

**Entwicklungsneuropsychologische Aspekte kognitiver
und hirmorphologischer Veränderungen bei
Temporallappenepilepsie**

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

vorgelegt von

Sabine Kaaden

aus

Bad Hersfeld

Bonn 2010

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)

PD Dr. Bernd Weber
(weiteres prüfungsberechtigtes Mitglied)

Tag der mündlichen Prüfung: 30. April 2010

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Christoph Helmstaedter. Zum einen für die umfassende Betreuung und Begutachtung dieser Dissertation, zum anderen für die Unterstützung und Supervision, die ich im Rahmen meiner Tätigkeit als wissenschaftliche Mitarbeiterin von ihm erfahren durfte. Vor allem aber möchte ich mich bedanken für die vielen Stunden wissenschaftlicher Diskussionen, die diese Arbeit geprägt haben.

Des Weiteren möchte ich Herrn Prof. Dr. Georg Rudinger sowohl für die Betreuung als auch für die Begutachtung der vorliegenden Arbeit herzlich danken.

Carlos M. Quesada gebührt großer Dank für seine umfassende und unermüdliche Unterstützung bei den Auswertungen mittels der voxel-basierten Morphometrie.

Bei Herrn Prof. Dr. Johannes Schramm bedanke ich mich herzlich dafür, dass er mir die Promotion in seiner Arbeitsgruppe ermöglicht hat und ich die Ressourcen der Klinik für Neurochirurgie für die Anfertigung meiner Promotion nutzen konnte.

Frau Dr. Dorothee Haun von der neurochirurgischen Universitätsklinik in Bonn danke ich für die nette EDV-Betreuung meiner Promotion.

Des Weiteren möchte ich mich für die immerwährende Unterstützung in der Zeit der Anfertigung dieser Arbeit bei meiner Schwester Heike und Carsten sowie meinen Freundinnen, besonders bei Alexandra Neiningen, Sandra Röske und Susanna Kurz bedanken.

Meinem Mann Julian Kaaden gilt mein herzlichster Dank dafür, dass er mir in der Zeit der Verfassung dieser Arbeit den Rücken freigehalten hat sowie für seine liebevolle Unterstützung und sein Verständnis in dieser Zeit.

Besonderer Dank gilt jedoch meinen Eltern Waltraud und Karl-Heinz Richter, die mich immer liebevoll auf meinem Weg begleitet und unterstützt haben. Ihnen widme ich diese Arbeit.

Inhaltsverzeichnis

TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS	1
I. THEORETISCHER TEIL	3
1. EINLEITUNG	4
2. NEUROPSYCHOLOGIE DER TEMPORALLAPPENEPILEPSIEN	9
2.1 Epilepsie: Pathologische Erregungsweiterleitung	9
2.2 Allgemeines zur Epilepsie	9
2.3 Kognitive Defizite bei Temporallappenepilepsie	12
2.3.1 Spezifisches neuropsychologisches Muster bei TLE	15
2.3.2 Epilepsie und Intelligenzminderung.....	18
2.3.3 Erkrankungsalter und –dauer als Determinanten kognitiver Defizite.....	18
3. HIRNREIFUNG	27
3.1 Aufbau des Kortex	27
3.1.1 Zellen des Nervensystems: Neurone und Gliazellen.....	27
3.1.2 Graue und weiße Substanz und Cerebrospinalflüssigkeit (CSF)	28
3.1.3 Informationsweiterleitung im Gehirn	28
3.2 Hirnreifung bei Gesunden	29
3.2.1 Pränatale Hirnreifung.....	29
3.2.2 Postnatale Hirnreifung	30
3.3 Epilepsie und Hirnreifung	34
4. MORPHOLOGISCHE KORRELATE VON EPILEPSIE: QUANTITATIVE MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE	37
4.1. Physikalische Grundlagen der Magnetresonanztomographie	37
4.2. Morphometrische Analysen	38
4.2.1 Volumetrie	39
4.2.2 Voxel-basierte Morphometrie	40
4.2.3 Kritische Anmerkungen zur voxel-basierten Morphometrie.....	40
4.2.4 Tandem-Modell: Volumetrie und VBM.....	41
4.3. Studien zur Hirnmorphologie	42
4.3.1 Volumetrische Befunde bei Patienten mit TLE	42
4.3.2 Voxel-basierte Morphometrie bei Patienten mit TLE	45
4.3.3 Morphologische Korrelate von Intelligenz.....	50
II. EMPIRISCHER TEIL	55
5. FRAGESTELLUNG UND HYPOTHESEN	56

6. METHODEN	61
6.1 Patienten und Kontrollpersonen	61
6.2 Psychologische Testverfahren	62
6.2.1 Intelligenzdiagnostik	63
6.2.1.1 <i>Kurzform des Hamburg-Wechsler-Intelligenztest (HAWIE-R) nach Schwarzkopf-Streit (2000)</i>	63
6.2.1.2 <i>Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest MWT-B nach Lehrl (1999)</i> ..	64
6.2.2 Gedächtnisdiagnostik	65
6.2.2.1 <i>Verbales Gedächtnis</i>	65
6.2.2.2 <i>Figurales Gedächtnis</i>	66
6.2.3 Statistische Analyse der Verhaltensdaten	66
6.3 Morphometrische Analysen	67
6.3.1 Akquisition der MRT-Datensätze	67
6.3.2 Bildbearbeitung für die Volumetrie	68
6.3.3 Manuelle Volumenmessungen der “Regions of Interest” (ROI).....	69
6.3.4 Anatomische Landmarken für die manuelle Volumetrie	70
6.3.5 Statistische Auswertung der Volumetrie	72
6.3.6 Bildbearbeitung für die voxel-basierte Morphometrie	73
6.3.7 Statistische Auswertung im Rahmen der voxel-basierten Morphometrie	75
.....	75
7. ERGEBNISSE	78
7.1 Patientencharakteristika	78
7.2 Kognitive Leistungsfähigkeit in Abhängigkeit vom Erkrankungsalter	80
7.3 Multivariate Analysen	82
7.3.1 Effekt des Erkrankungsalters auf Kognition.....	83
7.3.2 Effekt der Seite der Pathologie auf Kognition	84
7.3.3 Effekt des Typs der Pathologie (MTLE versus TLE) auf Kognition	85
7.4 Morphometrische Analysen	87
7.4.1 Volumetrie	87
7.4.1.1 <i>Volumetrie: Patienten versus Gesunde</i>	87
7.4.1.2 <i>Gruppenvergleich: Erkrankungsalter und Lateralisation der Pathologie</i>	90
7.4.1.3 <i>Multivariate Analysen für das Erkrankungsalter und die temporo-mesialen Volumina</i>	90
7.4.2 Voxel-basierte Morphometrie	91
7.4.2.1 <i>Vergleich der Patienten mit gesunden Kontrollen</i>	91

7.4.2.2	<i>Einfluss des Erkrankungsalters auf die Morphologie</i>	93
7.4.2.3	<i>Post-hoc Analysen: Korrelation IQ-Maße mit Hirnstruktur</i>	96
8.	DISKUSSION	98
8.1	Kognitive Leistungsfähigkeit	98
8.2	Der Effekt des Erkrankungsalters in den morphometrischen Analysen	101
8.2.1	Volumetrie	101
8.2.2	Voxel-basierte Morphometrie	103
8.3	Übergreifende Interpretation aller Ergebnisse und Schlussfolgerung	106
8.4	Methodische Einschränkungen und Ausblick	113
9.	ZUSAMMENFASSUNG	115
	LITERATUR	118
	ANHANG	134

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabellen:

Tabelle 1: Reduktion der grauen Substanz in 18 VBM-Studien	47
Tabelle 2: Neuropsychologische Testverfahren	63
Tabelle 3: Normierungsparameter der gesunden Stichprobe.....	66
Tabelle 4: Demographische und klinische Charakteristika der nach Erkrankungsalter aufgeteilten Gruppen.....	78
Tabelle 5: IQ und Gedächtnisleistungen in Abhängigkeit vom Erkrankungsbeginn	84
Tabelle 6: Mittelwerte und Standardabweichungen der mesialen Volumina	88
Tabelle 7: Regionen mit einer Volumenzunahme der grauen Substanz der Gruppe mit dem frühen Erkrankungsalter verglichen mit dem späteren Erkrankungsalter	94

Abbildungen:

Abbildung 1: Afferenzen und Efferenzen des Hippocampus	14
Abbildung 2: Determinanten kognitiver Defizite bei chronischen Epilepsien	16
Abbildung 3: Longitudinale Relaxation	38
Abbildung 4: Parieto-frontale Integrationstheorie nach Jung und Haier (2007)....	51
Abbildung 5: MRT-Darstellung einer Hippocampussklerose	69
Abbildung 6: Manuelle Volumetrie der temporo-mesialen Strukturen	70
Abbildung 7: Darstellung der verwendeten VBM-Prozedur	76
Abbildung 8: IQ-Verteilung der Patientengesamtgruppe im Vergleich zu der Normalverteilung	80
Abbildung 9: IQ-Verteilung der Patienten in Abhängigkeit vom Erkrankungsalter im Vergleich zu der Normalverteilung	81
Abbildung 10: IQ und Gedächtnis in Abhängigkeit vom Erkrankungsalter	82
Abbildung 11: Verteilung der Pathologien in Abhängigkeit vom Erkrankungsalter	85
Abbildung 12: IQ und Gedächtnis in Abhängigkeit von der Pathologie	86
Abbildung 13: Mesiale Volumina der Patienten und Gesunden	89

Abbildung 14: Verminderung der grauen Substanz bei Patienten mit Temporallappenepilepsie und AHS im Vergleich zu Gesunden	92
Abbildung 15: Reduktion der grauen Substanz bei Patienten mit einem frühen (A) und späten (B) Erkrankungsalter im Vergleich zu Gesunden	93
Abbildung 16: Areale mit Volumenvermehrung der grauen Substanz in der Gruppe mit einem frühen versus einem späteren Erkrankungsalter.	95
Abbildung 17: Negative Korrelation zwischen MWT-IQ und grauer Substanz	97

I. THEORETISCHER TEIL

1. Einleitung

Es ist heute unbestritten, dass Epilepsien mit kognitiven Beeinträchtigungen einhergehen können, wobei in der wissenschaftlichen Literatur der letzten Jahre bezüglich Temporallappenepilepsien (TLE) die Gedächtnisstörungen besonders hervorgehoben werden, während die Frage nach Intelligenzminderungen bei TLE in den Hintergrund gerückt schien (Helmstaedter & Kockelmann, 2006; B. Hermann & Seidenberg, 2007). Die Wichtigkeit der temporalen Strukturen für Gedächtnisfunktionen und die typischerweise bei Temporallappenepilepsien beobachteten materialspezifischen Gedächtnisdefizite sind ursächlich für diese Entwicklung. In vielen Fällen kann bei Patienten mit TLE eine lokal umschriebene, im Temporallappen lokalisierte Läsion als Anfallsursprung identifiziert werden. Intellektuelle Defizite werden hingegen eher mit diffuseren, globalen Störungen des Gehirns in Zusammenhang gebracht.

Ein weiterer Grund für die Vernachlässigung dieses Themas mag auch gewesen sein, dass die Diskussion um Intelligenzminderungen bei Epilepsiepatienten ein heikles, „politisch nicht-korrektes“ Thema darstellt. Untersuchungen zu Intelligenzleistungen im frühen 20. Jahrhundert zeigten einen im Vergleich zu Gesunden verminderten IQ bei institutionalisierten Epilepsiepatienten (Fox, 1924). Erst Jahrzehnte später konnte gezeigt werden, dass institutionalisierte Patienten generell niedrigere IQ-Werte aufweisen als nicht-institutionalisierte Patienten, deren IQ wiederum vergleichbar mit Gesunden war (Angers & Dennerll, 1962). In älteren Lehrbüchern der Neurologie finden sich daher, ähnlich wie im folgenden Zitat aus dem Buch „Deutsche Klinik, am Eingange des zwanzigsten Jahrhunderts“ von 1906, Annahmen einer (zwangsläufigen) geistigen Verblödung bei Epilepsien:

„Die in der Kindheit aufgetretene Epilepsie, besonders mit häufigen Krampfanfällen, führt gewöhnlich zur Verblödung. Bei seltenen Anfällen ist die Gefahr der Verblödung geringer. Jedoch besteht hier keine ausnahmslose Gesetzmässigkeit.“

(Quelle:

<http://books.google.com/books?id=IDYwAAAAIAAJ&q=epilepsie+und+Verbl%C3%B6dung&dq=epilepsie+und+Verbl%C3%B6dung&lr=&hl=de>).

Gegen Ansichten wie diese kämpfen die Betroffenen und Selbsthilfevereinigungen bis heute an, wie besonders der letzte Satz des untenstehenden Zitates von der Homepage der Deutschen Epilepsievereinigung zum Themenbereich „Schule“ verdeutlicht:

„Seit Jahrhunderten wird den Epilepsien mit Furcht, Ablehnung und Mißtrauen begegnet. Noch halten 20% der Bevölkerung die Epilepsie für eine Geisteskrankheit. 20% aller Eltern würden es ihren Kindern verbieten, mit einem Kind zu spielen, das an Epilepsie erkrankt ist. Durch diese Vorurteile wird der Betroffene sozial ins Abseits gedrängt und isoliert. Kinder werden in ihrer Entwicklung nicht durch ihre Krankheit, sondern durch das Verhalten ihrer Umgebung stark beeinträchtigt.“ (<http://www.epilepsie.de/Schule.39.0.html>)

Zweifellos werden Menschen, die mit der Diagnose Epilepsie in unserer Gesellschaft leben, stigmatisiert. Im Rahmen einer Befragung von Fisher und Kollegen gaben Epilepsiepatienten auf die Frage nach dem schlimmsten Aspekt ihrer Erkrankung, die Unvorhersehbarkeit des nächsten Anfalls an erster Stelle an, jedoch direkt gefolgt von der Stigmatisierung durch die Erkrankung. Erst danach wurden der Gebrauch von Medikamenten und Führerscheinentzug genannt (Fisher et al., 2000). Die Stigmatisierung äußert sich weiterhin in niedrigeren Heirats- und Geburtsraten von Epilepsiepatienten und spiegelt sich in schlechteren Ausbildungs- und Arbeitsmarktchancen wider (Morrell, 2002). In ihrem Artikel zu Epilepsie und Stigmatisierung stellt Morrell die reduzierten Schulausbildungschancen von Epilepsiepatienten in den USA eindrücklich dar. Demnach stehen 64% Epilepsie-Patienten mit einem Highschool-Abschluss einer Rate von 81.7% Absolventen in der Normalbevölkerung gegenüber und sie weisen auch, wiederum im Vergleich zur Normalbevölkerung, eine verringerte Wahrscheinlichkeit für einen College-Abschluss auf. Epilepsiepatienten bleiben in beruflicher Hinsicht unter den Möglichkeiten, welche durch ihre Ausbildung und Fähigkeiten eigentlich gegeben wären (Morrell, 2002). Es wurden daher vor allem von Seiten der Epilepsievereinigungen große Anstrengungen unternommen, das über viele Jahrhunderte in der Gesellschaft etablierte Bild des „geisteskranken und debilen Epileptikers“ zu verändern. Das mag ein Grund gewesen sein, dass dieses Thema in der Forschung in den Hintergrund rückte.

Gleichwohl sind Intelligenzminderungen bei Epilepsiepatienten präsent. In der Bonner Klinik für Epileptologie liegt bei 30% der Patienten ein IQ-Wert von unter 85 vor (Helmstaedter, 2005). Es ist wissenschaftlich belegt, dass Menschen mit Epilepsie ein erhöhtes Risiko für intellektuelle Behinderungen (IQ<70) haben (Gleissner, Clusmann, Sassen, Elger, & Helmstaedter, 2006; Sillanpää, 2000). Demgegenüber stehen jedoch Ergebnisse von Studien, in welchen im normalen Bereich liegende Intelligenzleistungen bei Epilepsiepatienten beobachtet werden (Cormack et al., 2007; Vasconcellos et al., 2001).

Doch wenn nicht alle Patienten mit Epilepsie eine Minderung des IQ aufweisen, welche Faktoren begünstigen dann die kognitiven Defizite und vor allem eine Minderung des IQ bei Patienten mit TLE?

Hinsichtlich der Determinanten, welche als ursächlich für die kognitiven Beeinträchtigungen diskutiert werden, wie beispielsweise die Anfallshäufigkeit, die Art und Schwere der Anfälle, das Erkrankungsalter, die Dauer der Epilepsie oder die antiepileptische Medikation, herrscht wenig Konsens. Dies ist vor allem dadurch bedingt, dass einige dieser Faktoren untrennbar miteinander verbunden sind und es dadurch sehr schwierig ist, den jeweiligen Einfluss eines einzelnen Faktors isoliert zu betrachten. Dies gilt ganz besonders für das Erkrankungsalter und die Dauer der Epilepsie. Schon Ende des vorletzten Jahrhunderts wurden diesbezüglich unterschiedliche Ansichten vertreten. So betonte z.B. Reynolds (1861) den Einfluss von Schwere und Anfallshäufigkeit der Epilepsie für die kognitiven Beeinträchtigungen, während beispielsweise Gowers (1881) eher davon ausging, dass ein früher Beginn und eine längere Dauer entscheidende Variablen im Bezug auf die Defizite darstellen (zitiert nach Roesche et al., 2003).

Die Diskussion, ob es sich bei Epilepsie um eine progressiv-dementielle Erkrankung handelt und somit eine längere Dauer verantwortlich für kognitive Beeinträchtigungen ist oder ein frühes Erkrankungsalter die entscheidende Variable für die kognitiven Defizite darstellt, wird bis heute kontrovers geführt. So wird Studien, die einen adversen Effekt eines frühen Erkrankungsalters auf die Leistung zeigen vorgeworfen, dass es im querschnittlichen Design durchaus auch der Einfluss der Epilepsiedauer sein könnte, welcher sich in den Ergebnissen abbildet. Schließlich sind die Patienten mit einem früheren

Erkrankungsalter gleichzeitig auch die Patienten mit der längeren Dauer. Weiter verkompliziert wird die Situation dadurch, dass die Patienten mit einer längeren Epilepsiedauer zugleich auch die älteren Patienten sind, so dass zusätzlich der Einfluss natürlicher Alterungsprozesse auf die Kognition bedacht werden muss.

In der vorliegenden Arbeit liegt der Fokus auf dem Einfluss eines frühen Erkrankungsalters auf Kognition und Morphologie bei Patienten mit Temporallappenepilepsie. Wenn Epilepsie auf das reifende Gehirn trifft, sind naturgemäß andere Auswirkungen zu erwarten, als im Fall bereits abgeschlossener Hirnreifung. Eindrucksvoll zeigt sich dies, betrachtet man den Einfluss des Erkrankungsalters auf die Sprachdominanz: Geschlechtsunabhängig ist komplett rechtsseitige Sprachdominanz (atypische Sprachdominanz) mit einem frühen Erkrankungsbeginn assoziiert, 81% der atypisch dominanten Patienten wiesen in einer Studie von Helmstaedter einen Erkrankungsbeginn vor dem 15. Lebensjahr auf (Helmstaedter, Brosch, Kurthen, & Elger, 2004).

Die Hypothese, dass ein frühes Erkrankungsalter einen adversen Effekt auf die Kognition haben könnte, ist so neu jedoch nicht. Schon im letzten Jahrhundert wurde der negative Einfluss eines frühen Erkrankungsbeginnes und früher Hirnschädigungen als entscheidende Variablen für kognitives, insbesondere intellektuelles Funktionieren bei Hirnerkrankungen, auch für Epilepsien diskutiert (Dikmen, Matthews, & Harley, 1975, 1977; Fitzhugh & Fitzhugh, 1965; O'Leary et al., 1983). Die Diskussion um Intelligenzminderungen wurde Ende des letzten Jahrhunderts wieder angestoßen durch die Arbeiten von Bruce Hermann und Kollegen (B.P. Hermann et al., 2002; B. P. Hermann, Seidenberg, Schoenfeld, & Davies, 1997). So zeigten sich erhebliche Unterschiede im kognitiven Leistungsprofil von Menschen, die an einer Temporallappenepilepsie erkrankt sind, wenn man den Erkrankungsbeginn betrachtete (B.P. Hermann et al., 2002). Patienten mit einem Erkrankungsalter vor dem 14. Lebensjahr schnitten deutlich schlechter in einer Vielzahl neuropsychologischer Tests (auch in IQ-Tests) ab, als später Erkrankte.

Zu einem vergleichbaren Ergebnis kam man anhand von am Epilepsiezentrum Bonn untersuchten Patienten mit Temporallappenepilepsie, für die gezeigt werden konnte, dass Patienten mit einem frühen Erkrankungsbeginn (≤ 14

Jahre) einen gegenüber später Erkrankten signifikant verminderten IQ aufwiesen (Helmstaedter, 2005). Diese Daten inspirierten zu der vorliegenden Arbeit, die einen frühen Erkrankungsbeginn als Entwicklungsstörung diskutiert, welche sich im neuropsychologischen Leistungsprofil und der Hirnmorphologie von Patienten mit Temporallappenepilepsie abbilden sollte.

Die vorliegende entwicklungsneuropsychologische Studie ist die erste Untersuchung, welche bei einer homogenen und klinisch gut untersuchten Stichprobe von Patienten mit Temporallappenepilepsie explizit den Einfluss des Alters zum Erkrankungszeitpunkt auf die kognitive und cerebrale Entwicklung dieser Patienten untersucht und sowohl die Verhaltensdaten als auch die hirmorphologischen Daten von Patienten mit einem frühen versus späten Erkrankungsalter direkt gegenüberstellt.

2. Neuropsychologie der Temporallappenepilepsien

In diesem Kapitel sollen die wichtigsten Begriffe und Grundlagen zum Thema Epilepsie kurz erläutert werden, die für das weitere Verständnis dieser Arbeit hilfreich sind.

2.1 Epilepsie: Pathologische Erregungsweiterleitung

Epileptische Anfälle entstehen durch spontane, synchronisierte und exzessive Entladungen größerer Neuronenzellverbände (Silbernagl & Lang, 1998). Ausgelöst werden epileptische Anfälle durch sogenannte paroxysmale Depolarisationen epileptischer Nervenzellen: Auf die Aktivierung von Ca^{2+} -Kanälen folgt der Einstrom von Ca^{2+} , welcher eine massive Depolarisation bewirkt. Durch die Öffnung Ca^{2+} aktivierter K^{+} und Cl^{-} -Kanäle wird diese Depolarisation beendet. Diese ist im Vergleich zur gesunden Nervenzelle besonders lang anhaltend und führt zu seriellen Aktionspotentialen. Im EEG, dem klassischen und unverzichtbarem Instrument zur Diagnose-Stellung bei Epilepsie, werden diese paroxysmalen Depolarisationen als „Spikes“ sichtbar. Ein epileptischer Anfall wird ausgelöst, sobald genügend benachbarte Neurone erregt werden (Silbernagl & Lang, 1998). Inhibitorische Neurone können eine Ausbreitung der epileptischen Aktivität verhindern, im epileptischen Gehirn scheint jedoch eine mangelnde Hemmfähigkeit vorzuliegen (Poeck & Hacke, 1998).

