietalis sup.	re	-22	-64	66	305	3,56	FDR	0,05

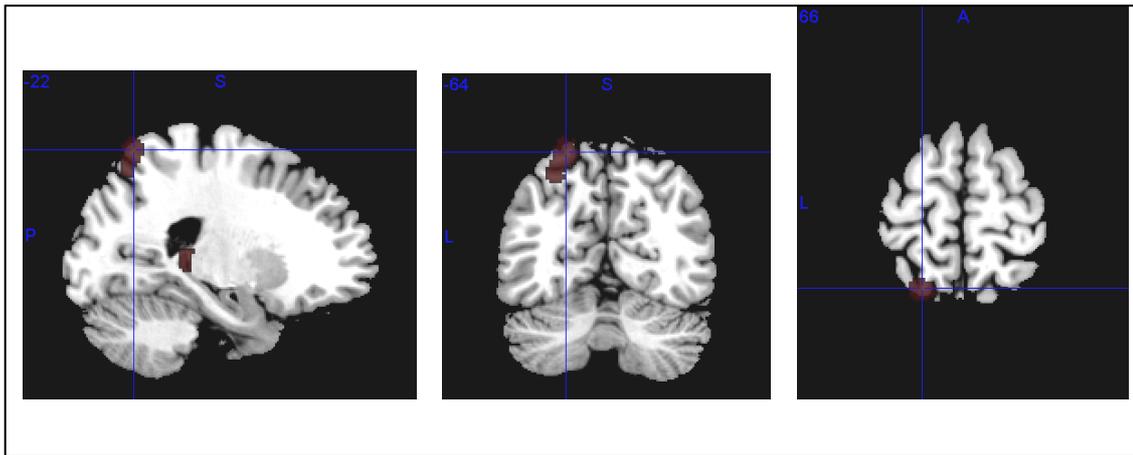
**Tabelle 3:** Areale mit einer *Abnahme* der Dichte an grauer Substanz nach linksseitiger SAH (maskiertes Resektionsgebiet)

Seite der OP	Kontrast	Region	Seite	Koordinate			Cluster - größe	T- Wert	Korrektur	p<
				x	y	z				
links	Zunahme	G. praecentralis	li	22	-24	66	515	5,10	FDR	0,05
		G.praecentralis	li	32	2	32	384	7,34	FDR	0,05

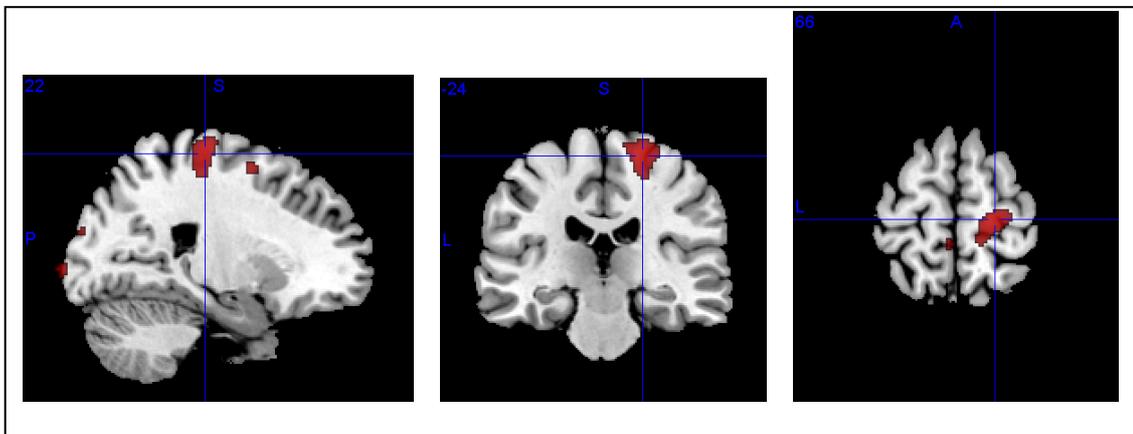
**Tabelle 4:** Areale mit einer *Zunahme* der Dichte an grauer Substanz nach linksseitiger SAH (maskiertes Resektionsgebiet)



**Abbildung 21:** T1-MR-Bild (sagittal, koronar und axial) mit Overlay der *Abnahme* an Konzentration der grauen Substanz im Bereich des linken G. parahippocampalis mit Ausdehnung ins linke Pallidum und Putamen sowie in den linken und rechten N. caudatus bei linksseitig operierten TLE-Patienten (bei maskierten Resektionsgebiet)



**Abbildung 22:** T1-MR-Bild (sagittal, koronar und axial) mit Overlay der *Abnahme* an Konzentration der grauen Substanz im Bereich des rechten superioren G. parietalis bei linksseitig operierten TLE-Patienten (bei maskierten Resektionsgebiet)



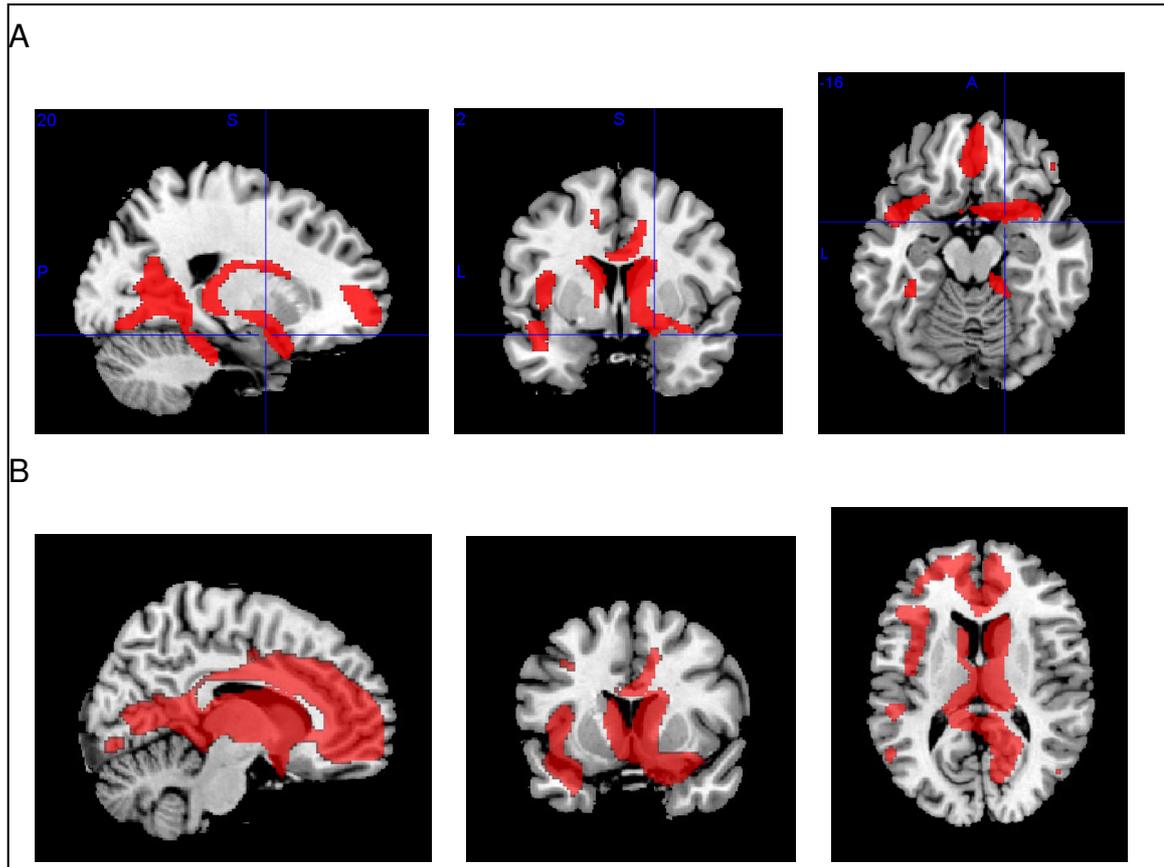
**Abbildung 23:** T1-MR-Bild (sagittal, koronar und axial) mit Overlay der *Zunahme* an Konzentration der grauen Substanz im Bereich des linken Gyrus praecentralis bei linksseitig operierten TLE-Patienten (bei maskierten Resektionsgebiet)

Die statistische Analyse der Daten des verbalen Gedächtnistests ergab eine signifikante Verschlechterung nach der SAH ( $t=2,843$ ;  $p=0,007$ ). Bei Hinzuziehen der prä- und postoperativen Werte des verbalen Gedächtnisses als Kovariate in die VBM-Analyse zeigte sich bei Verschlechterung dieser Werte eine signifikante Abnahme der Dichte an grauer Substanz vor allem am Rande der linken Amygdala mit Ausdehnung in den linken und rechten N. caudatus und des linken G. cinguli, den linken Thalamus sowie den linken und rechten G. frontalis superior und G. orbitofrontalis (Voxel-Höchstwerte bei den Koordinaten  $x, y, z = 20, 2, -16$ ) bei linksseitig operierten Patienten. Weiterhin zeigt sich im Zusammenhang mit einer Verschlechterung des Verbalgedächtnisses bei diesen Patienten eine Abnahme der grauen Substanz im Bereich der linken

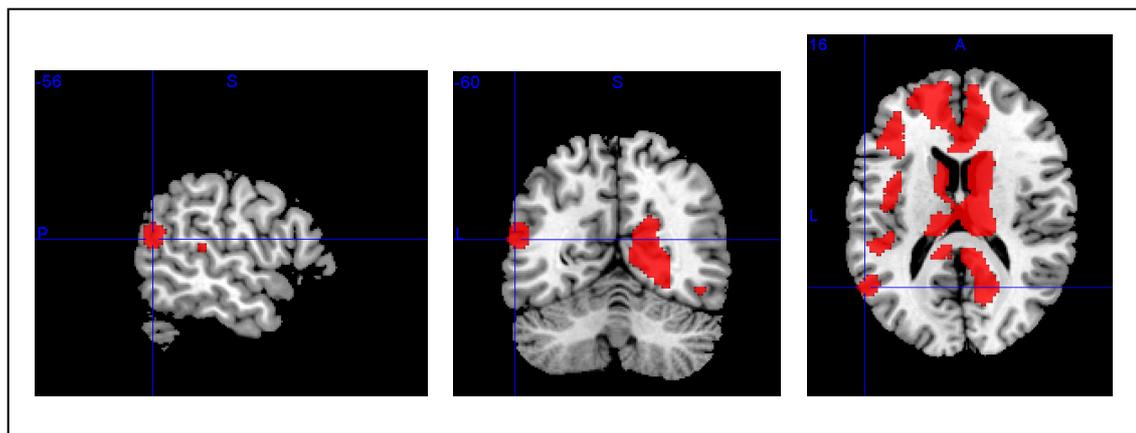
rolandisch-opercularen Region (Voxel-Höchstwerte bei den Koordinaten x, y, z = 40, -22, 24) und der rechten rolandisch-opercularen Region (Voxel-Höchstwerte bei den Koordinaten x, y, z = -42, -32, 24) sowie des rechten G. temporalis medialis (Voxel-Höchstwerte bei den Koordinaten x, y, z = -56, -60, 16) und linken G. temporalis medialis (Voxel-Höchstwerte bei den Koordinaten x, y, z = 44, -64, 0) mit Ausdehnung in den linken G. temporalis inferior. Diese in Tabelle 5 und Abbildungen 24-25 dargestellten Ergebnisse resultierten aus einer FDR-Korrektur auf einem Signifikanzniveau von 0,05.