2.2 Allgemeines zur Epilepsie

Epilepsien zählen nach den vaskulären Krankheitsbildern zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen (Fröscher, Vassella, & Hufnagel, 2004). Epilepsien sind zudem als wichtige Erkrankungen des Kindes- und Jugendalters anzusehen, da 50% der Epilepsien vor dem 10. Lebensjahr auftreten (Doose, 1998). Das Risiko, einmal im Leben einen epileptischen Anfall zu erleiden, beträgt 8% (Bauer, 2002). Von chronischer Epilepsie wird jedoch erst gesprochen, wenn die Anfälle rezidivieren (Mayer & Haverkamp, 2001).

Die Klassifikation der Epilepsien richtet sich bis heute nach dem 1989 revidierten Klassifikationssystem der „International League against Epilepsy“ (ILAE). Ätiologisch unterscheidet man zwischen symptomatisch/kryptogenen und idiopathischen Epilepsien. *Symptomatische* Epilepsien sind nach Bauer (2002) gekennzeichnet durch das Vorliegen einer Schädigung des zerebralen Kortex, die z.B. mittels struktureller MRT nachweisbar sind. Bei *kryptogener* Epilepsie gelingt dieser Hinweis, zumindest mit den heute zur Verfügung stehenden Methoden nicht, es handelt sich sozusagen um eine „vermutet symptomatische Ursache“. Das Vorliegen einer ursächlichen genetischen Disposition wird als *idiopathische* Epilepsie bezeichnet. Man unterscheidet weiterhin zwischen fokalen und generalisierten Anfällen. Die generalisierten Anfälle sind durch Bewusstseinsstörungen charakterisiert, die Anfälle gehen hier von beiden Hemisphären aus. Die fokalen Epilepsien machen 50% der Epilepsien aus und nehmen ihren Ursprung in einem umschriebenen Hirngebiet einer Hemisphäre. Theoretisch kommt jedes Hirnareal zur fokalen Anfallsgenerierung in Frage, die Temporallappenepilepsie stellt allerdings die häufigste Form fokaler symptomatischer oder kryptogener Epilepsien dar (80-85%) und bezeichnet Epilepsien, deren Ursprung im Temporallappen liegt (Matthes & Schneble, 1999). Der Temporallappen besitzt wie der Frontallappen eine niedrige Krampfschwelle und daher eine höhere Vulnerabilität hinsichtlich epileptischer Aktivität. Daher führen schon kleinere pathologische Prozesse (z.B. Tumore) in diesen Regionen eher zu symptomatischen Epilepsien als in anderen Hirnregionen (Trepel, 2004). Zu den sogenannten „extratemporalen“ symptomatischen fokalen Epilepsien gehören die Frontal-, Parietal- und Okzipitallappenepilepsien, wobei die Frontallappenepilepsie die häufigste Form dieses Epilepsietyps darstellt (Matthes & Schneble, 1999). Je nachdem, ob eine Bewusstseinsstörung vorliegt oder nicht, unterscheidet man noch zwischen komplex-fokalen und einfach-fokalen Anfällen.

Die sogenannte mesiale Temporallappenepilepsie (MTLE) stellt eine Subgruppe der Temporallappenepilepsien dar und wird mittlerweile als diagnostische Syndrom-Entität betrachtet (Wieser, 2004). Die „Hippocampus-“ oder auch „Ammonshornsklerose“ (AHS) repräsentiert die häufigste neuropathologische Diagnose der chirurgisch behandelten mesialen Temporallappenepilepsien. Bei der Hippocampusklerose ist besonders der CA1-Sektor des Hippocampus von dem Neuronenverlust betroffen, in diesen

Regionen findet sich außerdem eine Proliferation von Astrozyten (Astrogliose). Die Hippocampussklerose ist seit einigen Jahren dank hochauflösender Magnetresonanztomographie auch in vivo diagnostizierbar. Auf T2-Bildern ist sie als Signalerhöhung identifizierbar, auf T1-Bildern ist die Hippocampussklerose in vielen Fällen durch eine Atrophie charakterisiert. Ihre Genese ist bis heute umstritten, diskutiert werden jedoch frühkindliche ZNS-Erkrankungen wie Fieberkrämpfe, Schädelhirntraumata, etc. Der Hippocampus und hier besonders die CA1-Region reagiert sehr sensibel auf Sauerstoffmangel (z.B. perinatal). Eine frühe Schädigung des Hippocampus wird von manchen Wissenschaftlern als Ursache für die Entwicklung einer TLE gesehen. Für solch eine der TLE vorausgehende Läsion wurde der Fachterminus „initial precipitating injury“ (IPI) geprägt. Zu den IPI werden beispielsweise Hypoxien, Fieberkrämpfe, Meningitis, Enzephalitis, etc. gezählt. Retrospektiv konnte gezeigt werden, dass 90% der Patienten mit therapierefraktärer TLE und einer IPI in der Vorgeschichte eine AHS aufweisen (Mathern, Pretorius, & Babb, 1995). Darüber hinaus war ein frühes Erkrankungsalter (<5 Jahre) mit dem Vorliegen und der Pathologie des Hippocampus korreliert. Von neuropathologischer Seite kommt weitere Unterstützung für diesen Befund: Blümcke und Kollegen legten in 2002 interessante Hinweise darauf vor, dass die Ammonshornsklerose mit einem frühen Beginn dieser Epilepsien assoziiert zu sein scheint. Diese Anzeichen fanden sich zum einen in der klinischen Historie dieser Patienten. Aber vor allem die molekular-neuropathologischen Analysen dieser Studie unterstützen den Autoren zufolge die Hypothese, dass die Entstehung einer AHS wohl eine entwicklungsneurologische Komponente hat (Blumcke, Thom, & Wiestler, 2002).

Zu den mesialen Temporallappenepilepsien gehören außer den Hippocampussklerosen auch tumoröse Prozesse (z.B. Gangliogliome), fokale-kortikale Dysplasien oder Grau-Weiß-Differenzierungsstörungen, sofern sie im mesiotemporalen Bereich lokalisiert sind.

Patienten mit TLE bei denen keine medikamentöse Anfallsfreiheit erzielt werden kann (refraktäre TLE), wird nach eingehender prächirurgischer Abklärung die neurochirurgische Resektion des epileptogenen Areals vorgeschlagen. Im Rahmen der prächirurgischen Untersuchungen verbringen viele Epilepsiepatienten längere Zeit in der Klinik. Da Epilepsie aus

wissenschaftlicher Sicht ein hochinteressantes Modell darstellt, um Hirnfunktionen zu erforschen, hat man in den letzten Jahren dank der Bereitschaft der Epilepsiepatienten zur Teilnahme an Studien einige Fortschritte in der Erforschung sowohl von neuropsychologischen Funktionen (z.B. Gedächtnis), als auch der Optimierung der Behandlung von Epilepsien erreichen können.

2.3 Kognitive Defizite bei Temporallappenepilepsie

Zunächst sollen kurz die dem Temporallappen zugeordneten neuropsychologischen Funktionen vorgestellt werden, anschließend werden die bei Patienten mit Temporallappenepilepsien beschriebenen neuropsychologischen Defizite dargestellt.

Hinsichtlich menschlicher Gedächtnisleistungen, wird nach Squire (1996) zwischen verschiedenen Gedächtnissystemen unterschieden. Das *deklarative Gedächtnis* umfasst all das Wissen einer Person, das bewusst von ihr wiedergegeben werden kann (Squire & Zola, 1996). Daher wird es auch als „explizites Gedächtnis“ bezeichnet. Das *nicht-deklarative Gedächtnis* umfasst alle Fertigkeiten, welche im Laufe des Lebens (u.a. durch Konditionierung) erworben wurden. Es wird auch als „prozedurales“ oder „implizites“ Gedächtnis bezeichnet. Bezüglich des deklarativen Gedächtnisses wird wiederum unterschieden zwischen *episodischen* und *semantischen* Gedächtnisinhalten. Im semantischen Gedächtnis wird das allgemeine Faktenwissen ohne persönlichen Bezug abgespeichert („Berlin ist die Hauptstadt von Deutschland.“). Dahingegen werden im episodischen Gedächtnis die persönlichen Lebensereignisse gespeichert.

Die neuroanatomische Basis für das nicht-deklarative Gedächtnissystem bilden vor allem ältere Gehirnbereiche wie die Amygdala, das Kleinhirn, die Basalganglien und die sensorisch neokortikalen Anteile (Gleissner, 2007). Die deklarativen Gedächtnisinhalte werden im gesamten Neokortex gespeichert, der Temporallappen und die temporo-limbischen Strukturen sind jedoch eingebunden in die Bildung neuer Gedächtnisinhalte (Helmstaedter, 2005) und daher von besonderer Relevanz für das deklarative Gedächtnis. Vor

allem zu nennen ist hier der Hippocampus und die an ihn grenzenden Gebiete, der Parahippocampus sowie der ento- und perirhinale Kortex. Weitere mit dem deklarativen Gedächtnis assoziierte Hirnregionen sind der Papez'sche Kreis, der präfrontale Kortex und das basale Vorderhirn mit dem Nucleus basalis Meynert, welcher die Schlüsselregion bei der Alzheimerkrankheit darstellt.

Der Papez'sche Kreis verläuft vom Hippocampus über den Fornix, weiter zu den Corpora mamillaria, über das mamillo-thalamische Bündel zum anterioren Nucleus des Thalamus, die Capsula interna, zum Gyrus Cinguli und über das Cingulum zum Gyrus parahippocampalis und schlussendlich zum Hippocampus zurück (Rohen, 2001; Trepel, 2004).

Aufgrund der ausgeprägten Verbindungen der temporo-mesialen Regionen mit anderen Strukturen kann es bei TLE durch die Propagation epileptischer Aktivität zu sekundären Funktionsstörungen in anatomisch weit entfernten Regionen (z.B. den frontalen Strukturen) kommen. Diese Annahme wird durch Befunde gestützt, die gezeigt haben, dass nach erfolgreicher Anfallskontrolle die Beeinträchtigungen in diesen entfernten Strukturen rückgängig gemacht werden können (Helmstaedter, Kurthen, Lux, Reuber, & Elger, 2003). Da dieses „Phänomen der Ferneffekte“ bei TLE in der vorliegenden Arbeit untersucht werden soll, folgt nun eine kurze Beschreibung der Efferenzen und Afferenzen des Temporallappens. Er erhält Input aus den sensorischen Systemen und sendet wiederum Informationen an die parietalen und frontalen Assoziationsgebiete, das limbische System sowie die Basalganglien. Auch innerhalb des Temporallappens besteht eine Vielzahl von Verbindungen (Kolb & Whishaw, 1996). Ein vereinfachter Überblick über die Efferenzen und Afferenzen, des im mesialen Teil des Temporallappens gelegenen Hippocampus, ist in Abbildung 1 dargestellt.

Afferenzen erhält der Hippocampus vorrangig aus der Area entorhinalis des medial von ihm gelegenen Gyrus parahippocampalis (Trepel, 2004). Diese stammen beispielsweise aus der Amygdala, dem Neokortex, dem Thalamus, dem Septum, den Assoziationskortexen, dem Gyrus Cinguli sowie dem präfrontalen Kortex. Die efferenten Bahnen entspringen dem Subiculum des Hippocampus und verlaufen beinahe alle über den Fornix.

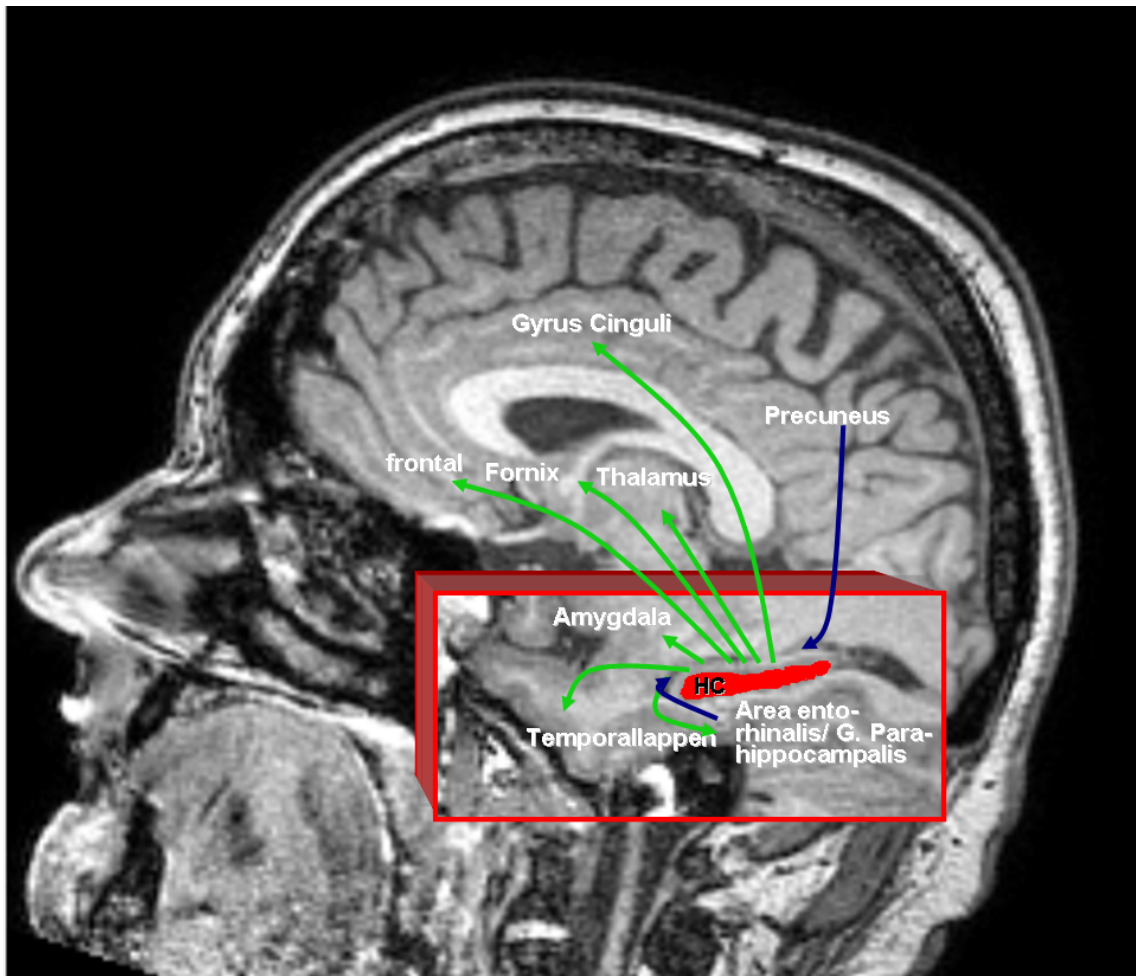


Abbildung 1: Afferenzen und Efferenzen des Hippocampus

Die Grafik verdeutlicht die wichtigsten Hauptverbindungen des Hippocampus zu anderen Strukturen (Rohen, 2001; Trepel, 2004). Die Lokalisation der Zielstrukturen ist anhand der Pfeile simplifiziert dargestellt und entspricht daher nicht der korrekten anatomischen Lokalisation. HC= Hippocampus.

Läsionen im medialen Temporallappensystem und so auch die chirurgische Entfernung dieser Strukturen führen zu Defiziten des episodischen Neuerwerbs. Die Defizite sind jedoch in den seltensten Fällen so ausgeprägt wie im Fall des vielzitierten und im letzten Jahr verstorbenen Patienten H.M., dem in den 50er Jahren wie anderen Patienten auch, die medialen Anteile beider Temporallappen entfernt wurden. Die dazugehörige Publikation wurde im Jahr 2000 neu aufgelegt (Scoville & Milner, 2000). Eine schwere anterograde Amnesie war die Folge dieses Eingriffs, bei jedoch unverändert funktionierenden sprachlichen und intellektuellen Funktionen und erhaltener Fähigkeit zu impliziten Lernvorgängen. Die neokortikalen und mesialen Anteile des Temporallappens sind jedoch unterschiedlich in das episodische Gedächtnis eingebunden, so werden die neokortikalen Anteile mit der

materialspezifischen Verarbeitung von Gedächtnisinhalten assoziiert, während die mesialen Anteile mit der Konsolidierung und dem Abruf von Gedächtnisinhalten in Verbindung gebracht werden (Elger, Helmstaedter, & Kurthen, 2004; Helmstaedter & Lendt, 2001).

Der Temporallappen versieht auch weitere wichtige Funktionen. So ist er auch Sitz des primären auditorischen Kortex (Gyri temporales transversi) und des im posterioren superioren Temporallappen lokalisierten Wernicke Sprachzentrums. Dieses wurde 1874 von dem deutschen Aphasieforscher Carl Wernicke entdeckt. Läsionen in diesem Bereich führen zu Störungen der Sprachrezeption.

2.3.1 Spezifisches neuropsychologisches Muster bei TLE

Aufgrund des heterogenen Krankheitsbildes bei TLE, bei dem sowohl morphologische als auch funktionelle Faktoren interagieren, ist für das Verständnis der kognitiven Beeinträchtigungen bei TLE ein multifaktorielles Erklärungsmodell zwingend erforderlich. Um die Genese interiktaler kognitiver Defizite von Epilepsiepatienten zu beschreiben, schlug Lennox (Lennox, WG, 1942, zitiert nach Roesche et al.) folgende fünf Determinanten vor (Roesche, Uhlmann, & Weber, 2003): 1) potentielle strukturelle Läsionen, 2) Charakteristika der Epilepsieerkrankung selbst, 3) Antiepileptische Medikation, 4) genetische Disposition und 5) mögliche psychische Fehlhandlungen.

Dieses Modell (siehe Abbildung 2) wurde von Helmstaedter und Elger aktualisiert (Elger et al., 2004) und modifiziert und von diesen Autoren wurde zusätzlich der natürliche Alterungsprozess als Variable für kognitive Beeinträchtigungen in die Diskussion gebracht.

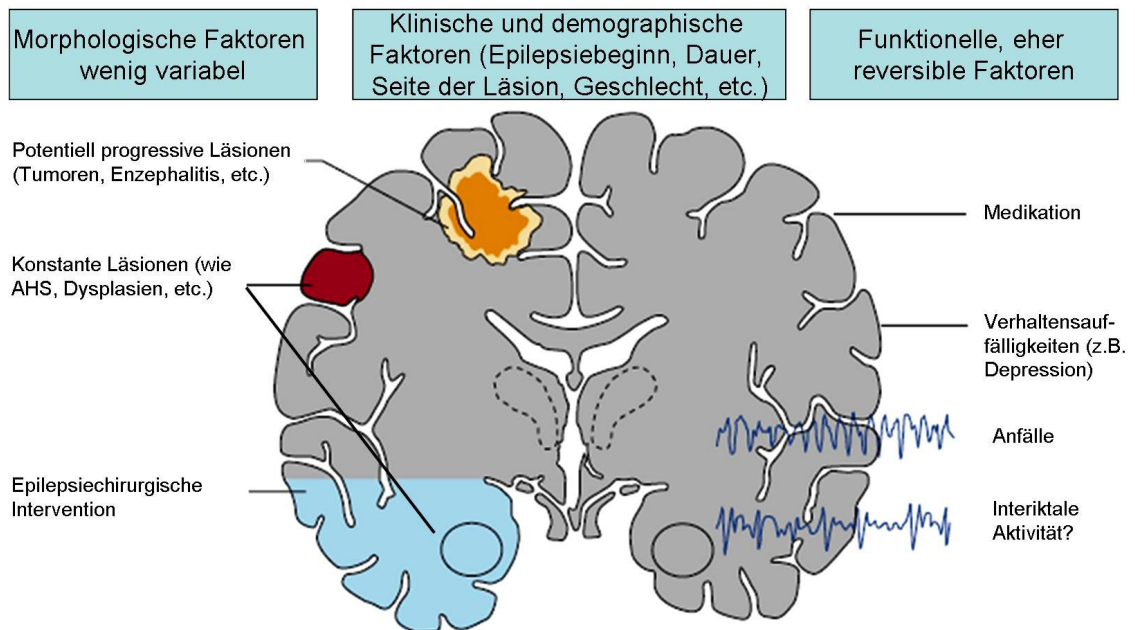


Abbildung 2: Determinanten kognitiver Defizite bei chronischen Epilepsien

Diese Abbildung wurde mit Modifikationen übernommen (Elger et al., 2004).

Hinsichtlich der kognitiven Beeinträchtigungen bei TLE werden Defizite des deklarativen, besonders des episodischen Gedächtnisses (Helmstaedter, 2002) als spezifisch für das neuropsychologische Profil bei Temporallappenepilepsien gesehen. Abhängig von der betroffenen Hemisphäre werden materialspezifische Gedächtnisdefizite angenommen, wobei bei linksseitigen Temporallappenepilepsien eher Defizite im Verbalgedächtnis und bei rechtsseitigen eher Defizite im visuellen Gedächtnis zu erwarten sind (Helmstaedter & Kockelmann, 2006). Dieses Muster variiert jedoch z.B. in Abhängigkeit vom Geschlecht und der Hemisphärendominanz. Hinsichtlich der Häufigkeit von Gedächtnisdefiziten bei TLE berichtet Helmstaedter (2005), dass von mehr als 1000 in Bonn untersuchten Patienten mit therapierefraktärer TLE 70-80% ein Defizit im Verbal- oder Figuralgedächtnis aufweisen (Helmstaedter, 2005). Bei Erwachsenen wurden selektive Gedächtnisdefizite bei normaler Intelligenz als charakteristisch für eine TLE angesehen (Aikia, Salmenpera, Partanen, & Kalviainen, 2001; Seidenberg, Hermann, Haltiner, & Wyler, 1993). In Studien an Kindern wurde immer wieder gezeigt, dass Gedächtnis und Intelligenzleistungen betroffen sein können (Gleissner et al., 2002; Helmstaedter & Lendt, 2001).

Es liegt in der Natur der Temporallappenepilepsie, dass sich die neuropsychologische Forschung lange Zeit auf Gedächtnisdefizite fokussierte, die mit dem Temporallappen assoziiert sind. Ganz besonders trifft dies auf die Subgruppe der mesialen Temporallappenepilepsien zu. Aufgrund der bei mesialen TLE umschriebenen Läsionen im Temporallappen z.B. Hippocampussklerose (bzw. Atrophie) oder beispielsweise Gangliogliome in mesialen Strukturen, wurden vorrangig auf diesen Bereich beschränkte neuropsychologische Beeinträchtigungen erwartet. Ein diffuses Schädigungsmuster wurde sogar als Argument gegen die Annahme einer mesialen Temporallappenepilepsie (MTLE) gewertet (Engel, 1993; B. P. Hermann et al., 1997). Bei ihrer Charakterisierung des typischen neuropsychologischen Profils der adulten TLE beschrieben Hermann und Kollegen 1997 zum ersten mal auch generelle und diffuse kognitive Defizite, die das bislang gültige Konzept in Frage stellten und bezüglich derer damals ein verstärkter Aufklärungsbedarf artikuliert wurde (B. P. Hermann et al., 1997).