Seite der OP	Kontrast	Region	Seite	Koordinate			Clustergröße	T-Wert	Korrektur	p<
				x	y	z				
links	Abnahme	Amygdala	li	20	2	-16	17972	7,79	FDR	0,05
		N. caudatus	li+re							
		G. cinguli	li							
		Thalamus	li							
		G. frontalis superior	li+re							
		G. orbitofrontalis	li+re							
		Roland. Operculum	li	40	-22	24	229	3,70	FDR	0,05
		Roland. Operculum	re	-42	-32	24	237	3,45	FDR	0,05
		G. temporalis medialis	re	-56	-60	16	138	3,53	FDR	0,05
		G. temporalis medialis	li	44	-64	0	154	3,50	FDR	0,05
		G. temporalis inferior								

**Tabelle 5:** Areale mit einer *Abnahme* der Dichte an grauer Substanz in Zusammenhang mit einer Verschlechterung des *verbalen Gedächtnisses* nach einer linksseitigen SAH (Resektionsgebiet maskiert)



**Abbildung 24:** T1-MR-Bild (sagittal, koronar und axial) mit Overlay der *Abnahme* an Konzentration der grauen Substanz in Zusammenhang mit einer Verschlechterung im *Verbalgedächtnis* am Rande der linken Amygdala mit Ausdehnung in den linken und rechten N. caudatus und den linken G. cinguli (A) sowie mit Ausdehnung in den linken Thalamus und den rechten und linken G. frontalis superior und G. orbitofrontalis (B) bei linksseitig operierten TLE-Patienten (bei maskierten Resektionsgebiet)

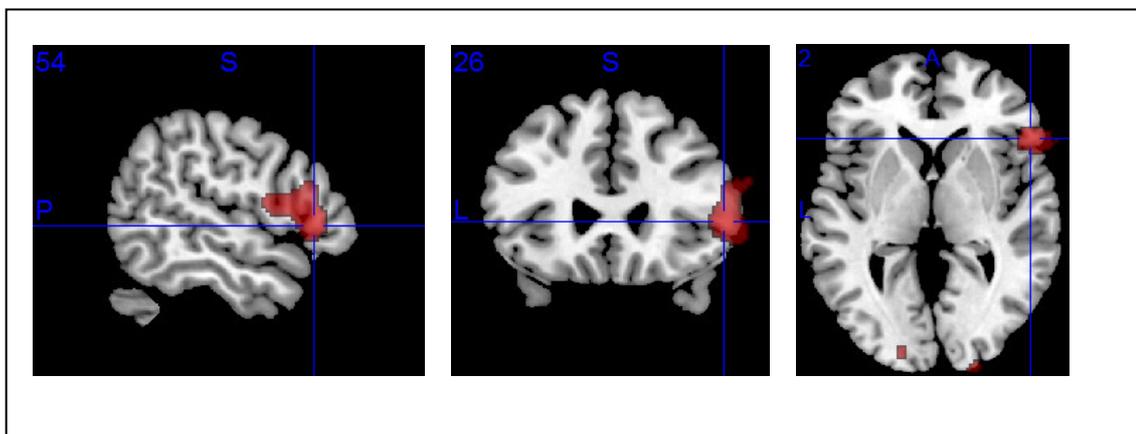


**Abbildung 25:** T1-MR-Bild (sagittal, koronar und axial) mit Overlay der *Abnahme* an Konzentration der grauen Substanz in Zusammenhang mit einer Verschlechterung im *Verbalgedächtnis* im Bereich des rechten G. temporalis medialis bei linksseitig operierten TLE-Patienten (bei maskierten Resektionsgebiet)

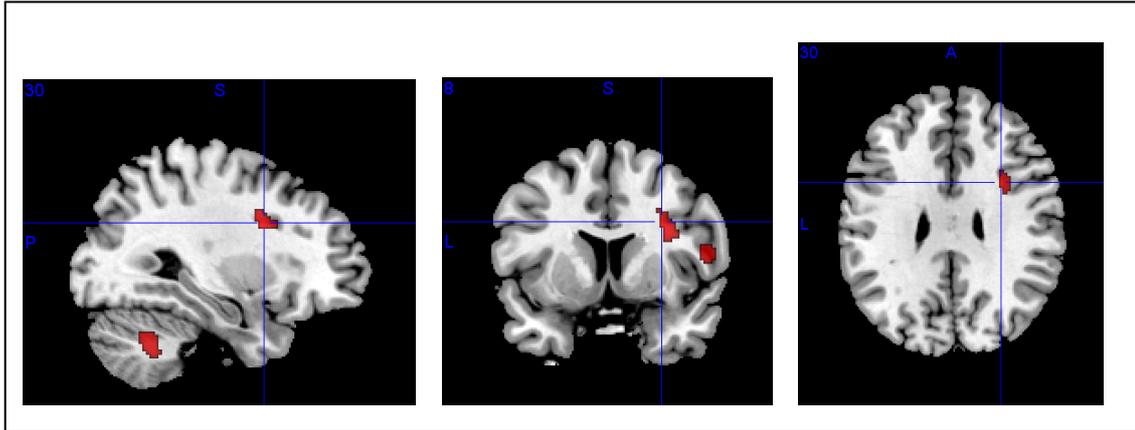
Wie die statistische Analyse gezeigt hat, verbessert sich bei den linksseitig betroffenen TLE-Patienten die Aufmerksamkeitsleistung nach der SAH signifikant ( $t=-2,29$ ;  $p=0,028$ ). Mit dieser Verbesserung geht eine signifikante Zunahme der Dichte an grauer Substanz im Bereich des inferioren Gyrus frontalis triangularis (Voxel-Höchstwerte bei den Koordinaten  $x, y, z = 54, 26, 2$ ), des Gyrus frontalis inferior opercularis (Voxel-Höchstwerte bei den Koordinaten  $x, y, z = 30, 8, 30$ ) und des Gyrus praecentralis (Voxel-Höchstwerte bei den Koordinaten  $x, y, z = 20, -26, 66$ ) der linken Seite einher. Weiterhin zeigt sich in diesem Zusammenhang eine erhöhte Dichte der grauen Substanz im linken lateralen Cerebellum (Voxel-Höchstwerte bei den Koordinaten  $x, y, z = 30, -56, -36$ ) sowie im rechten Precuneus (Voxel-Höchstwerte bei den Koordinaten  $x, y, z = -2, -38, 58$ ). Diese Ergebnisse, die unkorrigierte bei  $p=0,001$  Signifikanz erhalten, sind in Tabelle 6 und den Abbildung 26-30 dargestellt.

Seite der OP	Kontrast	Region	Seite	Koordinate			Clustergröße	T-Wert	Korrektur	p<
				x	y	z				
links	Zunahme	G. frontalis triangularis inferior	li	54	26	2	589	4,53	unk.	0,001
		G. frontalis opercularis	li	30	8	30	98	4,87	unk.	0,001
		G. praecentralis	li	20	-26	66	201	4,28	unk.	0,001
		Cerebellum lat.	li	30	-56	-36	105	4,32	unk.	0,001
		Precuneus	re	-2	-38	58	188	3,97	unk.	0,001

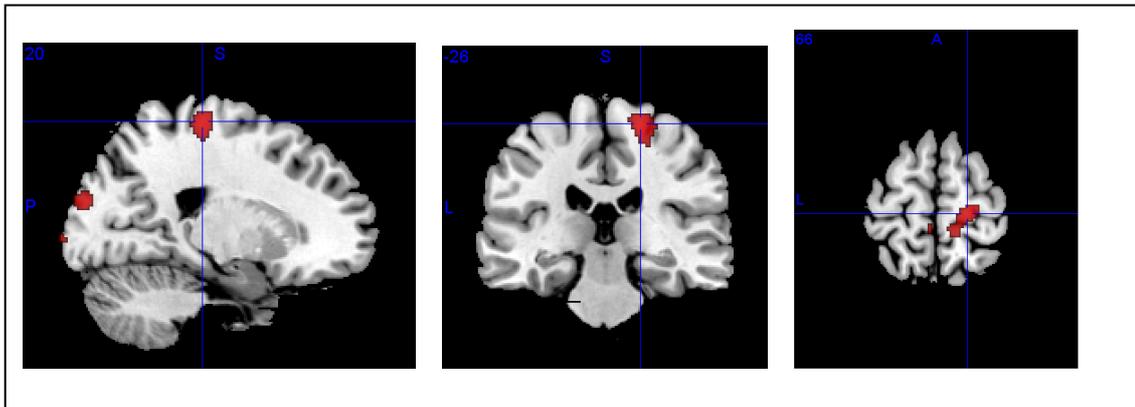
**Tabelle 6:** Areale mit einer *Zunahme* der Dichte an grauer Substanz in Zusammenhang mit einer Verbesserung der *Aufmerksamkeitsleistung* nach einer linksseitigen SAH (Resektionsgebiet maskiert)



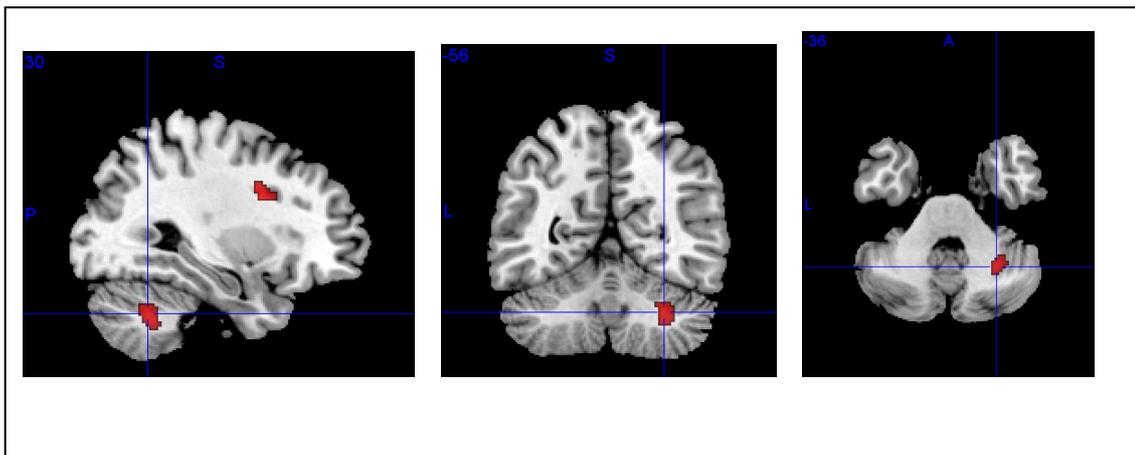
**Abbildung 26:** T1-MR-Bild (sagittal, koronar und axial) mit Overlay der *Zunahme* an Konzentration der grauen Substanz in Zusammenhang mit einer Verbesserung in der *Aufmerksamkeitsleistung* im Bereich des linken Gyrus frontalis inferioris triangularis bei linksseitig operierten TLE-Patienten (bei maskierten Resektionsgebiet)



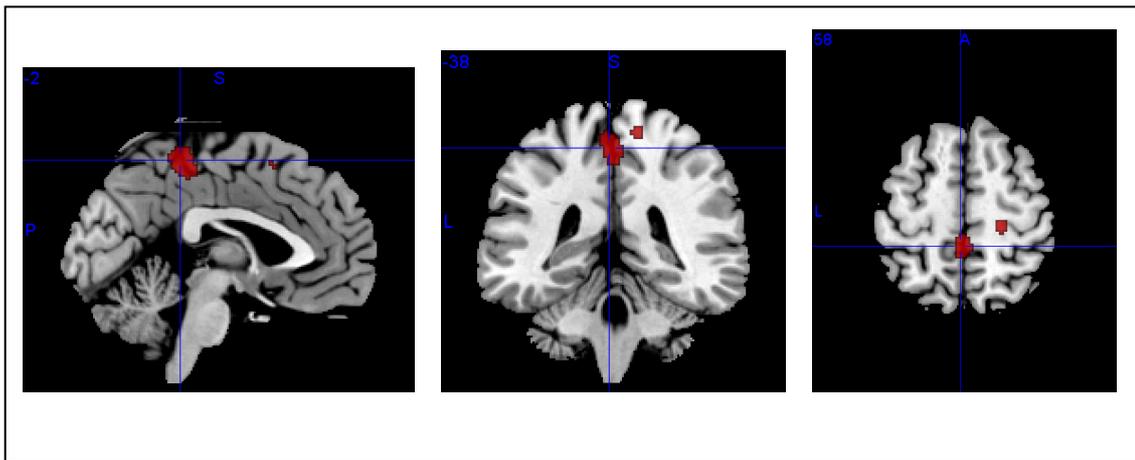
**Abbildung 27:** T1-MR-Bilder (sagittal, koronar und axial) mit Overlay der *Zunahme* an Konzentration der grauen Substanz in Zusammenhang mit einer Verbesserung in der *Aufmerksamkeitsleistung* im Bereich des linken Gyrus frontalis inferior opercularis bei linksseitig operierten TLE-Patienten (bei maskierten Resektionsgebiet)