Die Arbeitsgruppe propagierte, dass dieses diffusere kognitive Profil, welches auch intellektuelle Defizite mit einschließt, durch einen frühen Erkrankungsbeginn bedingt ist und besonders mit Temporallappenepilepsien assoziiert sei. In einer nachfolgenden Studie, konnte diese Arbeitsgruppe zudem zeigen, dass sich der negative Einfluss des frühen Erkrankungsbeginns auch in der Hirnmorphologie nachweisen lässt (B.P. Hermann et al., 2002).

„The overall pattern of findings therefore raises the hypothesis that childhood-onset temporal lobe epilepsy is associated with a generalized adverse neurodevelopmental impact on brain structure and function“ (Hermann et al., 2002, p.1068).

Intellektuelle Defizite scheinen demnach zum Syndrom der MTLE zu gehören (B. P. Hermann et al., 1997). Aufgrund dieser und anderer Ergebnisse wurden in dem von Wieser u.a. in 2004 zusammengestellten Bericht der „ILAE Commission on Neurosurgery of Epilepsy“ zum Stand der Wissenschaft bei „MTLE mit Hippocampussklerose“ folgende Neuerungen eingefügt: Gedächtnisdefizite werden demnach als MTLE-spezifisches Symptom betrachtet, intellektuelle Defizite gelten hingegen als nicht-spezifisches Symptom der MTLE, bedingt durch frühe Hirnschädigung (Wieser, 2004).

2.3.2 Epilepsie und Intelligenzminderung

Verschiedene krankheitsspezifische Faktoren und ihr Einfluss auf die Intelligenzleistungen sind untersucht worden, z.B. der Einfluss des Erkrankungsbeginns, strukturelle Veränderungen sowie der Einfluss von Anfällen oder Status epilepticus, von Medikamenten oder chirurgischen Interventionen.

Intellektuelle Defizite bei Epilepsie führt Brown (2006) auf vier Faktoren zurück und berücksichtigt dabei das multifaktorielle Geschehen:

(1) Direkter Einfluss der Anfälle und abnormaler Aktivität auf die Gehirnfunktion, (2) Hirnverletzung sekundär zu Epilepsie wie Status epilepticus, (3) der Einfluss medikativer wie operativer Therapiestrategien auf Kognition und (4) die resultierende psychosoziale Sequelae, zu der die Epilepsie-Diagnose führt (Brown, 2006).

In dieser Aufstellung fehlt allerdings der Hinweis auf die Relevanz von Entwicklungsstörungen für intellektuelle Defizite. Wie in der Einleitung dargelegt, gibt es jedoch schon länger Grund für die Annahme, dass früh beginnende Epilepsien mit der kognitiven Entwicklung interferieren: reduzierte Intelligenz und Retardierung können die Folge sein (Elger et al., 2004). Dies zeigt eindrücklich, dass auch in der jüngeren wissenschaftlichen Literatur der Entwicklungsaspekt noch nicht so ins Auge gefasst wurde.

2.3.3 Erkrankungsalter und –dauer als Determinanten kognitiver Defizite

Außer der bereits mehrfach erwähnten Studie von Bruce Hermann, haben sich auch andere Autoren mit dem Einfluss des Erkrankungsalters auf die Kognition bei Epilepsie-Patienten auseinandergesetzt.

Zunächst sollen Studien aus der pädiatrischen Epilepsieforschung vorgestellt werden, die sich mit dem Einfluss dieser beiden Determinanten auf die Kognition von Kindern mit Epilepsie beschäftigt haben. Diese Untersuchungen sind bezüglich der Diskussion um einen adversen Einfluss eines frühen Erkrankungsalters versus Dauer auf die Kognition besonders interessant. Denn sie zeigen, dass ein Beginn in der Kindheit mit einem schlechteren kognitiven Status einhergeht und unterstützen damit die querschnittlichen Befunde an Erwachsenen, da die an ihnen geäußerte Hauptkritik sich auf die Konfundierung mit der Dauer bezieht (Cormack et al., 2007).

Nolan und Kollegen verglichen Kinder (0-18 Jahre) mit verschiedenen Epilepsietypen (TLE, FLE, PLE, etc.) und fanden drei Variablen mit einem großen Einfluss auf das intellektuelle Funktionsniveau: ein frühes Erkrankungsalter, die Anfallshäufigkeit und die Anzahl der eingesetzten Antiepileptika (Nolan et al., 2003).

In der Literatur wird auch diskutiert, dass ein sehr frühes Erkrankungsalter mit besonders schweren Auswirkungen auf die Intelligenzfunktionen einhergeht. So konnte in einer Studie mit 100 Kindern, die Kandidaten für einen epilepsiechirurgischen Eingriff waren gezeigt werden, dass mentale Retardierung ($IQ \leq 70$) besonders häufig mit einem Erkrankungsalter vor der 2. Lebensjahr assoziiert war. Zudem war dieser Effekt unabhängig von der Ätiologie, er trat bei Kindern mit Hippocampussklerose, Tumoren, oder kortikaler Malformation gleichermaßen auf (Vasconcellos et al., 2001). In einer älteren, dafür längsschnittlichen Untersuchung, in der 72 Kinder mit ihren Geschwistern ($n=45$) verglichen wurden, war wiederum das Erkrankungsalter der beste Prädiktor der intellektuellen Leistung (Bourgeois, Prensky, Palkes, Talent, & Busch, 1983).

Eine möglichst homogene pädiatrische Stichprobe mit unilateraler TLE hinsichtlich einer vulnerablen Phase für das Entstehen kognitiver Defizite aufgrund des Erkrankungsalters zu untersuchen ($n=79$, Alter < 18 Jahre), war das Ziel der Studie von Francesca Cormack und Kollegen (Cormack et al., 2007). Sie konnten nicht nur zeigen, dass ein frühes Erkrankungsalter der einzig signifikante Prädiktor für intellektuelle Dysfunktion (unabhängig von der Dauer, der Seite und des Typs der Pathologie sowie der Anfallshäufigkeit) war, sondern dass ein Beginn vor dem 1. Lebensjahr eine besonders vulnerable Phase für die Entwicklung intellektueller Defizite darstellt.

Neben den Befunden von Bruce Hermann bei Erwachsenen ist noch der in der Einleitung kurz erwähnte Buchbeitrag von Helmstaedter (2005) zu nennen. Die Untersuchung von 74 erwachsenen TLE-Patienten, die in Anlehnung an die Arbeit von Bruce Hermann aufgrund ihres Erkrankungsalters in zwei Gruppen aufgeteilt wurden (≤ 14 versus >15 Jahre), ergab einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der HAWIE-IQ-, nicht aber der Gedächtnisleistungen (verzögerter verbaler Abruf). Die Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich des Alters ($m=38$ Jahre) und die gleichen Ergebnisse zeigten sich auch, wenn man eine Subgruppe mit hippocampaler Sklerose ($n=25$) analysierte. Die

Tatsache, dass sich ein vom Erkrankungsalter abhängiger Unterschied nur für den IQ und nicht das Gedächtnis zeigte, wurde als Indikator für eine gestörte Entwicklung in der Gruppe mit dem frühen Beginn interpretiert.

Eine große Untersuchung, die 1141 Patienten mit refraktärer Epilepsie aus 8 amerikanischen Epilepsiezentren umfasste, wurde im Rahmen des „Bozeman Epilepsy Consortium“ durchgeführt und von Strauss und Kollegen 1995 publiziert. Untersucht wurde der Einfluss verschiedener Variablen (Dauer, Seite und Typ der Pathologie, Geschlecht, Händigkeit und Sprachlateralisation) auf Gedächtnis- sowie Intelligenzfunktionen und es stellte sich heraus, dass das Erkrankungsalter die einzige Variable mit prädiktivem Wert war (Strauss et al., 1995). Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen Dodrill und Kollegen, zeigen aber außer der Assoziation zwischen Intelligenz und Erkrankungsalter zudem, dass ein früher Beginn mit einer kürzeren Ausbildungsdauer einhergeht (Dodrill, 1992).

Einen interessanten Beitrag zu dieser Diskussion leistet auch die sogenannte Akershus-Studie (Lossius et al., 2008). Die 160 untersuchten (adulten) Patienten hatten einen späten Beginn, eine gute Ausbildung und waren kaum beeinträchtigt in Bezug auf die Kognition.

Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang auch eine Untersuchung von Röschl-Heils und Kollegen (2002), welche die Leistungen von TLE-Patienten mit ihren gesunden Geschwistern verglich und größere IQ-Differenzen zwischen den Geschwisterpaaren bei einem früheren Erkrankungsbeginn fand. Größere Differenzen bezüglich des Gedächtnisses hingegen waren jedoch mit einem späteren Erkrankungsbeginn assoziiert. Die Epilepsiedauer hingegen blieb ohne Relevanz: Die in den Regressionsanalysen beobachteten Unterschiede konnten nicht durch die Dauer erklärt werden (Röschl-Heils, Bledowski, Elger, Heils, & Helmstaedter, 2002). Diese Ergebnisse zeigen, dass die angetroffenen Beeinträchtigungen sehr wahrscheinlich schon zu Beginn der Erkrankung existieren (Helmstaedter, 2005).

Hinsichtlich eines frühen Beginns und die Auswirkungen auf die Gedächtnisfunktionen lassen sich mesiale und kortikale Läsionen voneinander abgrenzen: Frühe mesiale Läsionen interferieren mit dem deklarativen Gedächtnis, nicht aber mit dem Erwerb semantischen Wissens (Vargha-Khadem et al., 1997), frühe kortikale Läsionen hingegen interferieren mit dem

Erwerb semantischen Wissens (Helmstaedter, 2002; Lutz, Elger, & Helmstaedter, 2004).

Abschließend sei noch darauf hingewiesen, dass auch manche der bei Temporallappenepilepsien typischerweise gefundenen neuropathologischen Substrate mit dem Erkrankungsalter assoziiert sind. So sind Entwicklungsstörungen wie fokale kortikale Dysplasien naturgemäß mit einem frühen Erkrankungsbeginn assoziiert, ein späterer Erkrankungsbeginn wird hingegen eher in Verbindung mit akquirierten Läsionen wie Tumoren oder aufgrund von Traumata gebracht. Für das häufigste neuropathologische Substrat bei TLE, der Ammonshornsklerose, die klinisch häufig mit einem frühen Erkrankungsbeginn einhergeht, wird ebenfalls eine „entwicklungsgestörte“ Komponente diskutiert (Blumcke et al., 2002). Diese Assoziation zwischen Pathologie und Erkrankungszeitpunkt zeigt, dass die Pathologie eine nicht zu vernachlässigende Variable im Gesamtgeschehen ausmacht.

Es gibt jedoch zahlreiche Stimmen die betonen, dass im Rahmen der Untersuchung des Einflusses des Erkrankungsalters tatsächlich die Folgen einer längeren Erkrankungsdauer abgebildet werden. Auch in der Klinik ergibt sich von Patientenseite häufig die Frage nach kognitiven Beeinträchtigungen im Verlauf bei chronischen Epilepsien. In der englischsprachigen Literatur wurden für dieses Phänomen verschiedenste Begriffe geniert: „cognitive progression“, „mental decline“, „Deterioration“ (Brown, 2006; Jokeit & Ebner, 1999; Oyegbile et al., 2004; Stefan & Pauli, 2002; Thompson & Duncan, 2005). Eine Arbeitsgruppe, die dieser Frage immer wieder nachging, ist die von Dodrill und Kollegen. In einem etwas älteren Übersichtsartikel zu diesem Thema finden sieben von acht Studien einen negativen Effekt einer längeren Dauer, allerdings unter ganz definierten Bedingungen: so z.B. als Folge eines Status epilepticus oder geschätzten mehr als 100 tonisch-klonischen Anfällen, bei mehr als 30 Jahre dauernden chronischen Epilepsien (Dodrill, 1986). 1998 stellten Dodrill und Kollegen sich erneut die Frage „Is partial epilepsy progressive?“ (Holmes, Dodrill, Wilkus, Ojemann, & Ojemann, 1998). Für einen Zeitraum von 10 Jahren konnten sie nachweisen, dass sowohl das neuropsychologische, als auch das EEG-Profil relativ stabil blieb.

Die querschnittlichen Ergebnisse von Jokeit und Ebner erhoben an 209 Patienten, weisen auf einen Einfluss der Dauer der Epilepsie auf Intelligenzfunktionen hin (Jokeit & Ebner, 1999, 2002; Jokeit, Luerding, & Ebner, 2000). Diesen Ergebnissen zufolge zeigten Patienten mit einer Dauer von mehr als 30 (!) Jahren eine signifikant schlechtere Leistung im HAWIE-IQ, als Patienten mit einer Dauer von 15 oder 30 Jahren. Der Einfluss des Erkrankungsalters und anderer Variablen wurde statistisch kontrolliert. Die Autoren folgerten aus ihren Ergebnissen, dass eine höhere Ausbildung einen kognitiven Abbau im Sinne der sogenannten „kognitiven Reservekapazität“ verlangsamen kann. In einer zweiten Studie konnten sie zudem nachweisen, dass auch der geschätzte IQ-Verlust (=Differenz aus kristalliner und fluider Intelligenz) von der Krankheitsdauer beeinflusst wird (Jokeit et al., 2000).

Wenn die kognitiven Defizite über 30 Jahre brauchen, um sich zu etablieren, dann muss man jedoch auch den *natürlichen Alterungsprozess* als wichtige Variable im Gesamtgeschehen betrachten. In einer Querschnittstudie an 63 Patienten mit chronischer linksseitiger mesialer Temporallappenepilepsie und Hippocampussklerose sowie einer gematchten Kontrollgruppe, bestehend aus 125 Gesunden, widmeten sich (Helmstaedter & Elger, 1999) der Interaktion zwischen natürlichen Alterungsprozessen und der mesialen Pathologie. Die Patientengruppe wies erwartungsgemäß signifikante Schwierigkeiten mit dem Lernen, dem Abruf und dem Wiedererkennen einer Wortliste (Standardwerte <1SD) auf, bezüglich der Altersregression zeigte sich jedoch kein Unterschied zwischen den Gesunden und den Patienten. Diese Ergebnisse stellen die Annahme, das Fortschreiten der Erkrankung bzw. eine längere Epilepsiedauer gehe auch mit größeren Defiziten einher, in Zweifel. Die Autoren sprechen daher auch von dem „Phantom der progressiven Demenz“ bei Temporallappenepilepsie. In einem Review fassen Elger, Helmstaedter und Kurthen (2004) die Ergebnisse zum Einfluss des Alterns auf die kognitiven Leistungen bei Epilepsiepatienten folgendermaßen zusammen: Die substantiellen Defekte bei TLE scheinen bereits zu Beginn der Epilepsie bei Erwachsenen zu bestehen, außerdem bleiben die kognitiven Leistungen relativ stabil über die ersten 5-10 Jahre. Alles in allem scheint es wohl eher so zu sein, dass dieser „dementielle Progress“, wenn überhaupt, dann weitaus langsamer stattfindet als bislang gedacht und vielleicht auch durch erfolgreiche

Behandlung gestoppt oder sogar rückgängig gemacht werden kann (Elger et al., 2004).

Roesche und Kollegen wollten mit ihrer Studie zu der von Helmstaedter et al. (1999) und Jokeit et al. (2002) aufgeworfenen Diskussion beitragen, ob es sich bei den bei Patienten mit chronischen Epilepsien festgestellten Defiziten um eine Folge des Verlaufes oder des natürlichen Alterungsprozesses handelt (Roesche et al., 2003).

In die Untersuchung wurden 146 Patienten verschiedenster Epilepsiegenese eingeschlossen und neben anderer kognitiven Leistungen hinsichtlich prä-morbider und fluider Intelligenz untersucht. Das intellektuelle Niveau der Gesamtgruppe lag im Normbereich, mit niedrigeren fluiden IQ-Leistungen (IQ=93.4) im Vergleich zu den prä-morbiden IQ-Werten (IQ=102). Dies wurde als IQ-Verlust interpretiert. Es zeigte sich, dass ein frühes Erkrankungsalter mit einem niedrigeren prä-morbiden Intelligenzniveau assoziiert war. Der IQ-Verlust war hingegen nur mit dem Lebensalter und nicht der Dauer signifikant korreliert. Die Autoren werten dies als eine Bestätigung der von Helmstaedter und Elger (1999) publizierten Ergebnisse. Allerdings finden sie auch Hinweise für die Annahme von Jokeit und Ebner (Jokeit & Ebner, 1999), so war die fluide Intelligenz negativ mit der Dauer der Epilepsie korreliert.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass der Erkrankungsdauer (wohl aber eher als Folge der dadurch höheren Anzahl der Anfälle) ein geringer Einfluss auf die beobachteten Ergebnisse zugestanden werden muss. Sie verweisen jedoch deutlich auf die Notwendigkeit früher Intervention aufgrund des Zusammenhangs zwischen Erkrankungsalter und prä-morbiden IQ.

Das Hauptproblem dieser korrelativen Studie ist jedoch, wie die Autoren selbst kritisch bemerken, dass die heterogene Stichprobe keine Kontrolle weiterer Einflussgrößen zuließ.

In einer aktuellen Studie widmeten sich Helmstaedter und Elger abermals der Frage, ob chronische TLE nicht vielleicht eher eine entwicklungsbehindernde Kondition als eine progressiv-dementielle Erkrankung darstellt („Chronic temporal lobe epilepsy: a neurodevelopmental or progressively dementing disease?“) (Helmstaedter & Elger, 2009). Dafür haben sie eine große Stichprobe von 1156 Kindern und Erwachsenen (6-68 Jahre) mit einer Temporallappenepilepsie mit einer Stichprobe von 1000 gesunden Probanden hinsichtlich der verbalen Gedächtnisleistungen verglichen. Die

zugrundeliegende Rationale dieser querschnittlichen Arbeit war, bei Patienten Abweichungen von der Altersregression der Gesunden aufzudecken und dadurch die kritischen Phasen, in denen die Epilepsie mit der Leistungsentwicklung interferiert, zu identifizieren. Die Studie brachte mehrere interessante Ergebnisse. Erstens konnte sie abermals bestätigen, dass die Altersregressionen der Gesunden und Patienten annähernd parallel verlaufen und dass aufgrund einer schlechteren Leistung zu Beginn, die Patienten später schneller eine sehr schlechte Leistung erreichen als Personen, die von einem höheren Niveau starten. Wesentlicher aber ist das Ergebnis, dass die Patienten es nicht schaffen, eine adäquate Lernleistung in Kindheit und Adoleszenz aufzubauen und dass sie früher als Gesunde den Umkehrpunkt erreichen, ab dem die Leistungen abnehmen. Linksseitige Epilepsien und solche mit Hippocampussklerose waren mit einem besonders schlechten Ergebnis im verbalen Gedächtnis assoziiert. Die Autoren schlussfolgern, dass ihre Ergebnisse die Annahme einer „Entwicklungsbehinderung plus einer negativen Interaktion von kognitiver Beeinträchtigungen mit mentalem Altern“ stützen (Helmstaedter & Elger, 2009).

Zu guter Letzt bleibt die Frage nach dem *schädigenden Einfluss von Anfällen* auf das Gehirn und die neuropsychologischen Funktionen. Für die Untersuchung des Effektes von Anfällen auf das neuropsychologische Leistungsmuster stellten Dodrill und Kollegen in 2004 die Ergebnisse mehrerer Längsschnittuntersuchungen zusammen und kommen zu dem Ergebnis, dass es einen moderaten, aber definitiven Einfluss von Anfällen auf einen kognitiven Abbau gibt. In einem Buch mit dem Titel „Do seizures damage the brain?“ erschienen in der Reihe von „Progress in Brain Research“ wurden die Ergebnisse eines internationalen multidisziplinären Treffens zusammengetragen. Dort findet sich auch eine Querschnittuntersuchung, in welcher für die Gruppe mit langer Epilepsiedauer (>27 Jahre) und mehr als 10 tonisch-klonischen Anfällen pro Jahr eine Abnahme im Gesamt-IQ (HAWIE) gezeigt werden konnte (Stefan & Pauli, 2002). Die Autoren folgern daraus, dass der Abbau bei Erwachsenen nur langsam voranschreitet, der Regression bei Gesunden ähnelt und es erst einer zusätzlichen höheren Anzahl tonisch-klonischer Anfälle bedarf um evident zu werden. Die Editoren dieses Buches Tom Sutula und Asla Pitkänen beantworten die Frage, ob Anfälle das Gehirn schädigen, damit, dass es Einflüsse „bei manchen Individuen, unter gewissen

Bedingungen“ geben kann (Sutula & Pitkänen, 2002). Auch von Seiten der Morphologie kommt wenig Evidenz für einen progressiven Verlauf bei chronischen Epilepsien. Um potenzielle Auswirkungen der Dauer der Epilepsie auf die Hirnmorphologie untersuchen zu können, haben beispielsweise Liu et al. (2002) prospektive Studien mittels Magnetresonanztomographie durchgeführt und keine Veränderungen über ca. 3,5 Jahre gefunden (Liu et al., 2002). Es ist wohl eher eine Zeitspanne von 20-30 Jahren relevant, um durch die Epilepsie hervorgerufene strukturelle Veränderungen im MRT aufzuspüren (Jokeit & Ebner, 2002; Wieser, 2004). Diese Ergebnisse stehen ganz im Gegensatz zu der in der Bevölkerung weit verbreiteten Annahme eines schädigenden Einflusses von Anfällen auf das Gehirn und Kognition.

Bezüglich der kognitiven Prognose identifizierten Hermann und Kollegen (2006) folgendes Risikoprofil für eine schlechtere Prognose für eine Subgruppe (20-25%) von Patienten: chronische Epilepsie, höheres Lebensalter, niedrigere Intelligenz und mehr MRT-Veränderungen in der Baseline-Untersuchung (B. P. Hermann et al., 2006).

Basierend auf der aktuellen Literatur nennen Stefan und Pauli folgende Risikofaktoren für eine ungünstige kognitive Prognose bei chronischen Epilepsien:

- -Epilepsiedauer >30 Jahre
- -Status epilepticus
- -häufige, generalisierte tonisch-klonische Anfälle (>100 im Krankheitsverlauf)
- -Anzahl der insgesamt erfahrenen Anfälle
- -früher Epilepsiebeginn (Stefan & Pauli, 2008)

Da es sich bei der Temporallappenepilepsie um ein sehr heterogenes Krankheitsgeschehen handelt, welches sowohl durch irreversible als auch dynamische Faktoren mit beeinflusst wird, die miteinander interagieren und kognitive Störungen bedingen, stellt eine abschließende Antwort auf diese Frage eine Herausforderung für die TLE-Forschung dar. Die bis zum heutigen Tag vorliegenden längsschnittlichen Studien, die einen progressiven Verlauf bei TLE untersucht haben, sind mit Problemen behaftet. Der Zeitraum, auf den sie sich beziehen liegt zumeist bei 5-10 Jahren und sie wurden größtenteils an

Patienten erhoben, die chirurgisch behandelt wurden (Helmstaedter & Elger, 2009).

Zusammenfassend gibt es wenig Evidenz für die Annahme einer generellen progressiven, dementiellen Entwicklung bei chronischer TLE. Wenn sie auftritt, dann offensichtlich nur unter ganz spezifischen Bedingungen.

Wie bereits dargelegt, lässt sich eine früh beginnende TLE auch als eine entwicklungsbehindernde Kondition betrachten. Dieser Ansatz wird in der vorliegenden Arbeit explizit verfolgt. Im nächsten Kapitel sollen wichtige Aspekte der Hirnentwicklung erläutert werden, die für das weitere Verständnis dieser entwicklungsneuropsychologischen Arbeit hilfreich sind.

3. Hirnreifung

3.1 Aufbau des Kortex

Das Gehirn des Menschen erhält seine typische Struktur und Form durch die Gyri und Sulci. Dieser Faltung des Kortexgewebes verdanken wir eine relativ große Oberfläche von 2200cm^2 im Verhältnis zu einem relativ kleinen Volumen von ca. 600mm^3 . Der Kortex beinhaltet zwischen 10^9 bis 10^{10} Neurone, die beiden wichtigsten sind jedoch die Pyramiden- und Sternzellen, wobei erstere 80% aller Neuronen ausmachen (Birbaumer & Schmidt, 1996).

Der cerebrale Kortex lässt sich zu im Laufe der Evolution unterschiedlichen Zeitpunkten entstandenen Arealen zuordnen: der *Neokortex* stellt dabei den evolutionär jüngsten Teil des Gehirnes dar, der ältere, sogenannte *Allokortex* beinhaltet wiederum den Archikortex (Hippocampus) und den *Paleokortex* (olfaktorischer Kortex). Das Gehirn wird in vier verschiedene Lobi unterteilt: 1) Frontallappen, 2) Parietallappen, 3) Temporallappen und den 4) Okzipitallappen.

3.1.1 Zellen des Nervensystems: Neurone und Gliazellen

Neurone und Gliazellen sind die kleinsten Einheiten unseres Nervensystems, das Wissen über Neurone ist allerdings noch recht „jung“. Der Begriff des Neurons wurde erst 1881 von dem deutschen Anatomen Heinrich Wilhelm Waldeyer geprägt. Gliazellen lassen sich strukturell und funktionell von den Neuronen abgrenzen. Sie sind etwas kleiner als Nervenzellen machen aber durch ihre größere Anzahl insgesamt etwa 50% des Hirnvolumens aus. Gliazellen behalten die Fähigkeit zur Zellteilung und können dadurch neuronale Zelldefekte kompensieren, allerdings können diese Zellvermehrungen („Glianarben“) zu Krampfentladungen und epileptischen Anfällen führen (Birbaumer & Schmidt, 1996). Der Name Gliazellen geht auf ihren Entdecker Rudolf Virchow und der vermuteten Funktion als Stützgewebe für Nervenzellen zurück. Diese Ansicht wird jedoch von neueren Forschungsergebnissen widerlegt, so sind Gliazellen wohl auch an der Informationsverarbeitung im Gehirn, wie z.B. der postnatalen Synapsenbildung beteiligt (Christopherson et al., 2005; Kukley, Capetillo-Zarate, & Dietrich, 2007). Die Erforschung aller

Funktionen der lange Zeit unterschätzten Gliazellen befindet sich noch in den Anfängen, dennoch kann man schon jetzt davon ausgehen, dass Gliazellen weit mehr sind als reines Stütz- und Ernährungsgewebe für Nervenzellen und diese neuen Erkenntnisse vielversprechendes Potential für die Behandlung von Krankheiten wie Alzheimer oder Epilepsie haben werden.

3.1.2 Graue und weiße Substanz und Cerebrospinalflüssigkeit (CSF)

Mittels der in dieser Arbeit verwendeten Methode der voxel-basierten Morphometrie lassen sich strukturelle MRT-Datensätze auswerten und in einem Schritt dieser Analyse erhält man die statistischen Wahrscheinlichkeitskarten für graue und weiße Substanz (lat. Substantia grisea und Substantia alba) und Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) für jedes Gehirn separat ausgegeben. Daher soll an dieser Stelle kurz erläutert werden, wofür diese Begriffe stehen. Die graue Substanz beinhaltet die Zellkörper der Neurone und Gliazellen, die weiße Substanz wird aus den Axonen gebildet und erscheint aufgrund der Myelinisierung heller als die sogenannte graue Substanz, welche sich in vivo tatsächlich eher rosafarben darstellt (Gazzaniga, Ivry, & Mangun, 2002). Im Gehirn wird die weiße Substanz von der grauen Substanz sozusagen ummantelt. Diese Bereiche werden als Rinde (Kortex) bezeichnet und finden sich als Kortex cerebri und im Cerebellum. Als Kerne (Nuclei) oder Kerngebiete werden jene Regionen im Gehirn bezeichnet, in denen Nervenzellkörper in die weiße Substanz eingelagert sind. Die Cerebrospinalflüssigkeit wird in den Plexi chorioidei der vier Ventrikel aus Blutplasma und extraventrikuläres CSF von den Kapillaren gebildet. Sie dient nicht nur dem Stoffwechsel, sondern hat auch eine Schutzfunktion für das in ihr schwimmende Gehirn und Rückenmark inne (Birbaumer & Schmidt, 1996).

3.1.3 Informationsweiterleitung im Gehirn

Aus jeder Nervenzelle sprießen Neuronenfortsätze, typischerweise ein Axon und mehrere Dendriten. Axone sorgen für eine Verbindung zu anderen Nervenzellen, während an Dendriten die Axone anderer Nervenzellen andocken. Axone, welche von Schwann-Zellhüllen ummantelt sind werden als Nervenfasern bezeichnet. Bei einem Drittel aller Nervenfasern bildet sich eine

zusätzliche Isolierung durch ein Lipoid-Protein-Gemisch, welches als Myelin bezeichnet wird (Birbaumer & Schmidt, 1996). Die Myelinisierung wird alle ein bis zwei Millimeter von Ranvier-Schnürringen unterbrochen. Interessanterweise ist die Leitungsgeschwindigkeit der myelinisierten Fasern höher als die der unmyelinisierten, sie hängt aber zusätzlich auch vom Durchmesser der Nervenfaser ab. Größere Durchmesser stehen für größere Leitungsgeschwindigkeiten. Synapsen ermöglichen Verbindungen zwischen Neuronen, sie sind kleine Spalte zwischen Nervenzellen, über die chemisch (mit Hilfe von Neurotransmittern) oder elektrisch (direkte Überleitung), Informationsübertragung realisiert wird. Es existieren mehr chemische als elektrische Synapsen und man unterscheidet zwischen hemmenden und erregenden Synapsen, d.h. ihre Aktivierung führt zur Hemmung oder Erregung der an sie gekoppelten Zelle. Das Wachstum und die Plastizität des Gehirns sind vorrangig der Bildung neuer Synapsen, der weiteren Verzweigung von Dendriten und der Myelinisierung von Axonen zuzuschreiben (Birbaumer & Schmidt, 1996).

3.2 Hirnreifung bei Gesunden

Hirnreifung, d.h. die Entwicklung des zentralen Nervensystems und des cerebralen Kortex ist ein lang andauernder Prozess, der sich bis ins Erwachsenenalter hinzieht und welchen wir erst langsam in seiner Komplexität zu verstehen beginnen. Die Entwicklung der strukturellen Morphologie des Gehirns und die Phasen der Hirnreifung sind von großer Relevanz für die vorliegende Arbeit, welche die Temporallappenepilepsie aus entwicklungsneuropsychologischer Sicht betrachtet.

3.2.1 Pränatale Hirnreifung

Die pränatale Hirnreifung lässt sich zunächst grob in unterschiedliche Stadien unterteilen: In den ersten Wochen nach der Gestation bilden sich zunächst am anterioren Ende des Neuralrohrs drei Hauptabschnitte: das Proencephalon (Vorderhirn), das Mesencephalon (Mittelhirn) und das Rhombencephalon (Rautenhirn). Bereits in der 6. Gestationswoche sind aus dem Vorderhirn das Telencephalon (Endhirn) und Diencephalon (Zwischenhirn) und aus dem

Rautenhirn das Metencephalon (Hinterhirn) und das Myelencephalon (Nachhirn) hervorgegangen. Das Hirn gliedert sich zu diesem Zeitpunkt also in folgende fünf Hauptabschnitte: 1) Telencephalon, 2) Diencephalon, 3) Mesencephalon, 4) Metencephalon und 5) Myelencephalon. Diese fünf Vesikel beinhalten die späteren Ventrikel: die paarigen lateralen Ventrikel (Telencephalon), den dritten Ventrikel (Diencephalon), den Aquädukt (Mesencephalon) und schließlich den vierten Ventrikel (Rombencephalon).

Wichtige Prozesse der Hirnreifung sind das neuronale Wachstum (Proliferation), die neuronale Migration, Determination und Differenzierung, die Synaptogenese und schließlich die Eliminierung unnötiger Synapsen (Gazzaniga et al., 2002). Die neuronale Migration spielt eine wichtige Rolle bei der Entstehung pränataler Entwicklungsstörungen. Die Störanfälligkeit der neuronalen Migration zeigt sich beispielsweise insofern, dass eine wiederholte Exposition des Fetus mit hohen Dosen Alkohols während der Schwangerschaft in einem gestörten Aufbau des Kortexes resultieren kann. Die Migration der Neuronen beginnt in der sogenannten „ventrikulären Zone“. Diese besteht aus teilungsfähigen Zellen und erhielt ihren Namen aufgrund der räumlichen Nähe zu den Ventrikeln des sich entwickelnden Gehirnes (Gazzaniga et al., 2002). Aus undifferenzierten Präkursorzellen gehen durch Zellteilung und Differenzierung sowohl die unterschiedlichen Neuronen-Typen als auch die verschiedenen Gliazelltypen hervor. Nach der Mitose bewegen sich diese Zellen von der ventrikulären Zone aus entlang der sogenannten radialen Glia in Richtung der Oberfläche des sich entwickelnden Kortex, welcher als kortikale Platte bezeichnet wird. Mit der 24. Gestationswoche hat schließlich die Mehrzahl der Neuronen den Zielort erreicht und die Migration kann als beendet betrachtet werden (Marin-Padilla, 1990).

Die Tatsache, dass die Ausreifung der Hirnstruktur pränatal stattfindet hat zur Konsequenz, dass zu diesem Zeitpunkt auftretende Störungen der Hirnreifung, z.B. durch Infektionen oder Traumata, zu Veränderungen der Morphologie führen können.

3.2.2 Postnatale Hirnreifung

Zum Zeitpunkt der Geburt ist der anatomische und zelluläre Aufbau des Gehirns eines Neugeborenen, abgesehen von der noch nicht vollständig

erfolgten Myelinisierung, vergleichbar mit dem eines Erwachsenen. Im Kortex lassen sich die verschiedenen kortikalen Schichten durch zytoarchitektonische Analysen differenzieren. Das Gehirn des Neugeborenen weist bereits alle Hirnregionen des erwachsenen Gehirnes auf (Gazzaniga et al., 2002). Die zur Geburt vorhandenen Neurone werden schon im mittleren Drittel der Gestation generiert (Gazzaniga et al., 2002). Postnatal folgt lediglich die weitere Differenzierung, Wachstum, Myelinisierung und natürlich der Ausbau der Verbindungen von Neuronen mit Hilfe von Dendriten und Synapsen (Anderson, Northam, Hendy, & Wrennall, 2005). Die Synaptogenese und auch die Eliminierung von Synapsen beginnen pränatal und setzen sich kontinuierlich bis ins späte Teenageralter fort.

Das Größenwachstum des Gehirnes folgt einem vorgegebenen genetischen Programm, welches jedoch durch Umwelteinflüsse modifizierbar bleibt (Toga, Thompson, & Sowell, 2006). Das signifikante Wachstum des Gehirns bis zum sechsten Lebensjahr ist jedoch vor allem zwei Prozessen zuzuschreiben: der Proliferation von Gliazellen und der Myelinisierung. Letztere beginnt wenige Monate nach der Geburt und dauert bis zum Ende der Pubertät an, insofern hängt auch von der Myelinisierung ab, welcher Teil des Hirns wann reift.

Unterschiedliche Hirnstrukturen reifen zu unterschiedlichen Zeitpunkten, so wird von den meisten Wissenschaftlern ein sequentieller Aufbau des Gehirns von posterior nach anterior propagiert, der Hirnstamm reift danach zuerst. Die funktionale Reifung des Hippocampus ist um das 1.-2. Lebensjahr abgeschlossen, allerdings zeigen Befunde, dass die Konnektivität der medialen Anteile des Temporallappens in der Adoleszenz zunimmt. Die frontalen Strukturen befinden sich hingegen bis ins frühe Erwachsenenalter in der Entwicklung (Gleissner, 2007; Lupien, McEwen, Gunnar, & Heim, 2009). Die assoziativen Kortizes und der Frontallappen reifen also viel später als die übrigen weiter dorsal gelegenen Strukturen. Als letztes reift der Orbitofrontallappen (Yurgelun-Todd, 2007). Es existiert somit ein Entwicklungsgradient (Anderson et al., 2005).

Auch die postnatale Entwicklung der grauen und weißen Substanz folgt unterschiedlichen Verläufen. Während die Zunahme an weißer Substanz linear erfolgt, konnten Wissenschaftler mit Hilfe von struktureller Bildgebung an Gesunden zeigen, dass die Zunahme an grauer Substanz einen Anstieg in der

Prä-Adoleszenz und einen Abfall in der Post-Adoleszenz verzeichnete und dies an unterschiedlichen Hirnregionen zu unterschiedlichen Zeitpunkten stattfindet (Gazzaniga et al., 2002; Giedd et al., 1999).

Es ist bekannt, dass diese heterogene Reifung, die an verschiedenen Orten und zu verschiedenen Zeiten stattfindet, mit dem Verhalten in Bezug gebracht werden kann (Gazzaniga et al., 2002). Ein Beispiel hierfür sind die beobachtbaren Verhaltensauffälligkeiten während Pubertät und Adoleszenz. Die frontalen Regionen entwickeln sich zuletzt; diese morphologischen Veränderungen korrelieren mit der Entwicklung von Moral sowie der Entwicklung sozialer Kognition (Blakemore & Choudhury, 2006; Choudhury, Blakemore, & Charman, 2006). Weitere behaviorale Korrelate dieser Mechanismen sind zum Beispiel messbar verbesserte Fähigkeiten in kognitiv höheren Funktionen wie der Informationsverarbeitung, im Abstrahieren, Aufmerksamkeitswechsel, aber auch der affektiven Modulation von sozialem und emotionalem Verhalten. Kurzum, die Autoren unterstreichen, dass die Verbesserung in diesen Fähigkeiten auf die späte in der Adoleszenz stattfindende strukturelle Reifung und funktionelle Reorganisation frontaler Regionen zurückzuführen ist (Yurgelun-Todd, 2007).

Ein wichtiges Prinzip in der postnatalen Hirnentwicklung, welches an dieser Stelle eingeführt werden soll, ist das sogenannte „Pruning“. Im Zusammenhang mit Hirnentwicklung bezeichnet dieser Prozess die Eliminierung von überflüssigen Synapsen. Dies dient einer optimierten, an die Funktion angepassten, synaptischen Architektur und Hirnstruktur. Tatsächlich produziert unser Nervensystem 50% mehr Neuronen und auch mehr synaptische Verbindungen als wir benötigen. Ein großer Teil der überschüssigen Neurone wird bereits in den letzten zehn Gestationswochen eliminiert (Rabinowicz, de Courten-Myers, Petetot, Xi, & de los Reyes, 1996). Der höchsten Neuronen-, Synapsen- und Axonendichte stehen vergleichsweise ungereifte kognitive, motorische und perzeptive Fähigkeiten zu einem Zeitpunkt größtmöglicher Plastizität gegenüber (Gazzaniga et al., 2002). Zwar sind diese Prozesse noch nicht erschöpfend geklärt, sie reflektieren aber die Ausbildung funktionaler Strukturen: Konstanter Input führt zur kontinuierlichen Stärkung einer synaptischen Verbindung und vice versa. Die sogenannte Hebb-Regel besagt, dass sich während der Entwicklungsphase nur gleichzeitig aktivierte

Synapsen verbinden, die restlichen Synapsen gehen schließlich unter. Hebb-Synapsen können also durch simultane Aktivierung ihre Verbindung untereinander stärken, gleichzeitig wird aber von den nicht-aktiven, benachbarten Synapsen der Nervenwachstumsfaktor (NGF) abgezogen, dieser Prozess des Absterbens, das bereits oben erwähnte *Pruning*, dient der „Bereinigung des Gehirnes“ (Birbaumer & Schmidt, 1996). Das Gehirn kann dadurch effizienter arbeiten, da keine überflüssigen Synapsen die Übertragung hemmen. Neuronale Aktivierung bedingt somit gleichzeitig Ausbildung und Untergang bestimmter Verbindungen (Thompson et al., 2000), neuronale Kreise werden somit optimiert. *Pruning* ist somit für Plastizitätsprozesse relevant. Mit Plastizität wird die Fähigkeit unseres Nervensystems bezeichnet, sich zu verändern und sich an neue Gegebenheiten anzupassen. Man unterscheidet zwischen anatomischer (reaktive Synaptogenese, Sprossen) und physiologischer Plastizität (Aktivierung vorher inaktiver oder gehemmter Synapsen).

Die Entstehung und Elimination von Synapsen scheint in den sensorisch-motorischen Kortizes anderen Zeitplänen zu folgen als in den assoziativen Kortizes. So ist die maximale Synapsen-Dichte schneller im sensorischen und motorischen Kortex als im frontalen Kortex erreicht, die Eliminierung der Synapsen ist wiederum früher im auditorischen Kortex als im Präfrontalkortex abgeschlossen.

Für die Intelligenzentwicklung scheint neben dem *Pruning* ein zweiter neurobiologischer Prozess von Bedeutung. Die Myelinhypothese (Miller, 1994) besagt, dass in intelligenten Gehirnen die Leitungen (Axone) zwischen den Neuronen besser myelinisiert sind. Myelinisierung erhöht die Geschwindigkeit der elektrischen Informationsweiterleitung um bis zu Faktor 10. Die Myelinisierung dauert bis ins Erwachsenenalter an und bleibt dann bis ungefähr zum 65./70. Lebensjahr konstant. Weiterhin scheinen sich intelligente Gehirne durch eine höhere neuronale Effizienz auszuzeichnen (kleinflächigere Aktivierungen, optimierte neurale Kreise) (Neubauer & Fink, 2005).

Während die Störung der pränatalen Reifung unmittelbare Auswirkungen auf die Hirnmorphologie haben kann, nehmen postnatale Ereignisse eher Einfluss auf den Ausbau, die Funktionalität und die Verbindungen des bereits

bestehenden ZNS (Anderson et al., 2005). Wichtig ist hierbei besonders, dass alle Ereignisse, die auf das reifende Gehirn einwirken, zeitabhängig zu unterschiedlichen Konsequenzen führen. Man spricht daher auch von sogenannten „kritischen Phasen“ und „Zeitfenstern“: wann ein Ereignis auftritt, ist dabei genauso wichtig, wie um welche Art von Ereignis es sich handelt. Allerdings ist man von einer rigiden Sichtweise, die von sehr begrenzten Zeitfenstern und dem Ablauf irreversibler Prozesse ausging, abgekommen und bezeichnet sie nun nicht mehr als „kritische“ sondern „sensible Phasen“ (Thomas & Johnson, 2008). Sind diese sensiblen Phasen vorbei, zeichnet sich das ZNS durch verminderte Fähigkeit zur Plastizität aus, so dass später erworbene Läsionen irreversibel sein können. Toga und Kollegen (2006) betonen in einem Übersichtsartikel zur Hirnreifung, dass die ersten zwei Dekaden des menschlichen Lebens als besonders relevant für die Hirnentwicklung angesehen werden müssen (Toga et al., 2006).

3.3 Epilepsie und Hirnreifung

Die Inzidenz von Anfällen ist im reifenden Gehirn deutlich erhöht. Ben-Ari führt dies auf die erst spät stattfindende Ausreifung des hemmenden GABAergen-Systems zurück (Ben-Ari, 2006; Ben-Ari & Holmes, 2006). Die Erregungsschwelle im unreifen Hirn scheint also niedriger als beim erwachsenen Gehirn zu sein, die Ursache dafür sieht Johnston (1996) in den normalen Prozessen synaptischer Entwicklung (Johnston, 1996). So weist das unreife Gehirn beispielweise mehr Synapsen und exzitatorische Rezeptoren auf. Anfälle können in diesen sensiblen Entwicklungsphasen zu schwerwiegenden Konsequenzen führen, da „nicht nur“ neuronale Läsionen, sondern Auswirkungen auf fundamentale Prozesse, wie die Ausbildung kortikaler Netzwerke zu erwarten sind. Es wird weiterhin angenommen, dass die Epileptogenese in einem gewissen Ausmaß dazu führen kann, dass die Ontogenese rekapituliert wird. (Ben-Ari, 2006; Ben-Ari & Holmes, 2006). Damit ist gemeint, dass chronische Anfälle zu Neuronen mit unreifen Eigenschaften (d.h. mit exzitatorischen GABAergen-Synapsen) führen können (Ben-Ari & Holmes, 2006).

In sensiblen Phasen können schon einzelne Anfälle zur Schädigung von Neuronen führen. Es wird laut Stefan und Kollegen angenommen, dass z.B.

extrazelluläres Glutamat bei fokalen Anfällen einen neurotoxischen Level erreichen kann (Stefan, Andermann, Chauvel, & Shorvon, 1999).

Darzulegen wie diese Prozesse im Einzelnen funktionieren, würde zu weit führen und ist nicht Gegenstand dieser Arbeit. Festzuhalten ist jedoch, dass dabei laut Ben-Ari vor allem der Transmitter GABA eine wichtige Rolle spielt (Ben-Ari, 2006): „And last but not least, GABA is greatly involved in early seizures, both in their induction and in their long-lasting consequences: seizures do not transform a naive network to one that seizes unless GABA synapses are operative“ (Ben-Ari, 2006, S. 101). Interessant ist in diesem Zusammenhang noch, dass epileptische Anfälle sich im Tiermodell als stärkste pathologische Stimuli adulter Neurogenese erwiesen haben (Kuruba & Shetty, 2007).