**Abbildung 28:** T1-MR-Bilder (sagittal, koronar und axial) mit Overlay der *Zunahme* an Konzentration der grauen Substanz in Zusammenhang mit einer Verbesserung in der *Aufmerksamkeitsleistung* im Bereich des linken Gyrus praecentralis bei linksseitig operierten TLE-Patienten (bei maskierten Resektionsgebiet)



**Abbildung 29:** T1-MR-Bilder (sagittal, koronar und axial) mit Overlay der *Zunahme* an Konzentration der grauen Substanz in Zusammenhang mit einer Verbesserung in der *Aufmerksamkeitsleistung* im Bereich des linken lateralen Cerebellums bei linksseitig operierten TLE-Patienten (bei maskierten Resektionsgebiet)

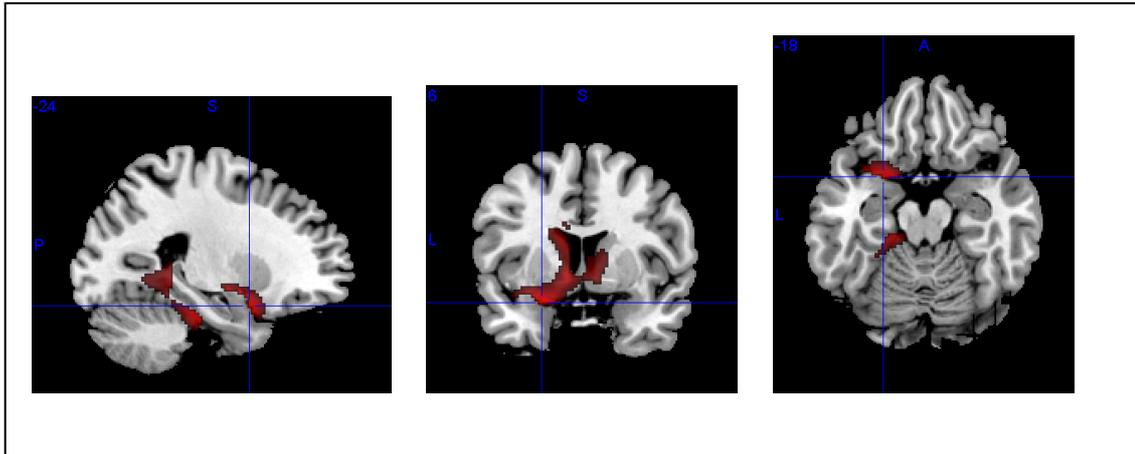


**Abbildung 30:** T1-MR-Bilder (sagittal, koronar und axial) mit Overlay der *Zunahme* an Konzentration der grauen Substanz in Zusammenhang mit einer Verbesserung in der *Aufmerksamkeitsleistung* im Bereich des rechten Precuneus bei linksseitig operierten TLE-Patienten (bei maskierten Resektionsgebiet)

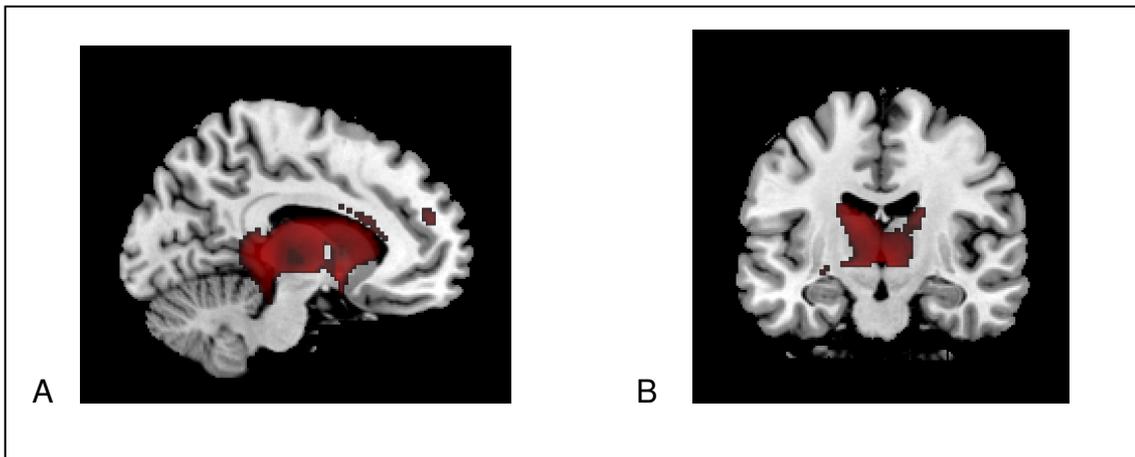
Bei den rechtsseitig operierten Patienten zeigt der gepaarte T-Test der prä- und postoperativen MRTs eine signifikante Abnahme der Dichte an grauer Substanz im Bereich des rechten superioren Temporalpol (Voxel-Höchstwerte bei den Koordinaten  $x, y, z = -24, 6, -18$ ) mit Ausdehnung in den rechten und linken Thalamus und N. caudatus auf einem Signifikanzniveau von 0,05 bei FDR-Korrektur (Tabelle 7 und Abbildungen 31-32).

Seite der OP	Kontrast	Region	Seite	Koordinate			Clustergröße	T-Wert	Korrektur	p<
				x	y	z				
rechts	Abnahme	Temporalpol sup.	re	-24	6	-18	4654	11,58	FDR	0,05
		Thalamus	re+li							
		N. caudatus	re+li							

**Tabelle 7:** Areale mit einer *Abnahme* der Dichte an grauer Substanz nach einer rechtsseitigen SAH (Resektionsgebiet maskiert)



**Abbildung 31:** T1-MR-Bild (sagittal, koronar und axial) mit Overlay der *Abnahme* an Konzentration der grauen Substanz im Bereich des rechten superioren Temporalpols bei rechtsseitig operierten TLE-Patienten (bei maskierten Resektionsgebiet)



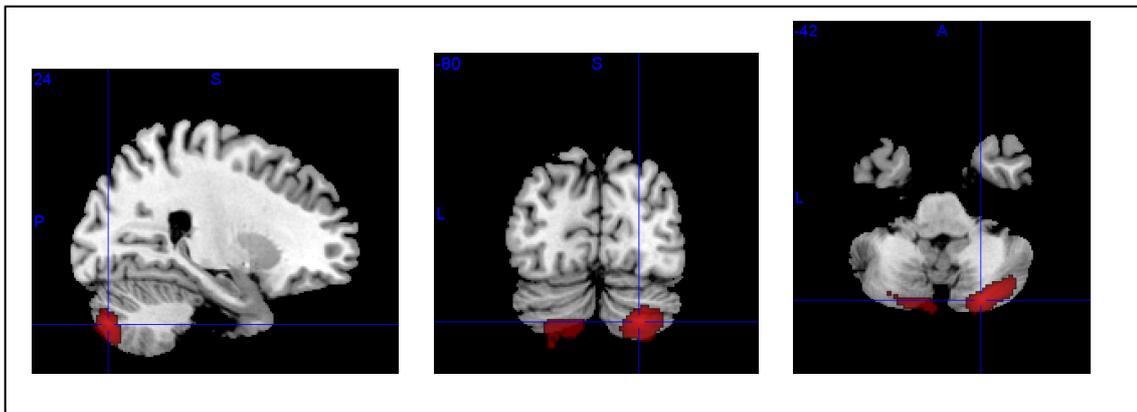
**Abbildung 32:** T1-MR-Bild (sagittal, koronar und axial) mit Overlay der *Abnahme* an Konzentration der grauen Substanz im Bereich des rechten Thalamus und N. caudatus (A) sowie des rechten und linken Thalamus (B) bei rechtsseitig operierten TLE-Patienten (bei maskierten Resektionsgebiet)

Eine signifikante Zunahme der Konzentration der grauen Substanz zeigt sich nach einer rechtsseitigen SAH bei maskierten Resektionsgebiet im linken medialen Cerebellum (Voxel-Höchstwerte bei den Koordinaten  $x, y, z = 24, -80, -42$ ), im rechten medialen Cerebellum (Voxel-Höchstwerte bei den Koordinaten  $x, y, z = -16, -82, -44$ ), im Bereich des rechten Supplementär-motorischen Areals (Voxel-Höchstwerte bei den Koordinaten  $x, y, z = 0, 10, 56$ ) und des linken G. temporalis inferior (Voxel-Höchstwerte bei den Koordinaten  $x, y, z = 62, -30, -20$ ). Diese Ergebnisse zeigten sich nach einer FDR-Korrektur auf einem

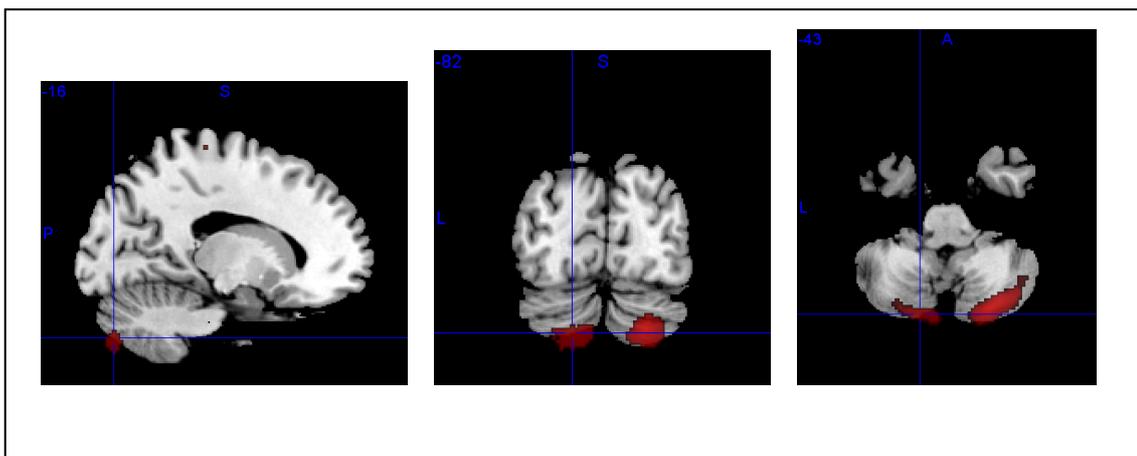
Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  und sind in Tabelle 8 und Abbildung 33 - 36 zu sehen.

Seite der OP	Kontrast	Region	Seite	MNI-Koordinate			Clustergröße	T-Wert	Korrektur	p<
				x	y	z				
rechts	Zunahme	Med. Cerebellum	li	24	-80	-42	655	5,21	FDR	0,05
		Med. Cerebellum	re	-16	-82	-44	319	3,77	FDR	0,05
		Supp.-motorisches Areal	re	0	10	56	1222	4,27	FDR	0,05
		G. temporalis inf.	li	62	-30	-20	328	4,22	FDR	0,05

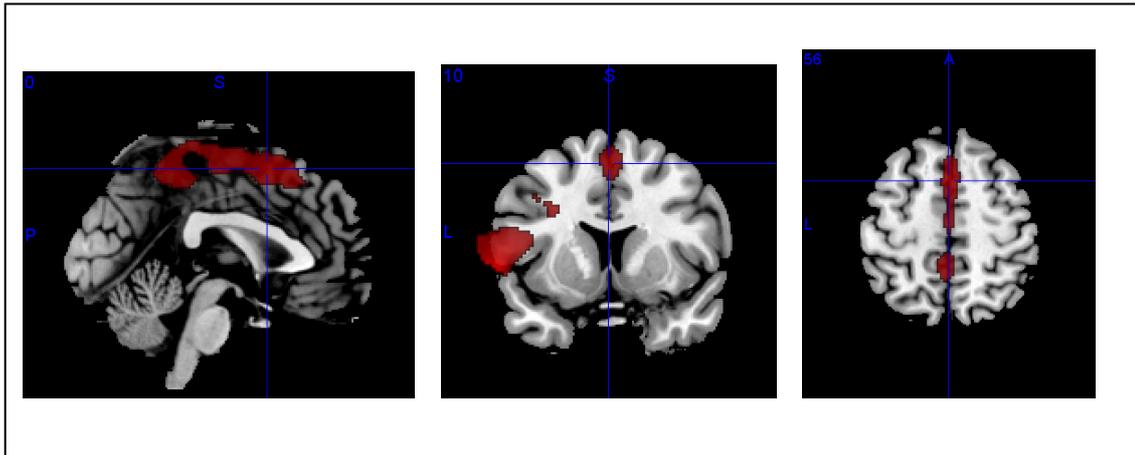
**Tabelle 8:** Areale mit einer *Zunahme* der Dichte an grauer Substanz nach einer rechtsseitigen SAH (Resektionsgebiet maskiert)



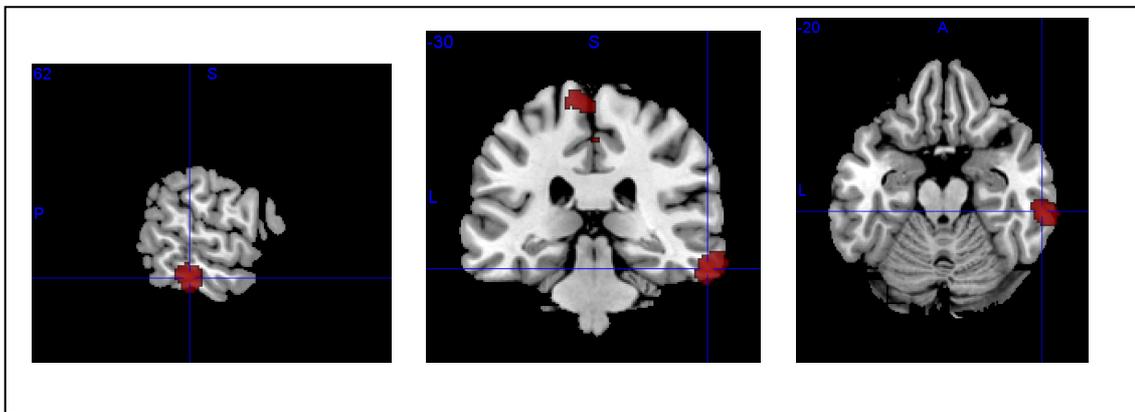
**Abbildung 33:** T1-MR-Bild (sagittal, koronar und axial) mit Overlay der *Zunahme* an Konzentration der grauen Substanz im Bereich des linken medialen Cerebellums bei rechtsseitig operierten TLE-Patienten (bei maskiertem Resektionsgebiet)



**Abbildung 34:** T1-MR-Bild (sagittal, koronar und axial) mit Overlay der *Zunahme* an Konzentration der grauen Substanz im Bereich des rechten medialen Cerebellums bei rechtsseitig operierten TLE-Patienten (bei maskiertem Resektionsgebiet)



**Abbildung 35:** T1-MR-Bild (sagittal, koronar und axial) mit Overlay der *Zunahme* an Konzentration der grauen Substanz im Bereich des rechten Supplementär-motorischen Areals bei rechtsseitig operierten TLE-Patienten (bei maskierten Resektionsgebiet)

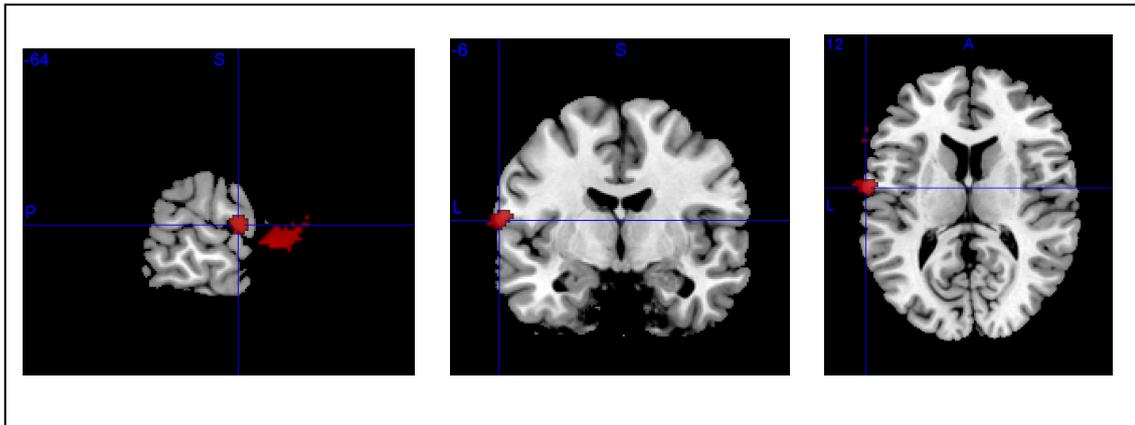


**Abbildung 36:** T1-MR-Bild (sagittal, koronar und axial) mit Overlay der *Zunahme* an Konzentration der grauen Substanz im Bereich des linken G. temporalis inferior bei rechtsseitig operierten TLE-Patienten (bei maskierten Resektionsgebiet)

Die statistische Analyse der Testdaten des Aufmerksamkeitstests zeigte eine signifikante Zunahme der Leistung bei TLE-Patienten nach einer rechtsseitigen SAH ( $t=-3,63$ ;  $p=0,001$ ). In Zusammenhang mit dieser Verbesserung ist eine Zunahme der Konzentration an grauer Substanz in der rechten rolandisch-opercularen Region (Voxel-Höchstwerte bei den Koordinaten  $x, y, z = -62, 10, 0$ ) zu beobachten. Diese Zunahme zeigte sich auf einem unkorrigierten Signifikanzniveau von  $p=0,001$  und ist in Tabelle 9 und Abbildung 37 dargestellt.

Seite der OP	Kontrast	Region	Koordinate			Cluster- größe	T- Wert	Korrektur	p<	
			Seite	x	y					z
rechts	Zunahme	Roland. Operculum	re	-62	10	0	272	4,71	unk.	0,001

**Tabelle 9:** Areale mit einer *Zunahme* der Dichte an grauer Substanz nach einer rechtsseitigen SAH in Zusammenhang mit einer Verbesserung in der *Aufmerksamkeitsleistung* (Resektionsgebiet maskiert)



**Abbildung 37:** T1-MR-Bilder (sagittal, koronar und axial) mit Overlay der *Zunahme* an Konzentration der grauen Substanz in Zusammenhang mit einer Verbesserung in der *Aufmerksamkeitsleistung* im Bereich der rechten rolandisch-opercularen Region bei rechtseitig operierten TLE-Patienten (bei maskierten Resektionsgebiet)

Zusammenfassend hat die Studie gezeigt, dass eine linksseitig durchgeführte SAH bei der untersuchten Stichprobe jenseits des nicht berücksichtigten Resektionsgebietes zu einer Dichteabnahme der grauen Substanz im Bereich des ipsilateralen Pallidums, Putamens, des ipsi- und kontralateralen Nucleus caudatus und des kontralateralen Gyrus parietalis superior führte, sowie zu einer Dichtezunahme im Bereich des ipsilateralen Gyrus praecentralis. Bei einer signifikanten Verschlechterung des Verbalgedächtnisses zeigte sich bei den linksseitig betroffenen Patienten außerhalb der temporalen Strukturen eine Dichteabnahme der grauen Struktur beim ipsilateralen Gyrus cinguli, Thalamus und rolandischen Operculum sowie ipsi- und kontralateral beim Nucleus caudatus, Gyrus frontalis superior, Gyrus orbitofrontalis und Gyrus temporalis medialis. Eine signifikante Verbesserung in der *Aufmerksamkeitsleistung* ging bei diesen Patienten mit einer Dichtezunahme der grauen Substanz im ipsilateralen Gyrus frontalis triangularis

inferior, Gyrus frontalis opercularis, Gyrus praecentralis und Cerebellum sowie im kontralateralen Precuneus einher.

Eine rechtsseitige SAH hat bei der untersuchten Stichprobe zu einer Dichteabnahme der grauen Substanz im Bereich des ipsilateralen superioren Temporalpols mit Ausdehnung in den ipsi- und kontralateralen Thalamus und Nucleus caudatus sowie zu einer Dichtezunahme des ipsilateralen supplementär-motorischen Areals, des ipsi- und kontralateralen Cerebellums und des kontralateralen Gyrus temporalis inferior geführt. Eine signifikante Aufmerksamkeitsverbesserung zeigte sich zusammen mit einer Dichtezunahme der grauen Substanz im Bereich des ipsilateralen rolandischen Operculums bei rechtsseitig operierten TLE-Patienten.

Hier zeigt sich, dass es hirnstrukturelle Veränderungen gibt, die mit neuropsychologischen Veränderungen nach einer SAH in Zusammenhang stehen sowie Änderungen der Hirnstruktur, die keinen Beitrag zur Aufklärung der Unterschiede in neuropsychologischen Funktionen leisten oder nicht funktionell mit diesen Funktionen verbunden sind.

## 5. Diskussion

### 5.1 Kognitive Veränderungen nach einer SAH

Das erklärte Ziel der Epilepsiechirurgie ist es, den Epilepsiepatienten zur Anfallsfreiheit zu verhelfen. In diesem Sinne war der epilepsiechirurgische Eingriff bei 67% der TLE-Patienten, deren Daten in die vorliegende Studie eingegangen sind, erfolgreich. Dies ist ein Anteil, der in der Literatur vielfach berichtet wird (Paglioli, 2006; Wieser, 2003; Engel, 1993). Nach der erfolgreichen Anfallskontrolle ist ein weiteres Ziel, die kognitiven Einbußen, die eine Operation zur Anfallskontrolle mit sich bringen kann, so gering wie möglich zu halten.

Wenn man die kognitive Verhaltensebene betrachtet, zeigt die Studie, dass ein epilepsiechirurgischer Eingriff bei TLE-Patienten mit einem linksseitigen Fokus zu signifikanten Verschlechterungen im verbalen Gedächtnis führte. Dieses Ergebnis deckt sich mit dem der Metaanalyse von Lee und Kollegen (2002). In der Metaanalyse von 33 Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten mit linksseitiger TLE im verbalen Gedächtnis sowohl prä- als auch postoperativ schlechtere Leistungen vorwiesen als Patienten mit einer rechten TLE. Der präoperative Unterschied wurde auch in der vorliegenden Studie deutlich. Bei dem chirurgischen Eingriff der untersuchten Studien von Lee's Metaanalyse handelte es sich allerdings um eine anteriore Temporallappenresektion. Die vorliegende Untersuchung analysierte den Einfluss der SAH. Doch auch hier konnten andere Autoren bereits zeigen, dass es durch eine linksseitige SAH bei TLE-Patienten zu verbalen Gedächtniseinbußen kam. So führte in einer Studie von Ulrike Gleissner et al. (2002) eine SAH der linken Seite bei einer Stichprobe von 140 TLE-Patienten zu signifikanten Verschlechterungen des verbalen Gedächtnisses. Dieses Ergebnis, das sich drei Monate nach dem operativen Eingriff ergab, konnte sich von der gleichen Arbeitsgruppe (Gleissner et al., 2004) auch ein Jahr postoperativ finden lassen.

Erklären lässt sich diese Veränderung im Verbalgedächtnis nach einem linksseitigen Eingriff dadurch, dass bei typischer linksseitiger Sprachdominanz (die untersuchte Stichprobe bestand aus Rechtshändern) das Gedächtnissystem für verbalen Inhalt links-temporal lokalisiert ist. Zum einen wird dadurch deutlich, warum bereits vor der Operation die Patienten mit einer Ammonshornsklerose der linken Hemisphäre schlechtere Ergebnisse bei Aufgaben des verbalen Gedächtnistests erzielen als Patienten mit einer rechtsseitigen Ammonshornsklerose. Zum anderen zeigen die postoperativen Ergebnisse, dass die Resektion von Gewebe, welches noch funktionell in Gedächtnisfunktionen eingebunden ist, zu weiteren Gedächtnisverlusten führen kann.

Eine rechtsseitige SAH hingegen führte bei den TLE-Patienten zu keinen Veränderungen der visuell-räumlichen Gedächtnisleistung, die rechts-hemisphärisch lokalisiert ist. Diese Beobachtung machten auch Helmstaedter und Kollegen (2000). Die getesteten Patienten zeigten nach der SAH zudem keine Veränderungen bezüglich der formallexikalischen Wortflüssigkeit. Diese exekutive Funktion stellte sich in anderen Studien sowohl nach einer transsyilvischen SAH (Helmstaedter et al., 2008b) als auch nach einer transkortikalen SAH (Lutz et al., 2004) als verbessert dar. In der Tendenz zeigt die aktuell untersuchte Stichprobe eine Verbesserung der Wortflüssigkeit, doch diese Verbesserung erhält keine Signifikanz.