Auch Reifungsstörungen des Gehirns, wie die sogenannten fokalen kortikalen Dysplasien (FCD), können die Entwicklung einer Epilepsie begünstigen (Cepeda et al., 2006). Bei den fokalen kortikalen Dysplasien wird nach Palmini zwischen vier verschiedenen Typen unterschieden: Typ IA, IB, IIA and IIB (Palmini et al., 2004). Die FCD ist die häufigste, angeborene kortikale Malformation und man hat zeigen können, dass sie bei 80% aller unter 3-jährigen Kinder, die sich einem epilepsiechirurgischen Eingriff unterzogen haben, präsent ist. Verantwortlich für die Epileptogenese sind die bei FCD histopathologisch nachweisbaren Ballonzellen und dysmorphen Neurone. Es wird angenommen, dass großflächigere Dysplasien mit einem früheren Erkrankungsalter und einer schlechteren Prognose assoziiert sind (Cepeda et al., 2006).

Besonders relevant für diese Arbeit ist aus neuropsychologischer Sicht, welche kognitiven Defizite aus der frühen Störung der Hirnentwicklung zu erwarten sind. Aus dem Tiermodell hat man die Erkenntnis gewonnen, dass Anfälle in den frühen Lebensjahren zu Alterationen neuronaler Netzwerke führen, die nicht zwingend als strukturell-neuronale Veränderung evident sein müssen, aber dennoch mit Verhaltensauffälligkeiten assoziiert sind (Stafstrom & Holmes, 2001).

Eine interessante Darstellung liefert John W. Swann (2004), dessen Arbeitsgruppe sich seit Jahren mit der Epileptogenese sich in der Entwicklung befindlicher neuronaler Netzwerke beschäftigt. Er geht davon aus, dass früh postnatal auftretende Anfälle zur Anstoßung homöostatischer und

neuroprotektiver Gegenregulationen führen. Diese Prozesse sollen wiederum die synaptische Plastizität insofern beeinflussen, als dass neuronale Kreise, welche relevant für Lernen und Erinnerung sind, beeinträchtigt werden (Swann, 2004). So ist vorstellbar, dass durch Störungen der Hirnentwicklung die Kommunikation zwischen Hirnregionen eingeschränkt sein kann. Vor dem Hintergrund, dass für die verschiedensten kognitiven Prozesse (z.B. Aufmerksamkeit, Gedächtnis, etc.) die ehemals eher lokalisationistische Sichtweise durch die Annahme von Netzwerken abgelöst wurde, wird nachvollziehbar, dass eine Entwicklungsstörung in nur einer einzelnen Struktur eine Affektierung eines gesamten Netzwerkes bedeuten kann. Bei mesialen Temporallappenepilepsien gehen die Anfälle oftmals vom Hippocampus, der für die Gedächtnisbildung wichtigen Struktur aus. Der Hippocampus ist wiederum, wie in Abbildung 1 veranschaulicht, über zahlreiche Afferenzen und Efferenzen mit verschiedenen Hirnregionen verbunden. Diese Tatsache hat zu der Annahme geführt, dass die Verbindungen des Hippocampus mit anderen Hirnstrukturen ursächlich für die beobachteten extra-hippocampalen Veränderungen sein könnten. Zwei Hypothesen werden derzeit für die extra-hippocampalen Veränderungen bei TLE diskutiert (Bonilha & Halford, 2009):

1. Sie sind bedingt durch den sich auf verschiedene Strukturen ausbreitenden adversen, toxischen Effekt der Anfälle.
2. Die Veränderungen entstehen durch eine Deafferenzierung (auch weiter entfernter Strukturen) aufgrund des Verlusts hippocampalen Inputs.

Dies verdeutlicht, dass eine Störung, die eine einzelne Struktur, wie den Hippocampus betrifft, gleichzeitig indirekt auch andere Funktionen affektieren kann und daher die Betrachtung von Netzwerken in den letzten Jahren bei der Erforschung der Temporallappenepilepsien unverzichtbar geworden ist.

4. Morphologische Korrelate von Epilepsie: Quantitative Magnetresonanztomographie

Die Erforschung neurologischer Erkrankungen wurde Mitte der 80er Jahre durch die Einführung der Magnetresonanztomographie (MRT) entscheidend verbessert. Sowohl für die Erforschung, als auch zur Diagnose der Temporallappenepilepsie ist dieses Verfahren von essentieller Wichtigkeit und heute aus der Forschung wie auch dem Klinikalltag nicht mehr wegzudenken. Ein entscheidender Vorteil dieser Methode ist ihre Unschädlichkeit, d.h., dass sie ohne ionisierende Strahlen auskommt, was den Einsatz zu Forschungszwecken rechtfertigt.

Zunächst werden im folgenden Abschnitt kurz die Grundlagen der Magnetresonanztomographie erläutert und im Anschluss daran die Methoden der manuellen Volumetrie und die der voxel-basierten Morphometrie vorgestellt, zwei Methoden zur quantitativen Auswertung von strukturellen Magnetresonanztomographie-Daten, welche in der vorliegenden Arbeit eingesetzt werden sollen.

4.1. Physikalische Grundlagen der Magnetresonanztomographie

Zugrundeliegende Voraussetzung für die Magnetresonanztomographie ist die magnetische Eigenschaft von Wasserstoffatomen (H^+). Der Kern dieser Wasserstoffatome ist ein positiv geladenes Proton, um welches ein negativ geladenes Elektron kreist. Für die Magnetresonanztomographie sind jedoch nur die Protonen von Bedeutung. Diese besitzen einen sogenannten „Eigendrehimpuls“ (Spin). Wird nun dieser rotierende Kern in ein magnetisches Feld β^0 (z.B. 1,5 Tesla) gebracht, richtet er sich nach β^0 aus. Es existiert dadurch eine Nettomagnetisierung in Richtung des β^0 -Feldes, auch als „Z-Richtung“ bezeichnet. Dabei dreht sich die Rotationsachse des Kerns um die Richtung des angelegten Magnetfeldes, dies wird als „Präzessionsbewegung“ bezeichnet.

Wird das magnetische Feld nun abgeschaltet, fallen die Kerne wieder in den Ruhezustand zurück und es kommt durch die Wechselwirkung mit den

umgebenden Atomen zur sogenannten „Relaxation“ (siehe Abbildung 3). Die zur Wiederherstellung des Gleichgewichtszustandes benötigte Zeit, bezeichnet man als die longitudinale Relaxationszeit (T_1) oder auch „Spin-Gitter-Relaxationszeit“ (Weishaupt, Köchli, & Marincek, 2006). Sie ist wiederum abhängig von den Gewebeeigenschaften (Protonendichte), so liegt die T_1 -Zeit von Liquor bei 1,5 Tesla etwa bei 4 Sekunden, die T_1 -Zeit der grauen Hirnsubstanz ungefähr bei 1,2 Sekunden (Rooney et al., 2007). Dadurch wird es überhaupt erst möglich, zwischen Liquor und Hirnsubstanz zu differenzieren.

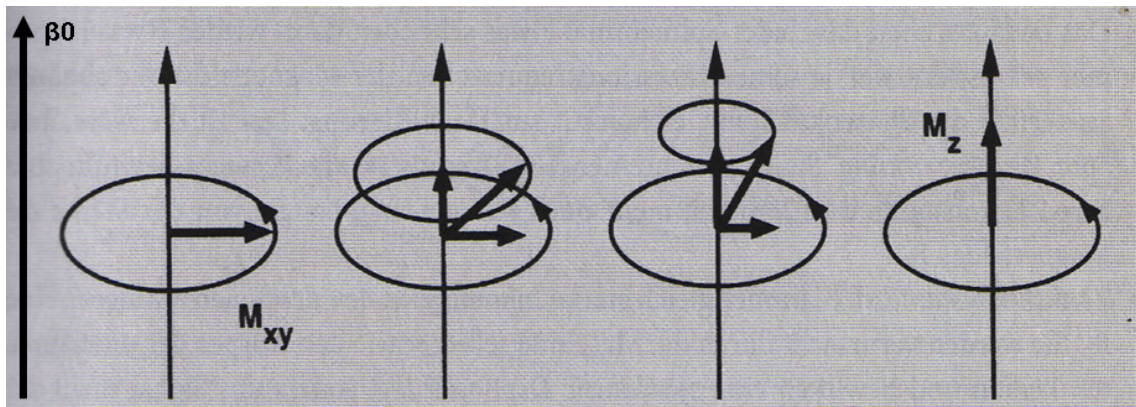


Abbildung 3: Longitudinale Relaxation

Während des Zurückklippens der Transversalmagnetisierung in die z-Richtung wird Energie an die Umgebung abgegeben. β_0 =magnetisches Feld, z.B. 1.5 Tesla; M_{xy} =transversale Magnetisierung; M_z =Längsmagnetisierung in z-Richtung. Die Abbildung wurde mit Modifikationen übernommen aus Weishaupt, Köchli, und Marincek, 2006.

Wichtige Weiterentwicklungen der Magnetresonanztomographie stellen die Methoden der sogenannten quantitativen Magnetresonanztomographie dar, zu denen die Volumetrie, die voxel-basierte Morphometrie (VBM), die T2-Relaxometrie und die Magnetresonanz-Spektroskopie zählen (Woermann, 2001).

4.2. Morphometrische Analysen

Der Begriff „Morphometrie“ stammt aus dem griechischen und setzt sich aus den Wörtern *morphé* „Gestalt“ und *metron* „Metrik, Messung“ zusammen. Morphometrie bezeichnet damit ganz allgemein die Ausmessung von Form und Gestalt und hat sich in verschiedenen wissenschaftlichen Disziplinen als Fachbegriff etabliert. In der vorliegenden Arbeit bezeichnet der Begriff der Morphometrie die quantitative Auswertung von tomographischen Daten.

4.2.1 Volumetrie

Die Methode der manuellen Volumetrie erlaubt die in vivo Analyse verschiedenster Hirnstrukturen an MRT-Datensätzen, so dass volumetrische Veränderungen bestimmter Regionen detektiert werden können. Aus diesem Grund hat sich die Volumetrie von besonderer Bedeutung für die klinische Forschung beispielsweise im Bereich der Psychiatrie und Neurologie erwiesen. Bezüglich der Temporallappenepilepsie besitzt die Volumetrie auch diagnostische Relevanz: Volumenänderungen, welche typischerweise bei TLE auftreten, wie die atrophischen Veränderungen bei der Ammonshornsklerose, können so über die rein visuelle Inspektion hinausgehend aufgespürt werden.

Für die quantitative Auswertung mittels Volumetrie werden spezielle, sogenannte 3D-MRT-Datensätze akquiriert, welche sich durch isometrische kubische Voxel mit einem Millimeter Kantenlänge auszeichnen. Zur Durchführung der manuellen Volumetrie wird entsprechende Software benötigt, um den 3D-Datensatz auch auf allen drei Ebenen (sagittal, transversal und coronar) anzeigen und bearbeiten zu können.

Die Methode der manuellen Volumetrie repräsentiert den sogenannten „Region of Interest (ROI)“ Ansatz, d.h., der Untersucher legt vorher fest, in welchen Hirnstrukturen Abweichungen erwartet werden. Die interessierende Struktur, die ROI (z.B. Amygdala) wird Schicht für Schicht im MRT-Datensatz mit Hilfe einer Maus eingezeichnet, über alle Schichten aufsummiert und am Ganzhirnvolumen korrigiert. Im Rahmen der Volumetrie-Forschung haben sich verschiedene Protokolle etabliert (Kitchen, Cook, Shorvon, Fish, & Thomas, 1994; Moran et al., 1999; Pruessner et al., 2000).

Vorteile der Volumetrie sind ihre hohe anatomische Validität, diesbezüglich ist die manuelle Segmentierung den automatisierten Methoden überlegen (Smith, 2002). Entscheidende Nachteile der Volumetrie sind jedoch, dass dieses Verfahren -um ausreichende Reliabilität zu gewährleisten- relativ viel Erfahrung und Training der Messperson voraussetzt und zudem in der Durchführung recht zeitaufwendig ist, sobald mehrere Strukturen volumetrisch analysiert werden sollen.

4.2.2 Voxel-basierte Morphometrie

Eine andere Methode, die in vivo Untersuchungen der Hirnmorphologie erlaubt, ist die sogenannte voxel-basierte Morphometrie (VBM), die ursprünglich von Ashburner und Friston Mitte der 90er Jahre entwickelt wurde. Als „Voxel“ bezeichnet man das dreidimensionale Äquivalent eines Pixels. Die VBM umgeht einige der obengenannten Probleme der Volumetrie, es handelt sich um eine computerisierte Methode zur quantitativen Auswertung von MRT-Datensätzen (vgl. Ashburner und Friston, 2000), die verglichen mit der Volumetrie weniger zeitintensiv ist. Mit Hilfe der voxel-basierten Morphometrie können Gruppen von Personen hinsichtlich ihrer Hirnmorphologie miteinander verglichen werden, üblicherweise Patienten mit Gesunden. Versuche, voxel-basierte Morphometrie bei TLE-Patienten mit geplanter epilepsiechirurgischer Intervention als klinisch-diagnostisches Instrumentarium auf der Individualebene zu implementieren, sind bislang erfolglos geblieben (Eriksson et al., 2009).

Die obengenannten Vorteile der voxel-basierten Morphometrie resultieren in einer wachsenden Anzahl an Studien, welche diese Methode zur Analyse der Hirnstruktur bei den verschiedensten neurologischen oder psychiatrischen Krankheitsbildern einsetzen (Mechelli, Price, Friston, & Ashburner, 2005). Die Methode der VBM erlaubt eine objektive, d.h. vom Untersucher weitgehend unabhängige Beurteilung der anatomischen Unterschiede über das gesamte Gehirn (Ashburner und Friston, 2000). Besonders viel Beachtung fanden die VBM-Untersuchungen der Arbeitsgruppe um C. Good. Sie untersuchten an umfangreichen Stichproben den Einfluss von Geschlecht, Händigkeit und Alter (Good et al. 2001b; Good et al. 2001c). Seitdem ist bekannt, dass diese Variablen einen Einfluss auf die VBM-Ergebnisse haben und man diesen im statistischen Design korrigieren muss.

4.2.3 Kritische Anmerkungen zur voxel-basierten Morphometrie

Obwohl es sich bei VBM um ein weitgehend automatisiertes Verfahren handelt, bleibt aufgrund verschiedenster methodischer Optionen bei den einzelnen Verarbeitungsschritten ein gewisser Handlungsspielraum (z.B. die Auswahl des Glättungsfaktors, etc.), welcher zu variierenden Ergebnissen führen kann. Dies schränkt die Replizierbarkeit von VBM-Studien ein. Daher wurden in einem

2008 erschienenen Artikel zehn Regeln für die Publikation von VBM-Daten vorgeschlagen (Ridgway et al., 2008). Diese betreffen hauptsächlich die größtmögliche Transparenz des methodischen Vorgehens. So sollten die verwendeten Optionen sowohl für die Vorverarbeitungsschritte (Segmentierung, Normalisierung) als auch für das verwendete statistische Design aufgeführt werden und neue, untypische statistische Auswertungsmethoden genauer beschrieben werden. Die vorliegende Arbeit orientiert sich an diesen Vorschlägen.

Einer der Wissenschaftler, der sich ausführlicher mit der Validität von VBM beschäftigt hat, ist Marc Tittgemeyer (Tittgemeyer & von Cramon, 2004). In dem Artikel „MRT-basierte Morphometrie- eine Bestandsaufnahme“ wird zum einen auf die verschiedenen Varianzquellen hingewiesen: 1) die Abgrenzung der Pathologie zur Norm (das Fehlen adäquater Normdaten), 2) physiologische Einflüsse auf die Pathomorphologie und 3) Varianz durch den Messfehler (VBM-Auswertung oder auch den Scanner). Einen eindrucksvollen Effekt hat Dehydration auf die VBM-Ergebnisse: Schon leichte Dehydration kann der laut Tittgemeyer zitierten Studien zu einem Volumenunterschied von 1% (bis zu 3% beispielsweise nach einer Dialyse) führen. Dies entspricht der Größenordnung, in welcher sich der jährlich feststellbare Volumenverlust bei milder Alzheimer-Demenz bewegt. Auch die Scannereffekte sind nicht zu vernachlässigen. So weist das gleiche Gehirn, direkt hintereinander auf dem selben Scanner gemessen, einen Volumenunterschied von bis zu 2,5% auf (Tittgemeyer & von Cramon, 2004). Diese Ergebnisse verdeutlichen die vielen Fehlervarianzquellen, die ursächlich dafür sind, dass in morphometrischen Studien nicht immer replizierbare Ergebnisse erzielt werden.

4.2.4 Tandem-Modell: Volumetrie und VBM

Die voxel-basierte Morphometrie ist im Vergleich zur Volumetrie eine jüngere und umstrittene Methode, sie produziert nicht immer über verschiedene Arbeitsgruppen replizierbare Ergebnisse. Nicht zuletzt aus diesem Grund ist es wichtig, die Beschreibung der VBM Methodik in einer Publikation so detailliert wie möglich anzugeben. Dennoch ist die Reliabilität dieser Methode aufgrund der automatisierten Abläufe hoch, wohingegen die Reliabilität bei der Volumetrie entscheidend von der Messperson abhängt. Während die

anatomische Validität für die Volumetrie belegt ist, erscheint VBM noch nicht ausreichend validiert, deswegen schlagen manche Autoren die Kombination beider als „Tandem-Methode“ vor (Giuliani, Calhoun, Pearlson, Francis, & Buchanan, 2005; Kubicki et al., 2002). So können zunächst generelle Unterschiede mittels VBM untersucht werden und Hinweise auf strukturelle Veränderungen geben, welche dann mit gezielten manuellen Region-of-Interest-Analysen genauer untersucht werden können. Zwar soll die voxel-basierte Morphometrie generelle strukturelle Unterschiede aufspüren, jedoch liegt der Fokus auf den extratemporalen Strukturen, da die untersuchten Patientengruppen temporale Läsionen aufweisen und bei atrophischen Gehirnen voxel-basierte Morphometrie nicht empfehlenswert ist. Um dennoch Hinweise auf strukturelle Unterschiede auch bezüglich des Temporallappens zwischen den untersuchten Gruppen zu erhalten, wurde zusätzlich die Volumetrie mesio-temporaler Strukturen durchgeführt.

4.3. Studien zur Hirnmorphologie

In diesem Abschnitt sollen zunächst die mit volumetrischen Methoden, dann die mittels voxel-basierten Studien erhaltenen hirnmorphologischen Befunde bei TLE-Patienten vorgestellt werden.

4.3.1 Volumetrische Befunde bei Patienten mit TLE

Für die klinische Diagnostik hat die Volumetrie keine Bedeutung (Urbach, 2006), aber in der TLE-Forschung wird sie verwendet, um die Atrophie der mesialen Temporallappenstrukturen zu bestimmen, Korrelationen dieser Volumina mit neuropsychologischen Variablen zu berechnen (C. A. Mueller et al., 2009) oder das prä- zu postoperative Resektionsausmaß zu bestimmen (Kitchen et al., 1994). Weiterhin konnte mit Hilfe der manuellen Volumetrie eine Verbesserung der postoperativen Anfallskontrolle (Jack et al., 1992) erreicht werden. So konnte gezeigt werden, dass eine präoperativ volumetrisch eindeutig identifizierte unilaterale TLE in Kombination mit einem klar zur ipsilateralen Seite lokalisierenden EEG-Befund bei 97% der Patienten zu einer befriedigenden postoperativen Anfallskontrolle führte (Jack et al., 1992). Besonders hilfreich können quantitative Methoden sein, wenn qualitative

Untersuchungen bei MRT-negativen Patienten zu keinem Ergebnis kommen (Goncalves Pereira, Oliveira, & Rosado, 2006).

Es existieren allerdings nur wenige Studien, die sich mit dem Erkrankungsalter und volumetrischen Veränderungen bei TLE-Patienten beschäftigen. Direkte Vergleiche der Hirnstruktur von Gruppen unterschiedlichen Erkrankungsalters sind rar, zumeist wird das Erkrankungsalter als eine von vielen Variablen im multifaktoriellen Modell untersucht.

Eine der seltenen Arbeiten kommt aus der Forschungsgruppe um Bruce Hermann. Nachdem in der 1997 erschienenen Publikation gezeigt werden konnte, dass ein früher Erkrankungsbeginn in einem diffusen neuropsychologischen Profil resultiert, war die Suche nach einem morphologischen Korrelat dieser Ergebnisse eine logische Folge (B. P. Hermann et al., 1997). Zu diesem Zweck untersuchten Hermann et al. (2002) 53 TLE-Patienten, die per Median-Split in eine Gruppe mit frühem Erkrankungsbeginn (n=37) und eine Gruppe mit einem späten Erkrankungsbeginn (n=16) unterteilt wurden. Als Kontrollgruppe fungierten 62 Gesunde. Es zeigten sich in allen Tests schlechtere Leistungen der Patienten mit einem frühen Erkrankungsbeginn, demgegenüber fanden sich kaum Unterschiede zwischen den später Erkrankten und der gesunden Stichprobe (bis auf non-verbales Gedächtnis und „speeded processing“). Die volumetrischen Analysen ergaben Abnormalitäten in temporalen und extratemporalen Regionen, wobei die weiße Substanz sowohl auf der ipsilateralen als auch der kontralateralen Seite reduziert war. Interessanterweise zeigten sich für die Gruppe mit dem späten Erkrankungsbeginn sowohl weniger kognitive als auch volumetrische Abnormalitäten und das trotz der längeren Dauer der Epilepsie (B.P. Hermann et al., 2002).

Bezüglich der kontrovers diskutierten Frage, ob die Schädigung des Hippocampus Ursache oder Konsequenz der Anfälle darstellt, erwies sich in einer volumetrischen Studie ein frühes Erkrankungsalter neben einer hohen Frequenz an Anfällen über die Lebensspanne und kindlicher Fieberkrämpfe als prognostischer Faktor für eine ausgeprägtere hippocampale Schädigung (Kalviainen & Salmenpera, 2002). Die Schlussfolgerung der Autoren ist, dass bei manchen Patienten ein progressiver neuronaler Verlust stattfinden kann,

aber die Ergebnisse alles in allem zeigen, dass der pathologische Hippocampus Ursache und Konsequenz epileptischer Anfälle sein kann. Einen Zusammenhang zwischen frühen Fieberkrämpfen und ausgeprägter Atrophie der mesialen Strukturen findet auch eine volumetrische Untersuchung von Cendes und Kollegen (Cendes, Andermann, Dubeau et al., 1993).

Zu dem Ergebnis, dass die Hippocampussklerose nicht unbedingte Folge wiederkehrender Anfälle sein muss kommt eine Studie, in welcher mittels einer volumetrischen Methode der Zusammenhang zwischen der mesialen Atrophie und Erkrankungsdauer und Erkrankungsalter untersucht wurde (S. S. Keller, Wiesmann et al., 2002). Lediglich kindliche Fieberkrämpfe waren assoziiert mit reduzierten mesialen Volumina, nicht beobachtet wurde hingegen ein Effekt der Dauer oder des Erkrankungsalters auf die mesialen Volumina. Dahingegen wurde in einer anderen Studie eine Signalerhöhung als Indikator einer mesiotemporalen Sklerose bei fünf Patienten der Gruppe mit dem frühen Beginn gefunden, wenn man die MRT-Bilder von 38 TLE-Patienten mit einem Erkrankungsalter <10 versus ≥ 11 Jahre miteinander verglich. Diese Signalerhöhung wird von den Autoren mit komplexen kindlichen Fieberkrämpfen in Verbindung gebracht (Kodama et al., 1995). Dass die strukturellen Veränderungen bei Patienten über den Hippocampus und Temporallappen hinaus gehen und auch die weiße Substanz betreffen können, zeigten Seidenberg und Kollegen (2005). Sie untersuchten die Beziehung zwischen volumetrischen Maßen (graue und weiße Substanz) und Markern für die Chronizität der Epilepsie (z.B. Dauer der Epilepsie oder Anzahl der Anfälle über die Lebenszeit) sowie für Entwicklungsstörungen (frühes Erkrankungsalter, initial precipitating injury) (Seidenberg et al., 2005). Bei Patienten mit TLE fand sich im Vergleich zu Gesunden ein reduziertes Hippocampusvolumen auf der Seite der Schädigung. Des Weiteren wurden Reduktionen der weißen Substanz auf der Seite der Schädigung wie auf der Gegenseite der temporalen, parietalen und frontalen Lobi gefunden. Diese Abnormalitäten der weißen Substanz werden von den Autoren als Hinweis auf eine frühe Entwicklungsstörung gesehen, die zu einer reduzierten Konnektivität der weißen Substanz führt. Für die graue Substanz gab es einen Trend im Sinne von reduzierten Volumina, jedoch im Gegensatz zu anderen Studien keine signifikanten Unterschiede zu Gesunden. Hinsichtlich der klinischen Marker zeigte sich eine Assoziation der Dauer der Epilepsie, als auch des

Erkrankungsalters mit kleineren Hippocampi auf der Seite der Schädigung. Ein Problem dieser, wie anderer volumetrischer Studien ist jedoch, dass die Volumetrie nur sehr ungenaue und grobe Maße liefert („Reduktion im Temporallappen, Frontallappen“, etc.), während mit Hilfe der VBM die Abnormalitäten sehr viel genauer lokalisiert werden können.

In einer erst kürzlich veröffentlichten Studie wurden strukturelles (MRT) und funktionelles MRT (fMRT; Gedächtnis: Enkodieraufgabe) bei TLE-Patienten und Gesunden miteinander verglichen (Mechanic-Hamilton et al., 2009). Die Patienten wurden in eine Gruppe mit einem frühen Erkrankungsalter (<9 Jahre) und eine Gruppe mit einem späten Erkrankungsalter (>9 Jahre) aufgeteilt und die MRTs dieser beiden Gruppen direkt miteinander mittels Volumetrie und funktioneller MRT verglichen. Es zeigte sich nicht nur, dass beide Methoden in der Lage waren, den Anfallsursprung zu lokalisieren, sondern die Analyse zeigte außerdem signifikante morphologische und funktionelle Unterschiede für den Gruppenvergleich „früher versus späterer Erkrankungsbeginn“. Im strukturellen MRT war ein frühes Erkrankungsalter mit einem signifikant kleineren ipsilateralen Hippocampus assoziiert. Weiterhin war in der Gruppe mit dem Erkrankungsalter <9 Jahren auch die funktionale Aktivität des ipsilateralen Hippocampus sowie des Parahippocampus und Gyrus fusiformis reduziert, für diese Strukturen existierten größere funktionale Asymmetrie-Ratios. Dies erklären die Autoren mit einer möglicherweise größeren Reorganisation der Funktion in der Gruppe mit dem früheren Beginn im Vergleich zur den Patienten mit einem späteren Erkrankungsalter.

4.3.2 Voxel-basierte Morphometrie bei Patienten mit TLE

Die voxel-basierte Morphometrie stellt eine noch verhältnismäßig junge Methode dar, in den letzten Jahren ist die Zahl der Studien, in denen speziell TLE-Patienten mittels VBM untersucht wurden jedoch stetig gewachsen (S.S. Keller & Roberts, 2008).

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass die hippocampale Atrophie bei MTLE auch mittels VBM zuverlässig detektiert werden kann (Cormack et al., 2005; S. S. Keller, Wiesmann et al., 2002).

In einem 2008 erschienenen Übersichtsartikel stellten Keller und Kollegen 18 Studien zusammen, in welchen die Hirnstruktur von TLE-Patienten gegen

gesunde Kontrollen mittels VBM untersucht wurden und welche bis einschließlich Mai 2007 publiziert worden waren (S.S. Keller & Roberts, 2008). Reduktionen der grauen Substanz wurden in insgesamt 26 Regionen beobachtet. Eine Reduktion grauer Substanz wird generell mit dem Verlust von Nervenzellen oder synaptischer Verbindungen assoziiert. Die entsprechenden Regionen die Reduktionen aufwiesen, sind in Tabelle 1 veranschaulicht. Sie finden sich vor allem ipsilateral, zu einem geringeren Teil auch kontralateral und in extratemporalen Regionen, wie zum Beispiel dem Thalamus oder dem Corpus Callosum (S.S. Keller & Roberts, 2008). Nur in ca. 18% der Studien wurde eine bilaterale Reduktion der grauen Substanz des Hippocampus gefunden.

Abgesehen von Reduktionen wurden vereinzelt auch Zunahmen der grauen Substanz im Vergleich der Patienten mit Gesunden beobachtet. Wie man aus Interventionsstudien (z.B. Effekte von Jongliertraining) weiß, sind potentielle Mechanismen für Volumenzunahmen beispielsweise vergrößerte Zellen, veränderte Durchblutung oder eine Veränderung der interstitiellen Gewebeflüssigkeit sowie neurale oder gliale Zellneogenese (May et al., 2007). Diese Zunahmen der grauen Substanz betrafen vor allem die temporalen Strukturen und sie wurden von den Autoren als Indikator für die fokale Pathologie und Resultat des verminderten Grau/Weiß-Kontrastes bei TLE-Patienten interpretiert (S.S. Keller & Roberts, 2008). Eine Zunahme an grauer Substanz wird -außerhalb des Temporallappens- im dorsalen Frontallappen, dem Gyrus Cinguli und der Insula, dem Globus Pallidus sowie dem Kleinhirn beschrieben (S.S. Keller & Roberts, 2008). Die Autoren betonen, dass alle in dem Übersichtsartikel beschriebenen Zunahmen nur hinsichtlich der Dichte der grauen Substanz, nicht aber des Volumens beobachtet worden.

Der Übersichtsartikel schließt mit der Feststellung, dass die mit Hilfe von VBM detektierten Abnormalitäten vorrangig in einem hippocampalen-thalamischen-neokortikalen Netzwerk lokalisiert sind und VBM eine gute Methode darstellt, um die extratemporalen Strukturen zu untersuchen.

VBM-Untersuchungen haben einen großen Anteil daran, dass sich in den letzten Jahren die Betrachtungsweise weg von der Betonung der fokalen Störungen bei TLE auf die Untersuchung der direkt oder indirekt involvierten Netzwerke entwickelt hat.

Tabelle 1: Reduktion der grauen Substanz in 18 VBM-Studien

	Anatomische Region	ipsilateral	kontralateral
Subkortikal	Cerebellum	X	X
	Mittelhirn	X	X
	Clastrum	X	/
	Globus Pallidus	X	X
	Putamen	X	X
	Nucleus Caudatus	X	X
	Thalamus	X	X
Neokortex (außerhalb des Temporallappens)	Okzipitallappen	X	X
	Parietallappen	X	X
	Insula	X	X
	Gyrus Cinguli	X	X
	Frontalpol	/	X
	orbitaler Frontallappen	X	X
	dorsaler Frontallappen	X	X
lateraler Temporallappen	Fornix	X	/
	Heschl's Gyrus	X	X
	Temporalpol	X	X
	Gyrus temporalis superior	X	X
	Gyrus temporalis medius	X	X
	Gyrus temporalis inferior	X	X
	Gyrus fusiformis	X	X
medialer Temporallappen	Gyrus Parahippocampalis	X	X
	Perirhinaler Kortex	X	/
	Entorhinaler Kortex	X	X
	Amygdala	X	X
	Hippocampus	X	X

Anmerkungen: Dargestellt sind die Regionen, in denen sich eine Reduktion der grauen Substanz im Vergleich zu Gesunden fand. Die Tabelle wurde aus dem Übersichtsartikel von Keller et al. (2008) modifiziert übernommen.

Während sich die volumetrischen Untersuchungen aufgrund des mit ihnen verbundenen hohen Zeitaufwandes vorrangig auf die mesio-temporalen Strukturen fokussieren mussten, erlaubt diese neuere Methode aufgrund ihres

hohen Automatisierungsgrades die Einbeziehung der gesamten Hirnstruktur und ermöglicht so die Analyse involvierter Netzwerke.

Die Autoren einer dieser neueren Studien, die eine extra-temporale Involvierung zeigen konnte, sprechen von einer „weitverteilten limbischen Systematrophie“. Diese betraf außer dem Hippocampus und Parahippocampus auch den gesamten Gyrus Cinguli, das basale Vorderhirn, mediale orbitofrontale Regionen, die Insula und die thalamischen Nuclei (Duzel et al., 2006). Zu dem Schluss, dass bei TLE eine Atrophie eines Netzwerkes vorliegt, kommen auch Riederer und Kollegen. In dieser Studie zeigte sich eine Involvierung extratemporaler Strukturen wie u.a. den frontalen und orbitofrontalen Regionen, des Kleinhirns und Cingulum. Die Reduktion der grauen Substanz war dabei ausgeprägter bei Patienten mit linksseitigem Anfallsursprung.

Interessanterweise konnten Bonilha und Kollegen in einer VBM-Untersuchung (43 MTLE Patienten versus 49 Gesunde) zeigen, dass die Reduktionen der grauen Substanz vorzugsweise die extratemporalen Regionen betreffen, die mit dem Hippo- oder Parahippocampus (Bonilha et al., 2004) verbunden sind.

Die Arbeitsgruppe von Vargha-Khadem verfolgte einen ähnlichen Ansatz bei Kindern mit mesialer Temporallappenepilepsie (Cormack et al., 2005). Die Autoren zitieren verschiedene Befunde zum negativen Einfluss eines Epilepsiebeginns im Kindheitsalter und nehmen an, dass diese auf die entwicklungsbehindernden Effekte von Anfällen zurückzuführen sein könnten. Ausgehend davon, dass der Hippocampus über Afferenzen und Efferenzen mit verschiedenen Strukturen in Verbindung steht wurde postuliert, dass sich extra-temporale Auffälligkeiten bevorzugt in Strukturen finden sollten, die mit dem Hippocampus verbunden sind. Dazu wurden die MRTs von 30 Kindern mit TLE mit altersgematchten Kontrollen verglichen. Das Durchschnittsalter lag bei 11.9 Jahren (6.6-17.5 Jahre), das Erkrankungsalter bei 3.7 Jahren. Die Befunde dieser Studie sind zum Teil konkordant mit den bei Erwachsenen gefundenen morphologischen Veränderungen. Nicht beobachtet wurde bei den untersuchten Kindern hingegen Zunahmen der grauen Substanzdichte oder weitverteilte frontale Veränderungen, wie sie bei Erwachsenen beschrieben wurden (S. S. Keller, Mackay et al., 2002; S. S. Keller, Wiesmann et al., 2002).

Als ursächlich für die extra-temporalen Reduktionen der grauen Substanz in dieser pädiatrischen Stichprobe wird zum einen der Verlust des synaptischen

Inputs des atrophischen Hippocampus und den dadurch bedingten Einfluss auf die Entwicklung der mit ihm in Verbindung stehenden Strukturen diskutiert. Eine zweite Erklärung könnte sein, dass sich hier der schädigende Einfluss refraktärer Anfälle auf die Entwicklung verschiedener davon betroffener Hirnstrukturen zeigt. Es wird also ganz klar ein entwicklungsbehindernder Einfluss der TLE in den Fokus der Diskussion gestellt, daher ist diese Untersuchung und auch die Herangehensweise ganz besonders wichtig für die vorliegende Arbeit, in der diese Veränderungen in extratemporalen Strukturen („Ferneffekte“) in Abhängigkeit vom Erkrankungszeitpunkt untersucht werden sollen.

Abgesehen von dieser wichtigen Studie an Kindern, gibt es bislang wenig Evidenz zum Einfluss des *Erkrankungsalters auf die Hirnmorphologie*. Zur Untersuchung der Fragestellung, ob reduzierte Volumina des Hippocampus und der Amygdala mit der Dauer oder dem Zeitpunkt des Erkrankungsbeginns assoziiert sind, kombinierte die Arbeitsgruppe um Simon Keller voxel-basierte und volumetrische Methoden (S. S. Keller, Wiesmann et al., 2002). Neben der voxel-basierten Morphometrie der grauen Substanz wurde die Cavalieri-Methode, eine stereologische Herangehensweise verwendet, um das Volumen des Hippocampus und der Amygdala abzuschätzen. In den voxel-basierten Analysen finden sich sekundäre Abnormalitäten der grauen Substanz des Thalamus, des präfrontalen Kortex und des Cerebellums. Diese Abnormalitäten weisen Korrelationen zum Erkrankungsbeginn und im Gegensatz zu den Ergebnissen von Hermann et al. (2002) auch zur Dauer der Epilepsie auf. In der Untersuchung der mesialen Volumina mittels Volumetrie zeigte sich, dass einzig kindliche Fieberkrämpfe und nicht die Dauer oder das Erkrankungsalter in Verbindung mit reduzierten Volumina stehen. Beide Methoden waren in der Lage, die hippocampale Schädigung auf der Läsionsseite zu detektieren und die Ergebnisse dieser Studie legen weiterhin nahe, dass die Hippocampussklerose nicht notwendigerweise Konsequenz wiederkehrender Anfälle sein muss. Vielmehr unterstützen die Ergebnisse der stereologischen Analysen die viel diskutierte Hypothese, dass kindliche Fieberkrämpfe Ammonshornsclerose bedingen könnte. Somit werden auch in dieser Studie Entwicklungsstörungen in den Fokus der Betrachtung gestellt.

Die Beziehung zwischen den klinischen Variablen Erkrankungsalter, Dauer, sekundär generalisierte Anfällen und Fieberkrämpfen und VBM-Abnormalitäten der grauen und weißen Substanz zu untersuchen, war das Ziel der Studie von Bernasconi und Kollegen. Dafür wurden die MRT-Datensätze von 85 Patienten mit unilateraler TLE und Hippocampusatrophie mit den Datensätzen von 47 Gesunden verglichen. Auch in dieser Studie finden sich wieder temporale wie extratemporale Auffälligkeiten. Entscheidend ist aber, dass keine Beziehung der klinischen Variablen zu diesen Auffälligkeiten gefunden wurde. Dies widerspricht den Befunden von Keller et al. (2002) und die Autoren spekulieren, dass dies durch zu kleine Stichproben in den jeweiligen Gruppen und weiterhin durch das konservative statistische Vorgehen bedingt sein könnte oder die durch diese Variablen hervorgerufenen Veränderungen zu subtil waren, um abgebildet zu werden.

Abschließend bleibt festzuhalten, dass die Befundlage der zugrundeliegenden Morphologie bei TLE-Patienten mit einem frühen Erkrankungsalter und kognitiven Defiziten zum jetzigen Zeitpunkt zum einen sehr schwach ist, zum anderen sind die Ergebnisse der wenigen existierenden Studien heterogen und lassen so viele Fragen unbeantwortet.

4.3.3 Morphologische Korrelate von Intelligenz

Da in verschiedenen Studien an TLE-Patienten gezeigt werden konnte, dass ein niedriger IQ mit einem frühen Erkrankungsalter assoziiert zu sein scheint (Cormack et al., 2007; Dikmen, Matthews, & Harley, 1975, 1977; B. P. Hermann et al., 1997), jedoch kaum morphometrische Untersuchungen hierzu existieren (B.P. Hermann et al., 2002), soll in der vorliegenden Arbeit genau dieser Zusammenhang näher untersucht werden. Dafür ist zunächst relevant und Thema des nächsten Abschnittes, welche Hirnstrukturen bei Gesunden üblicherweise mit Intelligenz in Verbindung gebracht werden. Hinsichtlich der Korrelation zwischen Intelligenz und Hirnmorphologie gibt es heterogene Befunde bei gesunden Probanden. Jung und Haier haben 2007 in einem Artikel Ergebnisse aus 37 Bildgebungsstudien zusammengetragen (Jung & Haier, 2007). Dabei wurden sowohl die Befunde struktureller, als auch funktioneller MRT-Studien sowie PET-Untersuchungen miteinbezogen. Insgesamt gingen Daten von 1557 Probanden ein und so zeigte beispielsweise die Analyse

struktureller Befunde, dass frontale, parietale, temporale und okzipitale Regionen in Intelligenzfunktionen involviert sind.

Die Regionen, welche in mehr als 25% aller Studien signifikante Zusammenhänge zu Intelligenzmaßen zeigten, wurden von den Autoren in ihrer „Parieto-frontalen Integrationstheorie“ (Parieto-Frontal Integration Theory; P-FIT) zusammengefasst (Jung & Haier, 2007). Dieses in Abbildung 4 veranschaulichte Netzwerk umfasst die folgenden Brodmann Areale (BA): dorsolateraler präfrontaler Kortex (BA 6, 9, 10, 45, 46, 47), den inferioren (BA 39, 40) und superioren (BA 7) Parietallappen, den anterioren Gyrus cinguli (BA 32) sowie temporale und occipitale Regionen (BA 18, 19).

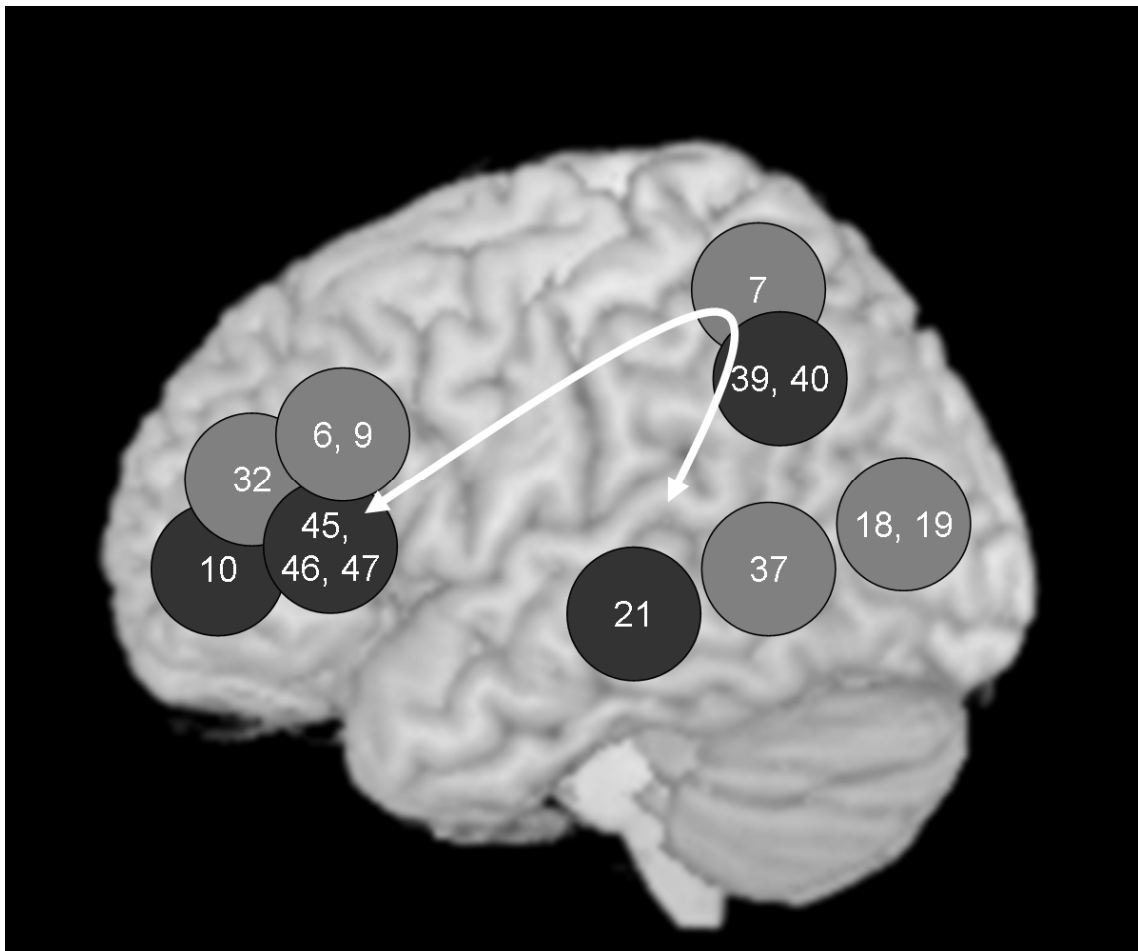


Abbildung 4: Parieto-frontale Integrationstheorie nach Jung und Haier (2007)

Darstellung der Hirnregionen, die in 25% aller Studien positiv mit IQ-Leistungen assoziiert waren. Die Ziffern geben die Brodmann-Areale (siehe Text) an. Die hellen Kreise repräsentieren vorwiegend bilaterale Zusammenhänge, die dunklen Kreise bezeichnen vorwiegend links-lateralisierte Assoziationen. Die Abbildung wurde modifiziert übernommen aus der Publikation von Jung und Haier (2007).

Auch Wilke und Kollegen kommen aufgrund morphometrischer Analysen an Kindern zu dem Schluss, dass Personen mit hohem IQ mehr auf frontale Funktionen angewiesen sind, als Menschen mit niedrigeren IQ-Werten und sprechen von einer „Frontalisierung kognitiver Funktionen“ (Wilke, Sohn, Byars, & Holland, 2003).

Die Heterogenität der Befunde ist zum einen darin begründet, dass je nach Herangehensweise das gesamte Hirnvolumen (graue/weiße) Substanz mit Intelligenz korreliert wurde, während in anderen Studien der „Region of interest“-Ansatz gewählt wurde. Erschwerend kommt hinzu, dass das Konstrukt der Intelligenz selbst kein hartes Kriterium darstellt. So sind die Tests unterschiedlich konstruiert, je nachdem, welches Intelligenzkonstrukt der Testautor zugrunde gelegt hat, getreu der Intelligenzdefinition nach Thorndike: „Intelligenz ist das, was der Intelligenztest misst“.

Für weitere Varianz in den Daten sorgt die verwendete Methode, um strukturelle Bildgebungsdaten auszuwerten: Es bleibt u.a. die Wahl zwischen manuell-segmentierten Daten, einer Auswertung mittels voxel-basierter Morphometrie oder die Analyse der kortikalen Dicke. Funktionelle Magnetresonanztomographie erlaubt weiterhin die Untersuchung der Hirn-Aktivierungen beim Lösen von Intelligenzaufgaben.