In der Aufmerksamkeitsleistung verbesserten sich die Patienten der Stichprobe signifikant nach der SAH – sowohl nach einer linksseitigen als auch nach einer rechtseitigen Resektion. Zu dem gleichen Ergebnis kamen auch Takaya et al. (2009). Allerdings erfolgte die SAH in der Untersuchung der Autoren über einen subtemporalen und nicht wie im vorliegenden Fall über einen transsyilvischen oder transkortikalen Zugang. Nach einer transsyilvischen SAH zeigten sich in einer Studie von Clusmann und Kollegen (2002) 44% der operierten Patienten in ihrer Aufmerksamkeitsleistung verbessert. Diese Verbesserung hing signifikant von einer erfolgreichen Anfallskontrolle ab. So können Anfälle, die sich von mesialen Regionen her ausbreiten, die Aufmerksamkeit, welche in frontalen Arealen lokalisiert ist, empfindlich stören.

Werden die Anfälle durch die SAH reduziert oder eliminiert, erfahren die Patienten eine Verbesserung in ihrer Aufmerksamkeit. In der vorliegenden Arbeit kann das reduzierte Anfallsaufkommen allerdings nicht als Ursache für die Aufmerksamkeitsverbesserung gesehen werden. Durchgeführte Analysen konnten diesen Zusammenhang nicht bestätigen.

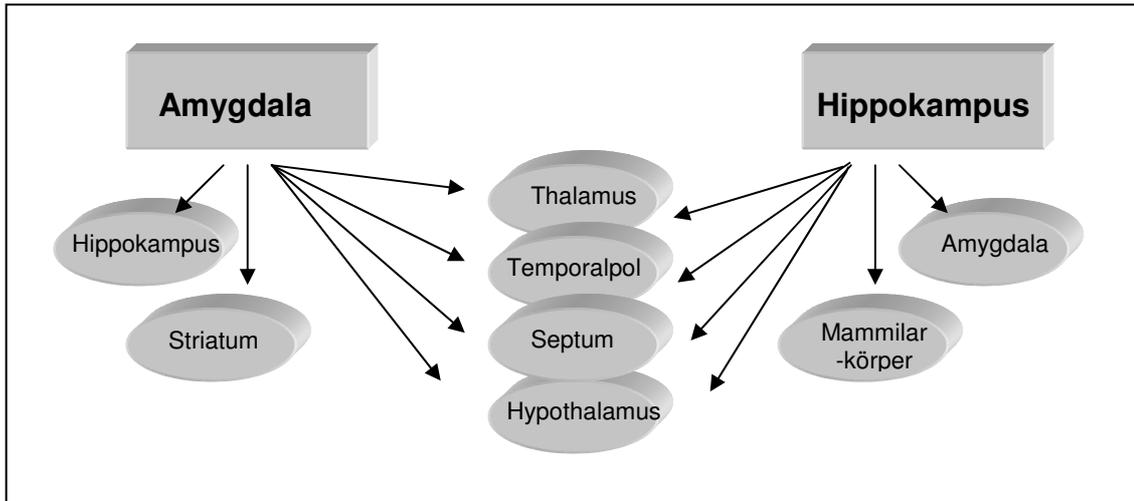
## **5.2 Extratemporale strukturelle Veränderungen nach einer SAH**

Mit den Veränderungen auf der Verhaltensebene bringt ein neurochirurgischer Eingriff in erster Linie hirnstrukturelle Veränderungen mit sich. Neben den tief greifenden Strukturveränderungen im mesio-temporalen Bereich handelte es sich dabei bei rechtsseitig operierten Patienten um eine Dichteabnahme der Neuronen im Bereich des ipsi- und kontralateralen Thalamus und Nucleus caudatus. Bei den Patienten, die einen linksseitigen epilepsiechirurgischen Eingriff erhalten haben, ergab sich eine Dichteabnahme der grauen Substanz im Bereich des ipsilateralen Pallidum, Putamen und Nucleus caudatus. Diese Strukturen lassen sich den Basalganglien zuordnen. Das Putamen und der Nucleus caudatus bilden zusammen das Striatum. Das Striatum wiederum ist afferent mit der Amygdala verbunden. Die Amygdala als Teil des limbischen Systems wird bei der SAH entfernt. Möglicherweise ziehen eine Resektion der Amygdala und die damit verbundene Elimination von Efferenzen zum Striatum eine Atrophie der Strukturen der Basalganglien mit sich. Der Verlust von neuronalem Input könnte also eine Atrophie der Strukturen bedingen, die Empfänger afferenter Signale sind. Hypothese 1, die besagt, dass die Neuronendichte von Strukturen, die eng mit den rezierten mesialen Arealen verbunden sind – vor allem die Bestandteilen des limbischen Systems- nach einer SAH zurück geht, lässt sich somit bestätigen. Diese Hypothese der „Deafferenzierung“ dient auch als eine der Erklärungen von Dupont et al. (2001) für das Ergebnis ihrer Studie. In dieser Studie beobachteten die Autoren einen Hypometabolismus im Bereich des Temporalpols nach einer SAH. Diese Beobachtung deckt sich gut mit der strukturellen Veränderung im Sinne einer Dichteabnahme im Bereich des ipsilateralen superioren Temporalpols nach einer rechtsseitigen SAH als ein Ergebnis der vorliegenden Studie. Auch hier erklärt die Hypothese der

Deafferenzierung gut die Dichteabnahme von einer Struktur, die in enger Verbindung mit den Strukturen steht, die bei einer SAH entfernt werden – nämlich mit dem Hippokampus und der Amygdala. So konnten Moran et al. (1987) in einer Tierstudie afferente Projektionen von sowohl der Amygdala als auch vom Hippokampus zum temporopolen Kortex nachweisen.

Weiterhin gehen von der Amygdala sowie vom Hippokampus Efferenzen unter anderem in den Thalamus – einem Bestandteil des limbischen Systems. Dieser nimmt in der Dichte seiner grauen Substanz ebenfalls signifikant nach einer SAH der rechten Seite ab. Auch hier findet Hypothese 1 Bestätigung. Eine Atrophie von Strukturen des limbischen Systems, die in enger strukturellen und/oder funktionellen Verbindung mit dem Hippokampus stehen, fanden auch Düzel et al. (2006). Die Autoren untersuchten bei 16 Patienten den Zusammenhang zwischen einer Hippokampusatrophie und Atrophien in anderen Hirnregionen. Hier fanden sie signifikante Zusammenhänge zwischen der Volumenabnahme des Hippokampus und einer Atrophie unter anderem des ipsilateralen Thalamus und des ipsilateralen Striatums. Wie in der vorliegenden Untersuchung zeigten sich hier zusammen mit Veränderungen einer bestimmten Hirnstruktur eine Modifikation von Strukturen, die afferent mit dieser verbunden sind und von ihr neuronalen Input erhalten.

Eine Frage, die man sich bei der vorliegenden Studie stellen muss, ist, warum nicht alle Strukturen, die afferent mit der Amygdala und dem Hippokampus verbunden sind, nach einer SAH in ihrer Dichte abnehmen. Die Efferenzen der Amygdala sind unter anderem der Thalamus, der Hypothalamus, der Hippokampus, das Striatum, das Septum (Trepel, 1995) und der Temporalpol. Der Hippokampus ist efferent verbunden mit dem Septum, dem Thalamus, dem Hypothalamus, den Corpus mamillare, der Amygdala (Trepel, 1995) und dem Temporalpol. Die Untersuchung ergibt eine Dichteabnahme nach einer SAH unter anderem im Striatum, im Thalamus und im Temporalpol (Abbildung 38).



**Abbildung 38:** Afferenzen von Amygdala und Hippokampus

Anhand der Abbildung wird deutlich, dass genau die Strukturen atrophieren, die sowohl mit der Amygdala als auch mit dem Hippokampus in enger Verbindung stehen. Hierzu zählen allerdings auch das Septum und der Hypothalamus. Möglicherweise nehmen nach einer SAH auch diese beiden Hirnstrukturen in ihrer Neuronendichte ab. Dies lässt sich mit der gewählten Ganzhirn-Methode der voxelbasierten Morphometrie schlecht untersuchen, da das verwendete Template, mit dessen Hilfe die errechneten Hirnkarten anatomischen Strukturen zugeordnet werden, so kleine Strukturen wie das Septum und den Hypothalamus nicht beinhaltet.

Sowohl die efferenten Fasern der Amygdala, als auch die des Hippokampus benutzen als Neurotransmitter Glutamat. Glutamat wirkt exzitatorisch, also erregend auf nachgeschaltete Strukturen. Eine Dichteabnahme dieser Strukturen wird vor diesem Hintergrund plausibel. Fehlende Erregung durch Glutamat oder ein gestörter Glutamattransport könnte die Ursache für die Abnahme der Neuronendichte sein (Rothstein et al., 1993).

Die hirnstrukturellen Veränderungen, die aus der vorliegenden Untersuchung hervorgehen, bestehen nicht lediglich aus einer Dichteabnahme der grauen Substanz in umschriebenen Bereichen. Auch eine Zunahme der Neuronendichte einiger Strukturen ließ sich beobachten. Hierzu zählen der linke Gyrus praecentralis nach einer linksseitigen SAH sowie des beidseitigen

Cerebellums und das rechte supplementär-motorische Areal (SMA) nach einer SAH der rechten Seite.

Zu einer Zunahme der grauen Substanz kann es durch vergrößerte Zellen, neurale oder gliale Zellgenese oder sogar durch Änderungen in der Durchblutung oder der interstitiellen Gewebeflüssigkeit kommen (May et al., 2007).

Von einer erhöhten Dichte der grauen Substanz von TLE-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden berichten auch Keller und Roberts (2008) in ihrer Metaanalyse, in die diverse Studien zur VBM bei TLE eingegangen sind. Neben hauptsächlich temporalen Unterschieden fanden die Autoren in den Untersuchungen eine Erhöhung der grauen Substanz in extratemporalen Lappen sowie subkortikalen Regionen. Betont wird dabei, dass sich im Vergleich zu dem Befund einer Verminderung der grauen Substanz nur relativ wenige Berichte zu einer Erhöhung derselben finden lassen. Zudem ist wichtig festzuhalten, dass es sich bei der Erhöhung der grauen Substanz um dessen Dichte bzw. Konzentration handelt und nicht um das Volumen. Auch in die Berechnungen der vorliegenden Untersuchung ging die Dichte und nicht das Volumen der grauen Substanz ein. Bei der Interpretation der Dichteerhöhung tun sich Keller und Roberts auch schwer. Zumal in ebendiesen Regionen (z. B. im Gyrus parahippocampalis bei Keller et al., 2002a) eine Dichteerhöhung im Vergleich zu gesunden Kontrollen zu beobachten war, in denen sich in anderen Studien wiederum eine Dichteabnahme zeigte. Als Ursache für die Dichteerhöhung dieser Untersuchungen spekulieren Keller und Kollegen, dass sich durch die extensive Hippokampusatrophie bei TLE-Patienten der an den Hippokampus angrenzende Gyrus parahippocampalis in seiner Position verschiebt. Diese Depositionierung manifestiert sich nach den Autoren eher in einer Dichteerhöhung als einer Änderung der lokalen Gewebemenge.

Eine Erklärung für die Dichteerhöhung der Neuronenkörper nach einer SAH in umschriebenen Gebieten lässt sich bei der vorliegenden Untersuchung nicht wirklich finden. Vor dem Hintergrund der Studie von Maguire et al. (2000),

die bei Taxifahrern einen signifikant größeren posterioren Hippokampus im Vergleich zu Kontrollpersonen fanden, ließe sich eine Dichteerhöhung erklären. Die Autoren konnten zeigen, dass mit zunehmender Dauer der Tätigkeit als Taxifahrer und damit das vielfältige Zugreifen auf räumlich-orientierende Funktionen auch das Volumen des posterioren Teils des Hippokampus zunahm. Eine Struktur kann also – wenn sie in ihrer Funktion regelmäßig und häufig „benutzt“ wird – an Volumen zunehmen. In der vorliegenden Untersuchung nehmen allerdings nur Strukturen in ihrer Dichte zu, die allesamt im Dienste von motorischen Funktionen stehen. Die Interpretation, dass Epilepsiepatienten nach einem (erfolgreichen) chirurgischen Eingriff mehr in Bewegung sind und dadurch die Neuronendichte in den entsprechenden Strukturen steigt, wäre eventuell haltbar, wenn die Patienten postoperativ aufgrund der erreichten Anfallsfreiheit weniger Depressionen zeigten als präoperativ. Die Daten der Stichprobe geben allerdings keinen Hinweis auf diese Annahme.

Diese Erklärung wäre plausibel, wenn es in Gebieten zu einer Dichteerhöhung gekommen wäre, die vor dem Hintergrund der Plastizität des Gehirns nach einem epilepsiechirurgischen Eingriff vermehrt Funktionen von resizierten Strukturen übernehmen. Denkbar wären also temporo-mesiale Gebiete der kontralateralen Seite. Doch hier war –abgesehen von einer Dichtezunahme im kontralateralen Gyrus temporalis inferior nach einer rechtsseitigen SAH– keine Dichteerhöhung nach einer SAH zu beobachten. Hypothese 2, die besagt, dass kontralaterale mesialen Strukturen durch die Plastizität des Gehirns in ihrer Neuronendichte zunehmen, kann daher nicht bestätigt werden.

### **5.3 Extratemporale Strukturänderungen in Zusammenhang mit kognitiven Veränderungen**

Eine zentrale Fragestellung der vorliegenden Untersuchung ist, wie sich eine SAH auf kognitive Funktionen in Zusammenhang mit Strukturveränderungen in extratemporo-mesialen Bereichen auswirkt. Es ließ sich zeigen, dass bei TLE-Patienten, die sich einer linksseitigen SAH

unterzogen haben, ein verschlechtertes Verbalgedächtnis mit einer extratemporalen Dichteabnahme der grauen Substanz im Bereich des linken cingulären Gyrus, des linken Thalamus sowie des linken und rechten Nucleus caudatus, superioren Gyrus frontalis, Gyrus orbitofrontalis und rolandischen Operculums einhergeht. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit der Untersuchung von Bonilha et al. (2007). Hier wurde allerdings kein prä-post-operativer Vergleich durchgeführt, sondern extratemporale Atrophien mit Gedächtnisdefiziten bei TLE-Patienten in Verbindung gesetzt. Doch auch dabei zeigten sich positive Korrelationen von verbalen Gedächtnisleistungen mit der Konzentration der grauen Substanz unter anderem im Gyrus cinguli sowie im superioren Gyrus frontalis. Zudem fanden die Autoren, genau wie in der vorliegenden Untersuchung, kein Zusammenhang zwischen Gedächtnisfunktionen und Strukturveränderungen bei Patienten mit einer TLE der rechten Seite. Auch Carrie Donald zeigte 2008 in ihrer Metaanalyse zur Verwendung von Neuroimaging zur Verhaltensanalyse bei Epilepsiepatienten ein reduziertes Gedächtnis in Zusammenhang mit Beeinträchtigungen sowohl von Teilen des Temporal- als auch von denen des Frontallappen-Systems. Neben den genannten Ergebnissen von Bonilha und Kollegen sind hier Verminderungen der grauen Substanz in limbischen und frontalen Arealen, dabei auch im orbitofrontalen und cingulären Kortex zu erwähnen.

Die funktionelle Beteiligung des limbischen Systems am Gedächtnis ist keine neue Erkenntnis. Tranel und Damasio haben schon 1995 davon berichtet. Auch eine Bedeutung des basalen Frontalhirns für Gedächtnisvorgänge ist bekannt. So ist gesichert, dass Störungen des deklarativen Gedächtnisses auf Läsionen sowohl des diencephalen als auch des temporalen Systems und des basalen Vorderhirns beruhen können (Hartje und Sturm, 2002). Die Autoren nehmen an, dass für die zeitlich begrenzten und dynamischen Prozesse der Enkodierung und Konsolidierung von Gedächtnisinhalten die Strukturen des limbischen Systems, also der Hippokampus und umgebende Strukturen, diencephale Strukturen und basales Vorderhirn, bedeutsam sind. Langfristige und endgültige Speicherung von Gedächtnisinhalten soll währenddessen in neokortikalen Arealen stattfinden. Dabei findet die Konsolidierung von Gedächtnisinhalten durch die Verbindung zwischen mesialen Regionen des

Temporallappens und dem Neokortex statt. Diese Verbindungen werden durch den entorhinalen Kortex, den perirhinalen sowie den Gyrus parahippocampalis erbracht (Squire und Zola, 1996). Eine Stärkung der Verbindung wird durch wiederholte und simultane Aktivierung der mesialen Areale erreicht. Dadurch erlangt der Gedächtnisspeicher eine Unabhängigkeit vom mesialen Temporallappen (Alvarez und Squire, 1994). In der Konsequenz führt eine Läsion im Bereich der mesialen Bereiche zu Gedächtnisproblemen. Wenn zusätzliche Areale - wie im Fall der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Stichprobe - atrophieren, die in einem Netzwerk aus limbischen und kortikalen Strukturen für Gedächtnisfunktionen verantwortlich sind, ist es wahrscheinlich, dass die resultierenden Gedächtnisdefizite gravierender sind, als wenn nur einzelne Bestandteile des Netzwerkes betroffen sind. Hierbei ist es allerdings schwierig, den Einfluss des Hippokampus getrennt von dem der anderen limbischen und kortikalen Strukturen zu betrachten.

Dass die Entfernung des Hippokampus, der Amygdala und des Gyrus parahippocampalis bei einer linksseitigen SAH zu Einbußen des Verbalgedächtnisses führt, ist, wie oben beschrieben, hinreichend bekannt. Die vorliegende Arbeit zeigt zudem, dass dabei auch weitere Strukturen des limbischen Systems sowie Areale des frontalen Kortex betroffen sind, die in einem Netzwerk an Gedächtnisfunktionen beteiligt sind. Somit kann Hypothese 3 angenommen werden. Es wurde gezeigt, dass eine Abnahme der Neuronendichte in extratemporalen Strukturen nach einer SAH mit der Verschlechterung neuropsychologischer Parameter einhergeht, die funktionell mit diesen Strukturen verbunden sind.

Neben einer Verschlechterung des Verbalgedächtnisses führte die linksseitige SAH bei dem untersuchten Patientenkollektiv zu einer Verbesserung der selektiven Aufmerksamkeitsleistung. Im Zusammenhang mit dieser Verbesserung ließ sich eine Dichtezunahme der grauen Substanz im Gyrus frontalis triangularis, Gyrus frontalis opercularis und Gyrus praecentralis des Frontallappens und des Kleinhirns ipsilateral bei linksseitigen SAH-Patienten sowie kontralateral im Precuneus des Parietallappens finden. Mittels der selektiven Aufmerksamkeit erfolgt die Auswahl aufgabenrelevanter Reize

und die Inhibition störender Informationen. Diese exekutive Funktion ist im Frontal- und Parietallappen lokalisiert (Kolb und Wishaw, 1993; Posner und Petersen, 1996).

Eine Übersichtsarbeit von Cabeza und Nyburg (2000), in die die Daten von 275 PET und fMRT-Studien, die sich mit Kognitionen befassen, eingehen, zeigt ebenso eine Lokalisation der selektiven Aufmerksamkeit in frontalen und parietalen Arealen. Auch Pollmann (2003) beschreibt in seinem Übersichtsartikel eine funktionelle Beteiligung der praecentralen Region und des Precuneus an der selektiven Aufmerksamkeit. Eine Neuronendichteerhöhung in diesem Bereich in Zusammenhang mit einer Verbesserung der selektiven Aufmerksamkeitsleistung bei der vorliegenden Stichprobe steht daher im Einklang mit den gängigen Erkenntnissen der Neuropsychologie. Hypothese 4 kann somit bestätigt werden. Eine Zunahme der Neurondichte von umschriebenen Arealen geht mit der Verbesserung einer neuropsychologischen Leistung einher, die funktionell mit diesem Areal verbunden ist.

Die Frage, die sich bei den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit zusätzlich stellt, ist, wie eine Dichteerhöhung der grauen Substanz im Kleinhirn mit der Aufmerksamkeitsverbesserung nach einer SAH im Zusammenhang steht. Bereits in den 1990er Jahren wurde durch diverse Studien die Annahme untermauert, dass das Kleinhirn – unabhängig von motorischen Funktionen – in verschiedene neuropsychologische Funktionen eingebunden ist – inklusive der Aufmerksamkeitsfunktion (z. B. Allen et al., 1997; Fiez et al., 1992; Schmahmann und Sherman, 1998). In einer fMRT-Studie mit gesunden Probanden zur selektiven Aufmerksamkeit zeigten Le und Kollegen (1998) eine Aktivierung u. a. in der lateralen cerebellaren Hemisphäre und im Precuneus des Parietallappens. Hier wird wiederum eine Übereinstimmung mit den strukturellen Ergebnissen der vorliegenden Arbeit deutlich.

Eine Dichteerhöhung von Neuronen in Zusammenhang mit verbesserter Aufmerksamkeitsleistung in parietalen Arealen und im Cerebellum kann über die bekannte Verbindung dieser Strukturen miteinander erklärt werden (Review

von Schmahmann und Pandya, 1989). Die Assoziationsfelder des posterioren Parietalkortex und präfrontale Areale – beide entscheidend für gerichtete Aufmerksamkeit – sind über die ventralen Brückenkerne mit dem Kleinhirn verbunden. Townsend und Kollegen (1999) sehen bei einer Beteiligung des Kleinhirns am Netzwerk der Aufmerksamkeit das Cerebellum als vorgeschaltete Struktur, welche relativ unspezifisch auf verschiedene Komponenten wirkt. Dabei führt der frontale Kortex seine Funktionen nur bei unbeeinträchtigtem cerebellaren Input ungehindert aus. Der Einfluss des Cerebellums auf kognitive Funktionen und speziell auf die Aufmerksamkeit ist nach dieser Theorie und auch nach der von Courchesne und Allen (1997) nur global und in einer Vorbereitungsfunktion für mentale Operationen zu sehen. In Anbetracht dieser Vorbereitungsfunktion könnte die Verbesserung der selektiven Aufmerksamkeit in Zusammenhang mit einer Dichteerhöhung der grauen Substanz im Kleinhirn erklärt werden. Durch die beschriebene Dichteerhöhung kann das Kleinhirn diese Vorbereitungsfunktion möglicherweise eher wahrnehmen als im präoperativen Zustand mit geringerer Dichte an Neuronen. In der Konsequenz zeigt sich eine verbesserte Leistung in der selektiven Aufmerksamkeit.

Bringt man diese Ergebnisse der Strukturveränderungen, die in Zusammenhang mit kognitiven Veränderungen stehen, in Deckung mit den Ergebnissen der rein strukturellen Auswertung, wird deutlich, dass es Strukturveränderungen gibt, die keinen Beitrag zur Aufklärung kognitiver Unterschiede vor und nach der SAH leisten. Hierzu zählt eine Dichteabnahme von Neuronen im linken Pallidum, Putamen und rechten Gyrus parietalis nach einer linken SAH sowie im rechten und linken Thalamus und Nucleus caudatus nach einer rechten SAH. Was die Zunahme der Dichte an grauer Substanz nach einer rechten SAH betrifft, handelt es sich um Veränderungen im beidseitigen Cerebellum, im rechten supplementär-motorischen Areal sowie im kontralateralen Gyrus temporalis inferior. Diese Strukturveränderungen klären zumindest keine Veränderungen in den kognitiven Funktionen auf, die in der vorliegenden Arbeit untersucht wurden. Würde man zusätzliche kognitive Parameter in die Analyse aufnehmen, besteht jedoch die Möglichkeit, dass sich weitere Zusammenhänge aufdecken lassen.

#### 5.4. Kritische Betrachtung der Methode

Die Vorteile der VBM wurden bereits genannt und liegen auf der Hand: Die Methode schließt das Gesamthirn in die Analyse ein, ist leistungsstark, vollautomatisiert und dadurch objektiv. Allerdings bringt sie auch Nachteile mit sich. Mit Hilfe der VBM lassen sich keine Aussagen bezüglich der Funktionalität bestimmter Hirnareale treffen. Auch mikroskopische Veränderungen und Angaben zur Zytoarchitektur lassen sich mit der Methode nicht erfassen.