Die Segmentierung der grauen Substanz für einzelne Lobi, wie z.B. in der 2002 durchgeführten Studie von Bruce Hermann, liefert nur sehr grobe Werte. Heute weiß man, dass in Abhängigkeit vom untersuchten Alter (siehe unten, Studie von Shaw et. al, 2006) manche Regionen negativ, andere positiv mit IQ korreliert sind. Solche differentiellen Effekte sind mit dieser Methode jedoch nicht abbildbar.

Dies ist wohl die Ursache dafür, dass die Zusammenhänge zwischen der grauen Substanz des gesamten Gehirns und Intelligenzmaßen in der Literatur als eher moderat ($r=0.33$) angegeben (McDaniel, 2005) wird. Wichtig ist hierbei, dass die Intelligenzentwicklung einem dynamischen Prozess folgt. Diese Erkenntnis ist den wenigen Längsschnittuntersuchungen an Kindern zu verdanken. An einer Stichprobe von 45 gesunden Kindern konnten Sowell und Kollegen nachweisen, dass die Gruppe mit einer Zunahme des Verbal-IQ eine größere kortikale Ausdünnung links dorso-frontaler und parietaler Regionen aufwies (Sowell et al., 2004). Eine wegweisende Studie von Shaw und Kollegen hat die kortikale Dicke an einer großen Kohorte von 307 normal entwickelten

Kindern untersucht und zeigen können, dass die Beziehung zwischen IQ und Hirnmorphologie im sich entwickelnden Gehirn stark vom Alter abhängig ist (Shaw et al., 2006). Über die Gesamtgruppe zeigten sich nur niedrige Korrelationen zwischen IQ und verschiedenen Hirnstrukturen. Um die Altersdynamik genauer analysieren zu können, wurden vier Altersgruppen gebildet: 1) frühe Kindheit (3.8-8.4 Jahre), 2) späte Kindheit (8.6–11.7 Jahre), 3) frühe Adoleszenz (11.8–16.9 Jahre) und 4) frühes Erwachsenenalter (17–29 Jahre). Dabei zeigte sich, dass für die Gruppe mit den jüngsten Kindern eine negative Korrelation zwischen IQ und Kortexdicke bestand: Dünnere kortikale Dichte, vor allem in temporalen und frontalen Strukturen, war assoziiert mit höheren Intelligenzwerten im Wechsler-Intelligenztest (WAIS-R). Dieser Zusammenhang stellt sich in der späteren Kindheit jedoch wiederum völlig anders da: Nun korrelieren große Teile des Kortex positiv mit IQ. Eine weitere Unterteilung der Kinder nach ihrer Intelligenz (überdurchschnittliche, hohe und durchschnittliche Intelligenz) brachte Erstaunliches zu Tage. Im Gruppenvergleich wies die Gruppe mit der überdurchschnittlichen Intelligenz im jüngsten Kindesalter einen dünneren superioren präfrontalen Kortex auf, zeichnete sich dann durch eine starke Zunahme kortikaler Dicke aus und in der späten Adoleszenz (-16. Lebensjahr) folgte in dieser Gruppe wiederum der schnellste kortikale Verlust. Diese Altersdynamik erklärt laut Shaw und Kollegen (2006) auch, weshalb Intelligenz bei Kindern mit dem anterioren Cingulum (Wilke et al., 2003) assoziiert ist, bei Heranwachsenden mit dem orbitofrontalen und dem medialen präfrontalen Kortex (Frangou, Chitins, & Williams, 2004) und dem lateralen präfrontalen Kortex in älteren Erwachsenen (Haier, Jung, Yeo, Head, & Alkire, 2004).

Aus der Darstellung der Literatur bezüglich der morphologischen Korrelate bei TLE bleibt festzuhalten, dass es bislang wenig Evidenz aus voxel-basierten Studien zu morphologischen Konsequenzen bei TLE in Abhängigkeit vom Erkrankungsalter gibt. Weiterhin könnten die beobachteten extra-temporalen Veränderungen Ausdruck einer Reifungsstörung sein, welche durch die pathologische Aktivität des mit ihm verbundenen Hippocampus bedingt wäre (Cormack et al., 2005). Andererseits ist auch denkbar, dass Reifungsstörungen in extra-temporalen Regionen zur Epileptogenese beitragen (Cepeda et al., 2006). Eine IQ-Minderung, wie sie bei TLE-Patienten mit einem frühen

Erkrankungsbeginn verschiedentlich beobachtet wurde, wird eher mit diffusen Hirnschädigungen in Verbindung gebracht. Wie oben dargelegt, korrelieren altersabhängig verschiedene Hirnregionen mit gängigen Intelligenztests. Da im Fokus dieser entwicklungsneuropsychologischen Arbeit Kognition und Morphologie in Abhängigkeit von Erkrankungszeitpunkt bei TLE-Patienten untersucht werden sollen, erscheint die voxel-basierte Methode daher optimal, um die Annahme einer Entwicklungsbehinderung und somit eines affektierten Netzwerkes bei TLE zu untersuchen.

An dieser Stelle endet die theoretische Einführung, im empirischen Teil folgen nun die Herleitung der Fragestellungen und die Hypothesen dieser Arbeit.

II. Empirischer Teil

5. Fragestellung und Hypothesen

Das Dilemma, mit dem sich querschnittliche Studien zur Abgrenzung des Einflusses von Erkrankungsalter, Dauer und Lebensalter konfrontiert sehen, kann nicht besser zum Ausdruck gebracht werden, als in dem folgenden Zitat von Roesche und Kollegen, welches sich auf die Interpretation ihrer Studienergebnisse bezieht:

„Wenn man nun annimmt, es gebe tatsächlich keinen Einfluss der Erkrankungsdauer auf den IQ-Verlust, müsste es sich bei der gefundenen Korrelation zwischen Krankheitsdauer und fluiden Intelligenz nach KAI um ein statistisches Artefakt handeln, das dadurch entsteht, dass Patienten mit langer Krankheitsdauer ein früheres Erkrankungsalter und ein höheres Lebensalter aufweisen, als die kürzer Erkrankten. Damit wäre die niedrige fluide Intelligenz bei längerer Krankheitsdauer eine Folge der durch das frühe Erkrankungsalter gestörten Intelligenzentwicklung kombiniert mit dem durch das zunehmende Lebensalter bedingten IQ-Verlust (Roesche et al., 2003, S.598)“.

Dies können die Autoren in ihrer Studie nicht nachweisen, ihre Argumentation trifft aber genau die zentrale Annahme einer Entwicklungsbehinderung bei einem frühen Erkrankungsalter, die dieser Arbeit zugrunde liegt. Wie zuvor beschrieben gibt es Hinweise, dass hinsichtlich der Gedächtnisleistungen bei chronischen Temporallappenepilepsien von einer Interaktion zwischen natürlichen Alterungsprozessen und einer Entwicklungsbehinderung ausgegangen werden kann (Helmstaedter & Elger, 1999, 2009). In der neueren Untersuchung (Helmstaedter & Elger, 2009) wurde bei der Untersuchung dieser Interaktionen zwischen kortikalen und mesialen Gedächtnisaspekten differenziert, allerdings wurden die Zusammenhänge nur hinsichtlich der Gedächtnis- nicht aber der Intelligenzleistungen untersucht. Helmstaedter und Elger spekulierten jedoch, dass sich diese Zusammenhänge für den IQ ganz ähnlich verhalten könnten.

Durch die Kombination neuropsychologischer Verhaltensdaten mit zwei Analysemethoden zur quantitativen Auswertung struktureller Magnetresonanztomographie-Daten, der Volumetrie und der voxel-basierten Morphometrie, soll dem von Bruce Hermann postulierten und weiterhin

bestehenden Aufklärungsbedarf bezüglich eines diffuseren Profils bei einem frühen Erkrankungsalter (B. P. Hermann et al., 1997) Rechnung getragen werden. In der vorliegenden Arbeit sollen daher Intelligenz- und Gedächtnisleistungen sowie quantitative MRT-Daten bei einem frühen versus späten Erkrankungsalter bei Patienten mit Temporallappenepilepsie untersucht werden.

Zunächst steht die *Verhaltensebene* im Fokus dieser Arbeit: Unterscheiden sich die Früh- versus Späterkranken hinsichtlich ihres neuropsychologischen Profils?

Als wichtige Variable wird das Ausbildungsniveau als Schätzmaß für das prämorbid intellektuelle Leistungsniveau in die Analysen mit aufgenommen. Da das Dilemma bezüglich des Erkrankungsalters und der Dauer im querschnittlichen Design nicht lösbar ist, soll der einmal erreichte Schulabschluss als Indikator dafür dienen, ob die Defizite schon früher bestanden haben. Aus anderen Untersuchungen wurde ein niedriger Ausbildungsstatus in der Gruppe der Früherkranken beobachtet (Dodrill, 1992; B.P. Hermann et al., 2002). Das intellektuelle Leistungsniveau könnte sich prinzipiell durch eine längere Dauer verschlechtern, davon sollte der Ausbildungsstatus jedoch unbeeinträchtigt bleiben. Sofern es also tatsächlich einen IQ-Verlust bedingt durch eine längere Epilepsiedauer gibt, sollten IQ und Ausbildung dissoziieren, wohingegen die Annahme einer Entwicklungsbehinderung beide Parameter betreffen sollte.

Hypothese 1:

Unter der Annahme einer Entwicklungsbehinderung sollten Patienten mit einem früheren Erkrankungsalter einen niedrigeren Ausbildungsabschluss aufweisen als Patienten mit einem späteren Erkrankungsalter.

Hinsichtlich des neuropsychologischen Profils bei einem frühen Erkrankungsalter legt eine vorläufige Untersuchung aus der Bonner Klinik für Epileptologie (Helmstaedter, 2005) nahe, dass sich Patienten mit einem früheren Erkrankungsbeginn eine signifikant niedrigere IQ-Leistung als Patienten mit einem späteren Erkrankungsbeginn aufweisen. Bezüglich des verzögerten freien Abrufs aus dem Verbalgedächtnis unterscheiden sich die

beiden Gruppen jedoch nicht. Welchen Einfluss hat ein frühes Erkrankungsalter auf die verschiedenen Gedächtnisparameter, die mit einem Wortlistentest erfasst werden und mit zum Teil unterschiedlichen Hirnstrukturen in Verbindung gebracht werden? Während der Verlust von Gelerntem nach zeitlicher Verzögerung als Indikator für mesiales Funktionieren gesehen wird, wird beispielsweise die Lernleistung eher mit neokortikalen Strukturen assoziiert. Für episodische Gedächtnisinhalte scheint weiterhin ein frühes Erkrankungsalter unkritisch zu sein, wohingegen früh erworbene neokortikale Läsionen einen negativen Einfluss auf den Wissenserwerb und die Ausbildung semantischer Netzwerke haben können (Helmstaedter, 2002, 2005; Lutz et al., 2004). Darauf basierend könnte man spekulieren, dass die Gedächtnisfunktionen, die stärker mit Intelligenzleistungen assoziiert sind, d.h. auf Funktionen wie die Fähigkeit zum Wissenserwerb, Aneignung semantischen Wissens etc. angewiesen sind, eher durch ein früheres Erkrankungsalter affiziert werden sollten als Intelligenz-unabhängigere Funktionen, wie der mesiale Konsolidierungsprozess der Gedächtnisinhalte.

Es sollen also folgende Hypothesen bezüglich der kognitiven Leistungsfähigkeit (in Abhängigkeit von der Seite links/rechts und des Typs MTLE/TLE der Pathologie) überprüft werden:

Hypothese 2:

Patienten mit einem frühen Erkrankungsalter weisen einen niedrigeren IQ auf als die Patienten mit einem späteren Erkrankungsalter.

Hypothese 3:

Hinsichtlich der verbalen und figuralen Gedächtnisleistungen, die stärker von Intelligenzleistungen abhängig sind, wird ein negativer Einfluss des Erkrankungsalters erwartet. Die eher IQ-unabhängigen mesialen Gedächtnisanteile sollten nicht bzw. weniger durch das Erkrankungsalter beeinflusst werden.

Außerdem soll in dieser Arbeit untersucht werden, ob sich die beiden Gruppen mit einem frühen versus späten Erkrankungsalter auch hinsichtlich der *Hirnmorphologie* unterscheiden. Ausgehend von der Annahme, dass bei der Gruppe mit dem frühen Beginn Entwicklungsstörungen für die kognitiven

Defizite verantwortlich sind, soll untersucht werden, ob sich dafür auch morphologische Korrelate finden lassen. Es ist davon auszugehen, dass das in der Literatur beschriebene diffusere, kognitive Profil bei Patienten mit einem frühen Erkrankungsalter auf der strukturellen Ebene mit diffusen Hirnschädigungen korrespondiert.

Bislang existiert keine Studie, in welcher mittels VBM die Hirnstruktur von Patienten mit einem frühen versus spätem Erkrankungsalter direkt miteinander verglichen wird. Bisherige Arbeiten beschränkten sich auf Vergleiche von Patienten mit TLE und Gesunden mittels VBM (vgl. Übersichtsartikel Keller et al., 2008) oder verglichen bestenfalls mit volumetrischen Methoden (B.P. Hermann et al., 2002; Mechanic-Hamilton et al., 2009) Patienten mit einem frühen versus spätem Erkrankungsalter mit Kontrollen. Diese Lücke soll die vorliegende Arbeit schließen. Dabei stellt die voxel-basierte Morphometrie ein geeignetes Instrument dar, um der Hypothese einer durch ein frühes Erkrankungsalter bedingten Entwicklungsbehinderung auf der strukturellen Ebene nachzugehen.

Hypothese 4:

Die beiden Patientengruppen (frühes versus spätes Erkrankungsalter) und eine gesunde Kontrollgruppe unterscheiden sich hinsichtlich der extra-temporalen Hirnmorphologie.

In Konkordanz mit den Ergebnissen von Franziska Cormack und Kollegen (2005) werden extra-temporale Auffälligkeiten vor allem in Strukturen erwartet, die mit dem Hippocampus assoziiert sind.

Hypothese 5:

Es werden extra-temporale Veränderungen vor allem in Hirnregionen erwartet, die mit dem Hippocampus eng (anatomisch wie funktionell) verbunden sind.

Die voxel-basierte Morphometrie erlaubt im Gegensatz zur Volumetrie eine morphologische Untersuchung des gesamten Gehirnes. Die Atrophie des Temporallappens stellt allerdings ein Problem bei der Anwendung von VBM dar. Die temporo-mesialen Strukturen werden in dieser Arbeit daher mit dem

volumetrischen Ansatz untersucht und sollen so die fehlende Information liefern. Bietet die Kombination dieser beiden morphometrischen Methoden einen Erkenntnisgewinn? Vor dem Hintergrund, dass sich durch ein frühes Erkrankungsalter die Intelligenzleistungen, nicht aber der verzögerte freie Abruf aus dem Verbalgedächtnis affiziert zeigten (Helmstaedter, 2005), wird postuliert, dass sich der Einfluss des Erkrankungsalters weniger auf die temporo-mesialen Strukturen auswirken sollte, sondern eher auf Regionen, die mit Intelligenzleistungen in Verbindung gebracht werden.

Hypothese 6:

Die neokortikalen Strukturen die mit Intelligenz assoziiert werden, sind eher vom Erkrankungsalter betroffen, als die temporo-mesialen Strukturen.

6. Methoden

6.1 Patienten und Kontrollpersonen

In diese retrospektive Studie sollen die Daten von Patienten mit Temporallappenepilepsie mit einem frühen bzw. späten Erkrankungsalter eingehen. Zusätzlich wurde eine gesunde Stichprobe rekrutiert, so dass insgesamt drei Gruppen resultieren.

Die neuropsychologische Datenbank der Klinik für Epileptologie wurde im Jahr 2005 abgefragt nach Patienten, die Rahmen der prächirurgischen Evaluation in der neuropsychologischen Abteilung der Klinik für Epileptologie untersucht wurden. Primäres Selektionskriterium war das Vorliegen einer Untersuchung mit dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest (HAWIE-R; Kurzform) (Schwarzkopf-Streit, 2000), welcher erst im Jahr 2002 zur Testbatterie hinzugefügt wurde. Aus dieser Abfrage resultierte ein N=422 mit Patienten mit Epilepsien verschiedenster Genese. Es folgte die Recherche, ob bei der prächirurgischen Untersuchung auch eine strukturelle MRT-Untersuchung stattgefunden hatte. Dies traf jedoch lediglich auf 225 der 422 Patienten zu. Für all diese Patienten wurden schließlich die Radiologie-Befunde gesichtet, da nur Patienten mit einer gesicherten MRT-basierten Diagnose einer TLE in die Studie eingeschlossen werden sollten. Ein weiteres Selektionskriterium war ein Alter über 18 Jahre zum Untersuchungszeitpunkt, um eine weitgehend abgeschlossene Hirnentwicklung zu gewährleisten.

Insgesamt 188 Patienten mit TLE bzw. mesialer TLE kamen für die Auswertung schließlich in Frage. Für voxel-basierte Untersuchungen ist das Vorliegen eines speziellen T1-gewichteten 3D-Volumendatensatzes obligatorisch. Für 110 Patienten mit Temporallappenepilepsie lag ein auswertbares MRT vor, welches den Qualitätsanforderungen für VBM-Analysen genügte.

Für die Frage, ob ein frühes Erkrankungsalter auch zu strukturellen Veränderungen in den temporo-mesialen Strukturen führt (Hypothese 5), wurde außerdem eine Substichprobe (n=70) volumetrisch analysiert. Diese Patienten wurden im Rahmen eines DFG-geförderten Teilprojekts (A1), des transregionalen Sonderforschungsbereichs (SFB-TR3) „Mesiale Temporallappenepilepsien“ rekrutiert. Für die Aufnahme in die Volumetrie-Studie mussten folgende Einschlusskriterien erfüllt sein: Refraktäre mesiale

Temporallappenepilepsien mit oder ohne Ammonshornsklerose (AHS) oder aufgrund anderer Läsionen im Hippocampus oder Parahippocampus. Des Weiteren wurden läsionelle und nicht-läsionelle Fälle mit refraktärer TLE ohne spezifischen mesialen Anfallsursprung, aber mit geplanter selektiver Amygdalahippocampektomie (SAH) in die Studie eingeschlossen.

Zur Lateralisierung des Anfallsursprungs wurden zum Teil auch der sogenannte WADA-Test zur Sprachlateralisation (Amobarbital-Test) sowie invasive Elektrodenableitungen (Grid-, Tiefen-, Streifen-, PEG- und sphenoidale Elektroden) durchgeführt. Weitere Methoden wie funktionelles MRT, SPECT, SISCOM oder PET wurden bei Bedarf erhoben.

Die schließlich zur Auswertung verfügbaren 110 Patienten wurden entsprechend ihres Erkrankungsalters zwei Gruppen zugeteilt. Ein früher Beginn bedeutet ein Erkrankungsalter vor bzw. einschließlich des 14. Lebensjahres, ein später Beginn ist definiert ab dem 15. Lebensjahr ($N_{\text{früh}}=58$, $N_{\text{spät}}=52$). Zum einen wurden diese Altersgrenzen in der richtungweisenden Arbeit von Bruce Hermann aufgrund eines Mediansplits gewählt und aus Gründen der Replizierbarkeit übernommen (B.P. Hermann et al., 2002). Zum anderen repräsentieren die Jahre um die Pubertät entwicklungsneuropsychologisch relevante Plastizitätsgrenzen (Helmstaedter, Brosch et al., 2004; Helmstaedter, Kurthen, Linke, & Elger, 1997).

Insgesamt 34 gesunde Kontrollpersonen, die keine psychiatrischen Auffälligkeiten oder neurologische Krankheiten aufwiesen, wurden ebenfalls kernspintomographisch untersucht. Somit stehen diese MRT-Bilder für die volumetrische und voxel-basierte Auswertung zur Verfügung. Auch wenn es in dieser Arbeit explizit um den Vergleich der Hirnstruktur in Abhängigkeit vom Erkrankungsalter geht, sollen kurz die Daten von Gesunden im Sinne von Plausibilitätsanalysen analysiert werden um sicherzustellen, dass die untersuchten Patientenstichproben repräsentativ für Patienten mit Temporallappenepilepsie sind.

6.2 Psychologische Testverfahren

Die folgende Tabelle 2 führt die Testverfahren auf, die im Rahmen dieser entwicklungsneuropsychologischen Arbeit untersucht werden sollen.

Tabelle 2: Neuropsychologische Testverfahren

Funktionsbereich	Psychologische Testverfahren
IQ	HAWIE-R Kurzform MWT-B
Verbales Gedächtnis	VLMT
Figurales Gedächtnis	DCS-R

Anmerkungen: HAWIE-R= Hamburg-Wechsler-Intelligenztest, revidierte Fassung; MWT-B= Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest; DCS= Diagnosticum für Cerebralschädigungen, revidierte Fassung.

Abgesehen von den im folgenden beschriebenen neuropsychologischen Testverfahren wird der Ausbildungsstatus der Patienten, operationalisiert über die Anzahl der üblicherweise für den jeweiligen Abschluss benötigten Jahre, in den Analysen berücksichtigt.

6.2.1 Intelligenzdiagnostik

Voraussetzung für diese Studie war das Vorliegen der Intelligenztestung mit dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest (HAWIE-R), so dass dieser Wert für alle 110 Patienten vorliegt. Zusätzlich wurde erhoben, für welche Personen außerdem eine Testung mit dem MWT-B erfolgte, dies war bei 96 von 110 Patienten der Fall.

6.2.1.1 Kurzform des Hamburg-Wechsler-Intelligenztest (HAWIE-R) nach Schwarzkopf-Streit (2000)

Der ursprüngliche HAWIE-R-Test ist an die amerikanische „Wechsler Adult Intelligence Scale“ angelehnt. Wechsler definierte Intelligenz als „die globale Kapazität einer Person intentional zu handeln, rational zu denken und effektiv mit der Umwelt zu interagieren“ (S. 229) (Wechsler, 1939).

Die hier eingesetzte Kurzform des HAWIE-R wurde von Schwarzkopf-Streit (2000) vorgeschlagen. Sie korreliert zu 0.97 mit der Langversion, die sich aus einem Handlungs- (5 Untertests) und einem Verbalteil (6 Untertests) zusammensetzt. In die Kurzform gehen folgende Untertests des HAWIE-R ein:

Wortschatz (WT), Mosaiktest (MT), Bilderergänzen (BE), Gemeinsamkeiten erkennen (GE) und Rechnerisches Denken (RD).