Eine weitere Einschränkung der VBM ist die nicht perfekte Anpassung an den standardisierten Raum, welche während der Normalisierung der Bilder stattfindet. Dadurch, dass die Gehirne der Probanden nicht zu hundert Prozent an das Referenzgehirn angeglichen werden können, verbleiben regionale Unterschiede in den segmentierten Bildern.

Anders ist es bei der Anwendung der Methode der Deformationsbasierten Morphometrie (DBM). Die Anpassung hat bei dieser Methode eine hohe räumliche Auflösung, was dazu führt, dass kaum noch regionale Unterschiede zwischen den Gehirnen bestehen. Das Prinzip dieser Methode ist die Anwendung nichtlinearer Deformationen, also Verzerrungen. Diese nichtlineare Normalisierung hat eine Minimierung anatomischer Unterschiede zwischen zwei Bildern zur Folge. Die Informationen über vorherige strukturelle Unterschiede beinhalten nun die Deformationen und lassen sich in jedem Bildpunkt analysieren. Die Methode der DBM ist besonders geeignet für Analysen kleinster Volumenänderungen in longitudinalen Daten, da auch sehr kleine Unterschiede angepasst werden können (Gaser, 2005). Trotz dieser Vorteile wurde die DBM bei der vorliegenden Arbeit nicht als Methode gewählt, da durch sie keine einfache Mitteilung von fokalen Effekten möglich ist.

Ein weiterer Aspekt, der sich einer kritischen Betrachtung unterziehen muss, ist die Tatsache, dass sich durch die Entfernung bestimmter Strukturen im Gehirn die benachbarten Strukturen in ihrer Lage verschieben können. Diese Verlagerung könnte zusätzlich die Anpassung an den standardisierten Raum,

welche im Rahmen der Normalisierung der postoperativen MRT-Bilder vorgenommen wird, beeinträchtigen. Eine Zuordnung der Strukturen nach einem Anatomieatlas kann sich dadurch erschweren und als fehleranfällig erweisen.

Den Nachteilen, die die gewählte Methode mit sich bringt, steht bei der vorliegenden Arbeit eine gute Stichprobengröße sowie die Auswahl einer homogenen Patientenstichprobe bzw. eine Wiederholungsmessung gegenüber. Dadurch erhöht sich die Teststärke der statistischen Tests und führt damit zu einer Steigerung der Effizienz der angewandten Tests.

Bei den durchgeführten Analysen wurden nur Veränderungen in der grauen Substanz nach einer SAH betrachtet. Um weiteren Aufschluss über die Auswirkungen einer SAH zu erlangen wären in künftigen Forschungsarbeiten Analysen nötig, welche die Verbindungen der jeweiligen Regionen durch neuronale Faserverbindungen der weißen Substanz untersuchen. Denkbar wäre in diesem Zusammenhang eine Analyse mittels Diffusion Tensor Imaging (DTI). Bei einer SAH werden über die verschiedenen Zugänge einige Fasertrakte durchtrennt. So findet beim transsylvischen Zugang eine Durchtrennung der Nervenfaserbahn Fasciculus uncinatus statt, welche als Verbindung der Gyri des Frontallappens mit dem anterioren Ende des Temporallappens dient. Die weitere Erforschung der Auswirkung solcher Verbindungsunterbrechungen auf kognitive Funktionen bei der chirurgischen Behandlung der mesialen Temporallappenepilepsie erscheint sinnvoll.

Bei allen Bemühungen bleibt es nach wie vor ein schwieriges Unterfangen, der Komplexität des menschlichen Gehirns und auch der seiner Funktionen gerecht zu werden.

## 6. Zusammenfassung

Die Epilepsiechirurgie ist im Laufe der letzten Jahrzehnte zu Operationsstrategien übergegangen, bei denen immer mehr die Schonung von Gewebe im Vordergrund steht. So werden bei der SAH nur die temporo-mesialen Strukturen entfernt. Hierzu zählen der Hippokampus, die Amygdala und der Gyrus parahippocampalis.

Die vorliegende Arbeit geht der Frage nach, ob sich Regionen in ihrer Neuronendichte verändern, die außerhalb des Temporallappens liegen und dadurch nicht unmittelbar durch die Operation betroffen sind. Des Weiteren wird untersucht, welche extratemporalen Strukturveränderungen mit signifikanten Kognitionsveränderungen der betroffenen TLE-Patienten nach einer SAH zusammenhängen.

Um die Fragestellung zu untersuchen, wurden die Verhaltens- und MRT-Daten von 69 mTLE-Patienten untersucht, bei denen eine AHS diagnostiziert wurde und die sich einer SAH unterzogen haben. Die Auswertung der MRT-Daten fand unter Zuhilfenahme der Voxel-basierten Morphometrie statt. Diese Methode ermöglicht eine objektive Ganzhirnanalyse, durch die regionale Unterschiede in der Neuronendichte dargestellt werden können. Als kognitive Funktionen gingen die Daten des verbalen und figuralen Gedächtnisses, der Aufmerksamkeitsleistung und die der phonematischen Wortflüssigkeit in die Analyse ein.

Als Ergebnis der reinen MRT-Analyse zeigte sich eine signifikante Abnahme der extratemporalen Neuronendichte im ipsi- und kontralateralen Thalamus und Nucleus caudatus nach einer rechten SAH. Bei den Patienten, die einen linksseitigen epilepsiechirurgischen Eingriff erhalten haben, ergab sich eine Dichteabnahme der grauen Substanz im Bereich des ipsilateralen Pallidum, Putamen und Nucleus caudatus. Die Dichteabnahme lässt sich gut mit der Annahme einer Deafferenzierung diskutieren.

Eine Dichtezunahme der Neuronen konnte im linken Gyrus praecentralis nach einer linksseitigen SAH sowie im beidseitigen Cerebellum und im rechten supplementär-motorische Areal (SMA) nach einer SAH der rechten Seite beobachtet werden. Eine Erklärung für diese Dichtezunahme lässt sich bei der vorliegenden Datenlage nicht finden.

Die kombinierte Analyse der Verhaltens- und MRT-Daten ergab bei einer signifikanten Verschlechterung des Verbalgedächtnisses eine Neuronendichteabnahme außerhalb der temporalen Strukturen im ipsilateralen Gyrus cinguli, Thalamus und rolandischen Operculum sowie ipsi- und kontralateral im Nucleus caudatus, Gyrus frontalis superior und Gyrus orbitofrontalis bei linksseitig betroffenen Patienten. Damit einhergehende Gedächtnisverschlechterung lassen sich durch die Annahme erklären, dass extratemporale Areale atrophieren, die innerhalb eines funktionalen Netzwerkes mit den resezierten mesio-limbischen Strukturen verknüpft sind.

Die signifikante Verbesserung in der Aufmerksamkeitsleistung ging hingegen mit einer Dichtezunahme der grauen Substanz im ipsilateralen Gyrus frontalis triangularis inferior, Gyrus frontalis opercularis, Gyrus praecentralis und Cerebellum sowie im kontralateralen Precuneus einher. Bei rechtsseitig operierten TLE-Patienten zeigte sich eine signifikante Aufmerksamkeitsverbesserung zusammen mit einer Dichtezunahme der Neuronen im Bereich des ipsilateralen rolandischen Operculums. Erklärt wird hierbei die Aufmerksamkeitsverbesserung als Folge der Dichteerhöhung der grauen Substanz in Arealen, welche diese exekutive Funktion generieren. Zudem wird die Annahme der Beteiligung des Kleinhirns an kognitiven Funktionen im Sinne einer Vorbereitungsfunktion zur Diskussion der Aufmerksamkeitsverbesserung herangezogen.

Die Arbeit zeigt, dass die Selektivität der SAH insofern eingeschränkt ist, als dass der chirurgische Eingriff nicht nur zu Strukturänderungen im Resektionsbereich führt, sondern auch zu Änderungen, welche Areale des gesamten Gehirns betreffen. Damit gehen Veränderungen von neuropsychologischen Funktionen einher, die wiederum nicht lediglich auf die

Entfernung der mesialen Strukturen zurückzuführen sind, sondern auf das Eingreifen in ein komplexes Netzwerk aus Hirnstrukturen, welche funktionell in verschiedene Kognitionen eingebunden sind.

## 7. Literaturverzeichnis

Allen, G., Buxton, R. B., Wong, E. C., Courchesne, E. (1997). Attentional activation of the cerebellum independent of motor involvement. *Science*, 275, 1940-1943.

Alvarez, P. und Squire, L. R. (1994). Memory consolidation and the medial temporal lobe: a simple network model. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91, 7041-7045.

Ashburner, J., Friston, K. J. (2000). Voxel-based Morphometry - The Methods. *NeuroImage*, 11, 805-811.

Bauer, J. (2002). *Epilepsie. Nützliches zu Behandlung und Beratung*. Darmstadt: Steinkopff.

Bell, G. S., Sander, J. W. (2001). The epidemiology of epilepsy: the size of the problem. *Seizure*, 10, 306-314.

Bonilha, L., Alessio, A., Rorden, C. et al. (2007). Extrahippocampal gray matter atrophy and memory impairment in patients with medial temporal lobe epilepsy. *Human Brain Mapping*, 28 (12), 1376-1390.

Brickenkamp, R. (1978). *d2-Aufmerksamkeits-Belastungstest*. Göttingen: Hogrefe.

Cabeza, R. und Nyberg, L. (2000). Imaging Cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12 (1), 1-47.

Calabrese, P. und Markowitsch, H. J. (2003). Memory and brain - neurobiological correlates of memory disturbances. *Fortschritte der Neurologie – Psychiatrie*, 71 (4), 211-209.

Clusmann, H., Schramm, J., Kral, T. et al. (2002). Prognostic factors and outcome after different types of resection for temporal lobe epilepsy. *Journal of Neurosurgery*, 97, 1131-1141.

Commission on Classification and Terminology of the ILAE (1989). Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*, 30 (4), 389-399.

Courchesne, E. und Allen, G. (1997). Prediction and preparation, fundamental functions of the cerebellum. *Learning and Memory*, 4, 1-35.

Dickhaus, T. I. (2008). False Discovery Rate and Asymptotics. Dissertation. Heinrich-Heine Universität, Düsseldorf.

Dodrill, C. B. (2004). Neuropsychological effects of seizures. *Epilepsy and Behavior*, 5 (Suppl 1), S21-S24.

Donald, C. R. (2008). The use of neuroimaging to study behaviour in patients with epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, 12, 600-611.

Düzel, E., Schiltz, K., Solbach, T., Peschel, T. et al. (2006). Hippocampal atrophy in temporal lobe epilepsy is correlated with limbic system atrophy. *Journal of Neurology*, 253, 294-300.

Dupont, A. C., Croize, F., Semah, D., Hasboun, et al. (2001). Is amygdalohippocampectomy really selective in medial temporal lobe epilepsy? A study using Positron Emission Tomography with 18Fluorodeoxyglucose. *Epilepsia*, 42 (6), 731-740.

Engel Jr., J. (1993). *Surgical treatment of the epilepsies*. New York: Raven Press.

Fiez, J. A., Petersen, S. E., Cheney, M. K., Raichle, M. E. (1992). Impaired non-motor learning and error detection associated with cerebellar damage. *Brain*, 115, 155-178.

Friston, K. J., Holmes, A. P., Poline, J. B., Price, C. J., Frith, C. D. (1995a). Detecting activations in PET and fMRI: Levels of inference and power. *NeuroImage*, 4, 223-235.

Friston, K. J., Holmes, A. P., Worsley, K. J., Poline, J. B., Frith, C. D., Frackowiak, R. S. J. (1995b). Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Human Brain Mapping*, 2, 189–210.

Gaser, C. (2005). Morphometrie. In Walter, H. (Hrsg.), *Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie – Methodische Grundlagen und klinische Anwendungen*. Stuttgart: Schattauer.

Genovese, C. R., Lazar, N. A., Nichols, T. (2002). Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *NeuroImage*, 15, 870-878.

Gleissner, U., Helmstaedter, C., Elger, C. E. (1998). Right hippocampal contribution to visual memory : a presurgical and postsurgical study in patients with temporal lobe epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 65, 665-669.

Gleissner, U., Helmstaedter, C., Schramm, J., et al. (2002). Memory outcome after selective amygdalahippocampectomy: a study in 140 patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 43, 87-95.

Gleissner, U., Helmstaedter, C., Schramm, J., Elger, C. (2004). Memory outcome after selective amygdalahippocampectomy in patients with temporal lobe epilepsy: one-year follow-up. *Epilepsia*, 45 (8), 960-962.

Good, C. D., Johnsrude, I., Ashburner, J., Henson, R. N., Friston, K. J., Frackowiak, R. S. (2001b). Cerebral asymmetry and the effects of sex and handedness on brain structure: a voxel-based morphometric analysis of 465 normal adult human brains. *NeuroImage*, 14, 685-700.

Hartje, W. und Sturm, W. (2002). Amnesie. In Hartje, W., Poeck, K. (Hrsg.), *Klinische Neuropsychologie* (248-295). Stuttgart: Thieme.

Hauser, W. A. (1994). The prevalence and incidence of convulsive disorders in children. *Epilepsia*, 35 (Suppl 2), S1-S6.

Helmstaedter, C., Durwen, H. F. (1990). VLMT – verbaler Lern und Merkfähigkeitstest. Ein praktikables und differenziertes Instrumentarium zur Prüfung der verbalen Gedächtnisleistungen. *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie*, 141, 21-30.

Helmstaedter, C. Pohl, C., Hufnagel, A., Elger, C. E. (1991). Visual learning deficits in nonresected patients with temporal lobe epilepsy. *Cortex*, 27, 547-555.

Helmstaedter, C., Elger, C. E. (1996). Cognitive consequences of two-thirds anterior temporal lobectomy on verbal memory in 144 patients: a three-month follow-up study. *Epilepsia*, 37 (2), 171-180.

Helmstaedter, C., Kurthen, M., Lux, S., Johanson, K., Quiske, A., Schramm, J. (2000). Temporallappenepilepsie. Längsschnittliche, klinische, neuro-psychologische und psychosoziale Entwicklung operativ und konservativ behandelter Patienten. *Nervenarzt*, 71 (8), 629-642.

Helmstaedter, C. (2002). Effects of chronic epilepsy on declarative memory systems. *Progress in Brain Research*, 135, 439-453.

Helmstaedter, C. (2004a). Neuropsychological aspects of epilepsy surgery. *Epilepsy and Behavior*, 5 (Suppl 1), 45-55.

Helmstaedter, C., Van Roost, D., Clusmann, H., Urbach, H., Elger, E., Schramm, J. (2004b). Collateral brain damage, a potential source of cognitive impairment after selective surgery for control of mesial temporal lobe epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 75, 323-326.

Helmstaedter, C. (2008a). Epilepsie. In Ganggel, S. und Herrmann, S. (Hrsg.), *Handbuch der Psychologie: Handbuch der Neuro- und Biopsychologie* (435-450). Göttingen: Hogrefe.

Helmstaedter, C., Richter, S., Röske, S., Oltmanns, F., Schramm, J., Lehmann, T. N. (2008b). Differential effects of temporal pole resection with amygdalohippocamp-ectomy versus selective amygdalohippocampectomy on material-specific memory in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 49(1), 88-97.

Hermann, B. P., Seidenberg, M., Schoenfeld J., Davies, K. (1997). Neuropsychological characteristics of the syndrome of mesial temporal lobe epilepsy. *Archives of Neurology*, 54 (4), 369-376.

Hippocampus. (2009, February 3). In *Wikipedia, The Free Encyclopedia*. Retrieved 09:26, February 6, 2009, from <http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Hippocampus&oldid=268288997>

Horn, W. (1983). *Leistungsprüfsystem. L-P-S (2. erw. Aufl.)*. Göttingen: Hogrefe.

Hornak, J. P. (2008). The basics of MRI. <http://www.cis.rit.edu/htbooks/mri/inside.htm>

Keller, S. S., Mackay, C. E., Barrick, T. R. et al. (2002a). Voxel-based morphometric comparison of hippocampal and extrahippocampal abnormalities in patients with left and right hippocampal atrophy. *Neuroimage*, 16, 23-31.

Keller, S. S. und Roberts, N. (2008). Voxel-based morphometry of temporal lobe epilepsy: An introduction and review of the literature. *Epilepsia*, 49 (5), 741-757.

Kolb, B. und Whishaw, I. Q. (1996). *Neuropsychologie*. Heidelberg, Berlin, Oxford: Spektrum Akademischer Verlag.

Kotsopoulos, I. A., Merode, T., Kessels, F. G. et al. (2002). Systematic review and metaanalysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. *Epilepsia*, 43, 1402-1409.

Krämer, G. (2005). *Das große TRIAS-Handbuch Epilepsie*. Stuttgart: TRIAS.

Kurthen, M., Grunwald, T., Hupperts, H. J. (2008). Präoperative Diagnostik und chirurgische Therapie von Epilepsien. *Schweizerisches Medizinforum*, 8 (44), 836-843.

Kwan, P. & Brodie, M. J. (2000). Early identification of refractory epilepsy. *New England Journal of Medicine*, 342, 314-319.

Lamberti, G., Weidlich, S. (1999). *DCS : a visual learning and memory test for neuropsychological assessment*. Göttingen : Hogrefe und Huber Publishers.

Lavados, J., Germain, L., Morales, A. et al. (1992). A descriptive study of epilepsy in the district of El Salvador, Chile. *Acta Neurologica Scandinavica*, 85, 249-256.

Le, T. H., Pardo, J. V., Hu, X. (1998). 4 T-fMRI Study of nonspatial shifting of selective attention : Cerebellar and parietal contributions. *Journal of Neurophysiology*, 79 (3), 1535-1548.

Lee, T. M. C., Yip, J. T. H., Jones-Gotman, M. (2002). Memory deficits after resection from left or right anterior temporal lobe in humans: a meta-analytic review. *Epilepsia*, 43 (3), 283-291.

Lutz, M. T., Clusmann, H., Elger, C.E., Schramm, J., Helmstaedter, C. (2004). Neuropsychological outcome after selective amygdalohippocampectomy with transsylvian versus transcortical approach: a randomized prospective clinical trial of surgery for temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 45(7), 809-816.

MacDonald, B. K., Cockerell, O. C., Sander, J. W., et al. (2000). The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. *Brain*, 123, 665-676.

Maguire, E. A., Gadian, D. G., Johnsrude, I. S., Good, D. et al. (2000). Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *PNAS*, 97 (8), 4398-4403.

Markowitsch, H. J. (1992). *Neuropsychologie des Gedächtnisses*. Göttingen: Hogrefe.

May, A., Ashburner, J., Büchel, C., McGonigle, D. J., Friston, K. J., Frackowiak, R. S. J., Goadsby, P. J. (1999). Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome. *Nature Medicine*, 5, 836-838.

May, A., Hajak, G., Gänßbauer, S., Steffens, T. et al. (2007). Structural brain alterations following 5 days of interventions: Dynamic aspects of neuroplasticity, *Cerebral Cortex* (17), 205-210.

Miller, G.A. (1956). The magical number seven, plus or minus two: Some limits on our capacity for processing information. *Psychological Review*, 63, 81-97.

Moran, M. A., Mufson E. J., Mesulam M. M. (1987). Neural inputs into the temporopolar cortex of the rhesus monkey. *Journal of Comparative Neurology* (256), 88-103.

Morino, M., Uda, T., Naito, K., Yoshimura, M., Ishibashi, K., Goto, T., Ohata, K., Hara, M. (2006). Comparison of neuropsychological outcomes after selective amygdalohippocampectomy versus anterior temporal lobectomy. *Epilepsy and Behavior*, 9(1), 95-100.

Niemeyer, P. (1958). The transventricular amygdalohippocampectomy in temporal lobe epilepsy. In Baldwin M., Baily, P. (Hrsg.), *Temporal lobe epilepsy* (461-482). Springfield : Thomas.

Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9, 97-113.

Paglioli, E., Palmini, A., Portuguez, M., Paglioli, E., Azambuja, N. et al. (2006). Seizure and memory outcome following temporal lobe surgery: selective compared with nonselective approaches for hippocampal sclerosis. *Journal of Neurosurgery*, 104, 70-78.

Phelps, E. A. (2004). Human emotion and memory: interactions of the amygdala and hippocampal complex. *Current Opinion in Neurobiology*, 14, 198-202.

Placencia, M., Shorvon, S. D., Paredes, V. et al. (1992). Epileptic seizures in an Andean region of Ecuador: incidence and prevalence and regional variation. *Brain*, 115, 771-782.

Pollmann, S. (2003). Funktionelle Neuroanatomie der selektiven visuellen Aufmerksamkeit. *Nervenheilkunde*, 22 (5), 233-238.

Posner, M. I. und Petersen, S. E. (1990). The attention system of the brain. *Annual Review of Neuroscience*, 13, 25-42.

Rohen, J. W. (2001). *Funktionelle Neuroanatomie: Lehrbuch und Atlas (6. Auflage)*. Stuttgart: Schattauer.

Rothstein, J. D., Jin, L., Dykes-Hoberg, M. und Kuncl, R. W. (1993). Chronic inhibition of glutamate uptake produces a model of slow neurotoxicity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90, 6591-6595.

Rwiza, H. T., Kilonzo, G. P., Haule, J. et al. (1992). Prevalence and incidence of epilepsy in Ulanga, a rural Tanzanian district: a community-based study. *Epilepsia*, 33, 1051-1056.

Sander, J. W., Shorvon, S. D. (1996). Epidemiology of the epilepsies. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 61, 433-443.

Sander, J. W. (2003). The epidemiology of epilepsy revisited. *Current Opinion in Neurology*, 16, 165-170.

Schmahmann, J. D. und Pandya, D. N. (1997). The cerebrocerebellar system. In J. D. Schmahmann (Hrsg), *The cerebellum and cognition*. San Diego: Academic Press.

Schmahmann, J. D. und Sherman, J. C. (1998). The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain*, 121, 561-579.

Squire, L. R. und Zola, S. M. (1996). Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93, 13515-13522.

Strauss, E., Loring, D., Chelune, G., Hunter, M., Hermann, B., Perrine, K., Westerveld, M., Trenerry, M., Barr, W. (1995). Predicting cognitive impairment in epilepsy: findings from the Bozeman epilepsy consortium. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 17 (6), 909-917.

Takaya, S., Nobuhiro, M., Takahiro, M., Takeshi, S., Junya, T. et al. (2009). Improved cerebral function in mesial temporal lobe epilepsy after subtemporal amygdalohippocampectomy. *Brain*, 132, 185-194.

Townsend, J., Courchesne, E., Covington, J., Westerfield, M., Harris, N. S. et al. (1999). Spatial attention deficits in patients with acquired or developmental cerebellar abnormality. *The Journal of Neuroscience*, 19, 5632-5642.

Tranel, D., Damasio, A. R. (1995). Neurobiological foundations of human memory. In Baddeley, A. D., Wilson, B. A. Watts, F. N. (Hrsg.), *Handbook of memory disorders* (27-50). Chichester: Wiley.

Trepel, M. (1995). *Neuroanatomie. Struktur und Funktion*. München: Urban und Schwarzenberg.

Walter, B., Blecker, C., Kirsch, P., Sammer, G., Schienle, A., Stark, R., Vaitl, D. (2003). MARINA: An easy to use tool for the creation of MAsks for Region of Interest Analyses. *NeuroImage*, 19, CD-ROM.

Weishaupt, D., Köchli, V. D., Marinček, B. (2001). *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung.* Heidelberg: Springer.

Wiebe, S., Blume, W. T., Girvin, J. P., Eliasziw, M. (2001). Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *New England Journal of Medicine*, 345, 311-318.

Wieser, H. G., Yasargil, M. G. (1982). Selective amygdalohippocampectomy as a surgical treatment of mesobasal limbic epilepsy. *Surgical Neurology*, 17, 445-457.

Wieser, H. G., Ortega, M., Friedman, A., Yonekawa, Y. (2003). Long-term seizure outcomes following selective amygdalahippocampectomy. *Journal of Neurosurgery*, 98, 751-763.

Zarelli, M. M., Beghi, E., Rocca, W. A. et al. (1999). Incidence of epileptic syndromes in Rochester, Minnesota: 1980-1984. *Epilepsia*, 40, 1708-1714.

Zentner, J., Hufnagel, A., Wolf, H. K., Ostertun, B., Behrens, E., Campos, M. G., Solymosi, L., Elger, C. E., Wiestler, O. D., Schramm, J. (1995). Surgical treatment of temporal lobe epilepsy: clinical, radiological, and histopathological findings in 178 patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 58 (6), 666-673.