Im Untertest „Wortschatz“ soll der Proband 35 Wörter steigenden Schwierigkeitsgrades definieren. Der „Mosaiktest“ zielt auf die Wahrnehmungsfähigkeit der Testperson ab. Mit Hilfe von 9 mehrfarbigen Würfeln soll der Patient zweidimensionale Vorlagen nachbilden. Im Untertest „Bilderergänzen“ sollen fehlende Elemente in Zeichnungen alltäglicher Gegenstände oder Situationen ausgemacht werden. Einen gemeinsamen Oberbegriff für Begriffspaare zu finden, ist die Aufgabe im Untertest „Gemeinsamkeiten erkennen“. Im Untertest „Rechnerisches Denken“ müssen Textaufgaben steigender Schwierigkeit gelöst werden. Die Rohwerte werden in alterskorrigierte Wertepunkte transformiert, die anschließend berechnete Regression für die Kurzform lautet folgendermaßen:

$$IQ = 5 \times (0.41 WT_{WP} + 0.30 MT_{WP} + 0.20 BE_{WP} + 0.19 GE_{WP} + 0.18 RD_{WP}) + 36.$$

Der Einfachheit halber wird der so berechnete Wert für die Kurzform im Folgenden als HAWIE-IQ bezeichnet.

Defizitäre Intelligenzleistung wird in standardisierten Intelligenztests wie dem HAWIE-R üblicherweise als ≥ 1 Standardabweichung unter dem Mittelwert definiert.

6.2.1.2 Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest MWT-B nach Lehrl (1999)

Der Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest MWT-B soll kristalline Intelligenz, realisiert über den Wortschatzumfang einer Person, erfassen. Die Testperson muss jeweils ein real existierendes Wort unter vier Pseudowörtern detektieren, wobei die Wörter mit aufsteigender Schwierigkeit dargeboten werden (z.B. Nale-Sahe-Nase-Nesa-Sehna). Die IQ-Leistung wird über eine einfache lineare Transformation mit Hilfe einer Tabelle von Rohwerten (0 bis 37) zu IQ-Punkten berechnet. Ein Nachteil des MWT-B ist, dass keine alters- bzw. bildungsbezogenen Normen für diesen Test vorliegen. Er wird dennoch gerne eingesetzt, um die prämorbid Leistungsfähigkeit von Patienten mit Hirnschädigung abzuschätzen.

6.2.2 Gedächtnisdiagnostik

6.2.2.1 Verbales Gedächtnis

Zur Erfassung der verbalen Gedächtnisleistungen wurde der VLMT (Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest) eingesetzt (Helmstaedter, Lendt, & Lux, 2001). Dieser Test ist eine deutsche Adaptation des „Rey Auditory Verbal Learning Test“. Der VLMT misst das verbale deklarative episodische Gedächtnis und hat sich als Instrumentarium in der Epilepsiediagnostik bewährt, um die materialspezifischen Gedächtnisdefizite bei Temporallappenepilepsie abzubilden. In 5 Lerndurchgängen wird eine Wortliste mit 15 Substantiven (Gärtner, Haus, Fluss, etc.) vorgelesen und nach jedem Lerndurchgang die Zahl der reproduzierten Wörter dokumentiert. Nach den Lerndurchgängen folgt die Darbietung einer Interferenzliste mit 15 neuen Substantiven. Im Anschluss an eine mindestens 30-minütige Pause (welche mit nicht-verbalen Tests gefüllt werden sollte) folgt der freie verzögerte Abruf der ersten Lernliste und abschließend sollen diese Wörter in einer Wiedererkennensliste von Distraktoren diskriminiert werden. Der Testkonstruktion des VLMT liegt die Annahme eines Gedächtnismodells zugrunde, in welchem Abruf, Konsolidierung und Wiedererkennen separat betroffen sein können. Es können daher verschiedene Leistungsparameter berechnet werden. Die Summe der korrekt reproduzierten Wörter über alle fünf Durchgänge (Dg) wird als „*verbale Lernleistung*“ ($\sum Dg1-Dg5$) bezeichnet. Es wird angenommen, dass dieser Parameter von neokortikalen Strukturen abhängig ist. Die Anzahl der reproduzierten Wörter nach zeitlicher Verzögerung ($Dg7$) stellt die eigentliche (Langzeit-) „*verbale Gedächtnisleistung*“ dar. Die Differenz der reproduzierten Wörter aus dem letzten freien Abruf in Durchgang 5 und dem Abruf nach zeitlicher Verzögerung in Durchgang 7 ($Dg5-Dg7$) wird als „*Verlust von Gelerntem nach zeitlicher Verzögerung*“ bezeichnet und repräsentiert den Konsolidierungsprozess. Dieser Gedächtnisparameter wird als Indikator für mesiales Funktionieren gesehen und hat daher besondere Relevanz für die Erfassung der Gedächtnisleistung bei Patienten mit Temporallappenepilepsie.

6.2.2.2 Figurales Gedächtnis

Der DCS-R (Diagnosticum für Cerebralschädigungen, revidierte Fassung) hat sich als visueller Lern- und Gedächtnistest (Weidlich, Lamberti, & Hartje, 2001) und somit als figurales Pendant zum VLMT als sensitiv zur Erfassung rechtstemporaler Dysfunktion erwiesen (Gleissner, Helmstaedter, & Elger, 1998; Helmstaedter, Pohl, Hufnagel, & Elger, 1991). Der Originaltest besteht aus insgesamt sechs Lerndurchgängen. Die gekürzte Fassung (Helmstaedter et al., 1991) weist nun wie der VLMT fünf Lerndurchgänge auf, es werden jeweils neun geometrische Figuren präsentiert, welche anschließend aus dem Gedächtnis mit Hilfe von fünf Holzstäben nachgelegt werden müssen. Auch dieser Test erlaubt die Berechnung verschiedener Leistungsparameter. In die statistischen Analysen dieser Arbeit gingen als abhängige Variablen die „*figurale Lernleistung*“ ($\sum Dg1-Dg5$) und die „*figurale Lernkapazität*“ (korrekt wiedergegebene Designs im letzten Lerndurchgang) ein.

6.2.3 Statistische Analyse der Verhaltensdaten

Zwar lag für die morphometrischen Analysen eine gesunde Stichprobe vor, aber da diese ein überdurchschnittliches Leistungsniveau aufwies und damit die Ergebnisse verzerrt hätte, wurden für die neuropsychologischen Auswertungen die Daten einer größeren, repräsentativeren gesunden Stichprobe (n=327) herangezogen.

Tabelle 3: Normierungsparameter der gesunden Stichprobe

Parameter	Mittelwert	Standardabweichung
verbale Gedächtnisleistung	11.75	2.95
verbale Lernleistung	54.54	9.61
Verlust von Gelerntem nach zeitlicher Verzögerung	1.06	1.77
figurale Lernkapazität	7.27	2.08
figurale Lernleistung	28.64	9.41
HAWIE-IQ*	100	15

Anmerkungen: Stichprobencharakteristika der gesunden Normierungsstichprobe (n=327): Alter: m=39.6, SD=16.1; Geschlecht: 169 Frauen, 158 Männer. *Entspricht der Normierung von IQ-Tests.

Anhand der in Tabelle 3 angegebenen Normierungsparameter dieser Stichprobe wurden die Rohtestwerte in Standardwerte (Mittelwert= 100, Standardabweichung= 10) transformiert. Für die Berechnung der Standardwerte für den HAWIE-IQ wurden ein Mittelwert von 100 und eine Standardabweichung von 15 verwendet.

Die Patientencharakteristika wurden für die Variablen Alter, Erkrankungsalter und Epilepsiedauer mit t-Tests für unabhängige Stichproben analysiert. Der Vergleich für die Variablen Geschlecht, die Seite der Pathologie sowie das erreichte schulische Ausbildungsniveau (<10 Jahre versus >10 Jahre) erfolgte über χ^2 -Tests. Außerdem erfolgte die äquivalente Berechnung der Charakteristika für die 34 Gesunden, da diese Daten zwar nicht für die Berechnung der Verhaltensdaten, aber die morphologischen Analysen verwendet wurden.

Für die Analyse der Verhaltensdaten wurde eine multivariate Kovarianzanalyse (MANCOVA) durchgeführt. Da die abhängigen Variablen mit einander korreliert sind, ist in diesem Fall eine multivariate Analyse univariaten Einzelanalysen vorzuziehen. Dabei gingen die neuropsychologischen Testwerte als abhängige Faktoren in die Analyse ein. Das Erkrankungsalter (≤ 14 versus > 15 Jahre), die Seite der Pathologie (links/rechts) sowie der Typ der Pathologie (MTLE versus TLE) wurden als feste Faktoren im Modell definiert und als Kovariate diente das Alter der Patienten. Die Korrektur für das Alter war notwendig, da ein Matching der Patienten hinsichtlich der Epilepsiedauer zu einem unterschiedlichen chronologischen Alter bzw. einem unterschiedlichen Erkrankungsalter geführt hätte (Helmstaedter, 2005).

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS (Statistical Package for Social Science; Version 17.0) auf einem Windows-Rechner. Sofern nicht anders angegeben, wurde das Signifikanzniveau in den Analysen auf 0.05 festgesetzt.

6.3 Morphometrische Analysen

6.3.1 Akquisition der MRT-Datensätze

Die MRT-Datensätze wurden auf zwei baugleichen 1,5 Tesla-Geräten von Philips (Philips Gyroscan, Eindhoven, NL) in der Klinik für Neuroradiologie in

Bonn akquiriert. Es handelt sich dabei um dreidimensionale, T1-gewichtete, sagittale Datensätze. Das verwendete Protokoll ist speziell für Untersuchungen an Epilepsiepatienten geeignet (Urbach et al., 2004). Volumetrische Analysen des Hippocampus erfolgen in der Regel auf T1-gewichteten Bildern. Für die Diagnostik sind jedoch die sogenannten T2-gewichteten Bilder relevant, da hier Signalerhöhung und Atrophie der Ammonshornsklerose (siehe Abbildung 5) deutlich werden (Urbach, 2006).

Die technischen Parameter dieser *Magnetisation prepared rapid gradient echo* (MPRAGE) Sequenz waren wie folgt: 1 mm³ isotrope Voxel, Repetitionszeit (TR)=15 msec., Echozeit (ET)=3.6 msec., number of signal averages (NSA)=1, Pulswinkel von $\alpha=30^\circ$, Field-of-View (FOV; Größe des gewählten Bildausschnitts)=256, 84% rectangular Field-of-View (rechtwinkliges FOV), 256 X 256 Matrix, Schichtdicke 1mm, 140 Schichten, Voxelgröße =1x1x1 mm.

Diese Datensätze werden für die morphometrischen Analysen, d.h. sowohl für die Volumetrie als auch die voxel-basierte Morphometrie verwendet. Die nun nachfolgenden weiteren Verarbeitungsschritte werden als „Postscan-Processing“ bezeichnet und werden für Volumetrie und voxel-basierte Morphometrie separat beschrieben.

6.3.2 Bildbearbeitung für die Volumetrie

Im ersten Schritt wird aus den Einzelbildern mit Hilfe des Programms „DICOM-Viewer“ aus den DICOM-Datensätzen ein sogenannter Volumendatensatz generiert. Die weiteren Prozessierungsschritte und Volumenmessungen wurden mit dem Programm ANALYZE™ 6.0 (Mayo Biomedical Imaging Resource Rochester, Minnesota, USA (Robb, 2001) durchgeführt. Zuerst unterliefen die Datensätze einer Normalisierung der Intensitäten, sowie räumlicher Filterung und es wurde eine sogenannte Non-Uniformity-Correction (NUC) durchgeführt, um für Feldinhomogenitäten zu korrigieren.

Die Ausrichtung der Datensätze, das sogenannte „CH-PC-Alignment“ entlang der Hippocampus-Längsachse, dient einer besseren Visualisierung der temporalen Strukturen. Dabei wird eine tangentielle Referenzlinie zwischen der oberen Grenze des Chiasma-Opticum (CH) und der unteren Begrenzung der posterioren Kommissur (PC) gelegt und dadurch der MRT-Datensatz auf die Hippocampus-Längsachse ausgerichtet.

6.3.3 Manuelle Volumenmessungen der “Regions of Interest” (ROI)

Nach diesen Vorverarbeitungsschritten erfolgt die eigentliche Volumetrie. Das manuelle Umfahren der Regionen wird zunächst auf den sagittalen Schichten vorgenommen. Diese Linien dienen später im coronaren Schnittbild als Hilfslinien zum einen, um eine anatomisch korrekte Grenze zwischen Hippocampus-Kopf und Amygdala zu gewährleisten, zum anderen um die gesamte Ausdehnung der temporalen Gyri und des hippocampalen Schwanzes zu erhalten. Nach der Erstellung der Hilfslinien beginnt das eigentliche Ausmessen der sogenannten „Regions of Interest“ (ROIs) auf den coronaren Schichten, da sich für diese die höchste Effizienz und Reliabilität hinsichtlich volumetrischer Messungen nachweisen ließ (Laakso, Juottonen, Partanen, Vainio, & Soininen, 1997; Mayhew, 1992; Sheline, Wang, Gado, Csernansky, & Vannier, 1996).

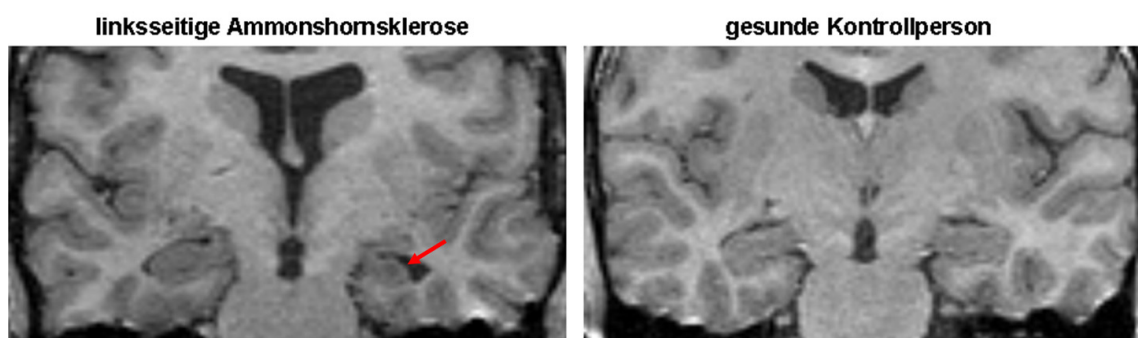


Abbildung 5: MRT-Darstellung einer Hippocampusklerose

Hippocampi einer Patientin mit linksseitiger und stark ausgeprägter AHS, im Vergleich zu den gesunden Hippocampi einer Kontrollperson auf T1-gewichteten MRT-Bildern.

Die Bestimmung der anatomischen Grenzen für die einzelnen Temporallappenstrukturen erfolgte größtenteils in Anlehnung an *Duvernoy's MRI Atlas of the Brain* (Duvernoy, 1999) und die Arbeiten von Pantel (Pantel, 1998; Pantel et al., 2000). Da im Rahmen des von der DFG-geförderten Teilprojekts A1 des transregionalen Sonderforschungsbereichs (SFB-TR3) „Mesiale Temporallappenepilepsien“ die prä-/postoperative Messung temporaler Strukturen im Vordergrund stand, wurde das volumetrische Prozedere zudem an das von Moran et al. (1999) Kitchen et al. (1994) beschriebene Vorgehen angelehnt (Kitchen et al., 1994; Moran et al., 1999; C. A. Mueller et al., 2007). Folgende vier, paarig angeordnete Strukturen wurden im Rahmen des Projektes manuell volumetrisch analysiert: 1) Amygdala, 2) Hippocampus, 3) Gyrus parahippocampalis, 4) Gyrus fusiformis. Die Strukturen

wurden durchnummeriert. Gerade Zahlen stehen jeweils für die linksseitige, ungerade Ziffern für die rechte Struktur der paarigen Kompartimente. Diese Methode ist in Abbildung 6 dargestellt.

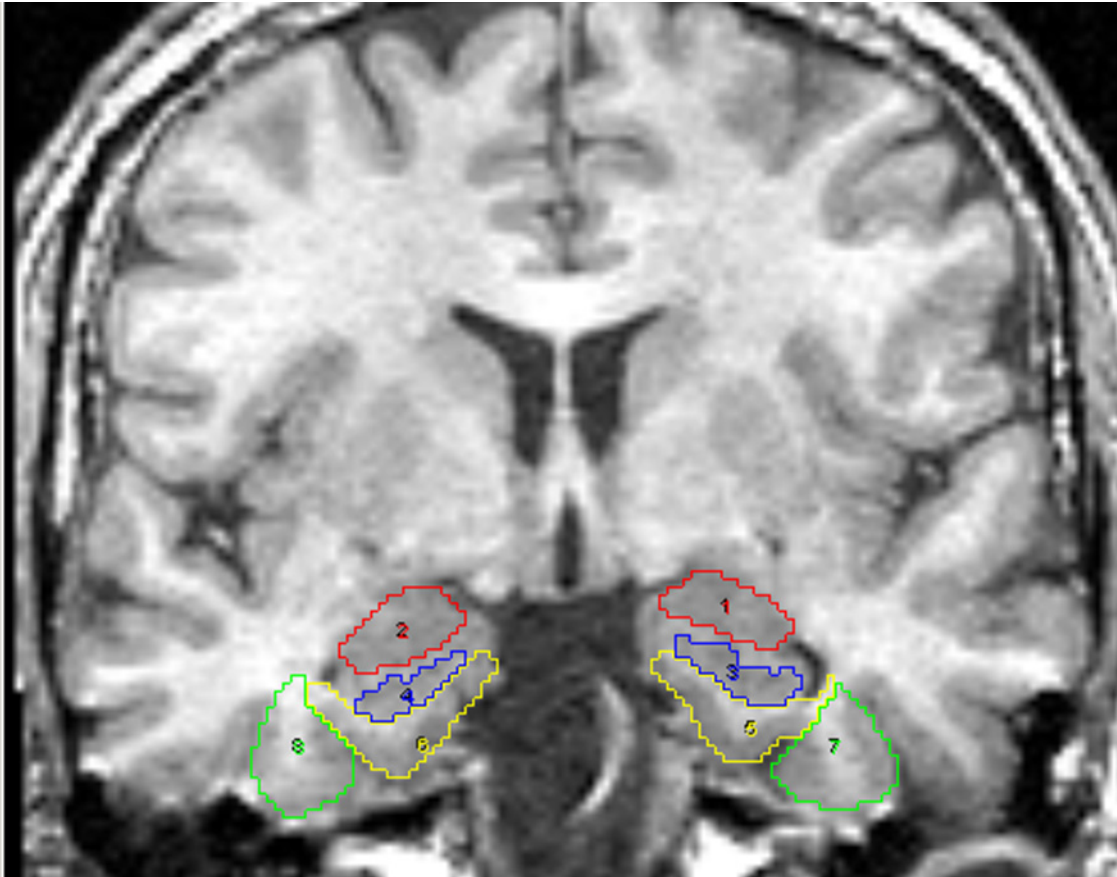


Abbildung 6: Manuelle Volumetrie der temporo-mesialen Strukturen

1/2=linke/rechte Amygdala; 3/4=linker/rechter Hippocampus; 5/6=Gyrus parahippocampalis; 7/8=Gyrus fusiformis.

In die Analyse gingen die Daten der mesialen Strukturen Amygdala und Hippocampus ein. Die Beschreibung der anatomischen Landmarken und Grenzen soll nun für beide Strukturen kurz erfolgen.

6.3.4 Anatomische Landmarken für die manuelle Volumetrie

Amygdala: Die Volumetrie der Amygdala auf den MRT-Schichten erfolgte von anterior nach posterior. Auf den anterioren Schichten ist die Amygdala durch die weiße Substanz, den Alveus und Liquor vom parahippocampalen Gyrus abgrenzbar. Die mediale superiore Grenze stellt der entorhinale Sulcus dar. Das superiore Ausmaß der Amygdala ist auf T1-gewichteten Bildern aufgrund

des grauen Substanz-Signals zweier Nachbar-Strukturen, dem inferioren Anteil des Putamen und Claustrum und die sie umgebende weiße Substanz, gut abgrenzbar. Der posteriore Anteil der Amygdala wird durch den lateralen Anteil des Tractus opticus begrenzt. Die inferiore Grenze wird auf den posterioren Schichten durch den Hippocampus definiert, der Temporalstamm bildet die laterale Grenze. Die mediale Begrenzung ist der mediale Rand des Temporallappens, welcher an die CSF grenzt.

Hippocampus: Die Efferenzen des HC wie Alveus, Fimbria und Fornix werden aus der Volumenmessung ausgeschlossen. Da diese myelinisierte Fasern enthalten, sind sie als weiße Substanz auf den MRT-Bildern leicht zu identifizieren. Die Methode, nur die graue Substanz des HC zu vermessen, soll zum einen eine höhere Sensitivität besitzen um Volumendifferenzen zu detektieren (Sheline et al., 1996), zum anderen sind es Läsionen der grauen Substanz, welche die klassische hippocampale Sklerose konstituieren. Die manuelle Volumetrie beginnt auf der Schicht, auf der der HC Kopf mit Hilfe der sagittal eingezeichneten Orientierungslinien das erste Mal identifiziert werden kann. Anterior ist der Hippocampus von der Amygdala durch den Alveus, welcher sich im MRT als dünne weiße Linie darstellt, abgrenzbar. Die erste Schicht des Hippocampus ist die Schicht, auf der auf der coronaren Schnittebene das erste Mal sichtbar wird. Der Hippocampuskopf wird lateral durch das temporale Horn des Seitenventrikels und medial durch den entorhinalen Sulcus demarkiert. Die ventrale Grenze des Hippocampuskopf stellt die weiße Substanz des Temporallappens dar. Der Hippocampuskörper wird lateral durch den Temporalstamm und den Seitenventrikel begrenzt, das CSF-Signal des Seitenventrikels markiert dabei das dorsale Ausmaß. Die mediale Begrenzung wird definiert durch die Cisterna ambiens und die Crus cerebri, die ventrale Grenze stellt wieder die weiße Substanz des Temporallappens dar. Lateral wird der Hippocampusschwanz durch den aufsteigenden Crus fornicis und die CSF des Seitenventrikels begrenzt. Das Pulvinar des Thalamus definiert die dorsale Grenze. Auf den letzten Schichten ist die untere Grenze des Spleniums des Corpus Callosums die dorsale Grenze, medial wird die CSF der Cisterna quadrigemina sichtbar. Die kaudal gelegene Fasciola cinerea und der Gyrus fasciolaris, ebenso wie der Gyrus Andreas Retzius werden von der Volumenmessung ausgeschlossen. Die

ventrale Grenze bildet die weiße Substanz des Temporallappens (Parahippocampus).

Ganzhirnvolumen: Das Ganzhirnvolumen eines jeden Patienten dient zur Korrektur der einzelnen Substrukturen und setzt sich aus dem Cerebrum und Cerebellum und dem Hirnstamm kranial auf Höhe des Übergangs der Pedunculi cerebelli in den Hirnstamm zusammen. Das Cerebellum sitzt dorsal der Medulla oblongata auf und ist mit dieser durch zwei „Stiele“, die sogenannten Pedunculi cerebelli verbunden. Das Ganzhirnvolumen wurde semi-automatisch bestimmt. Zunächst wurde das Gehirn automatisch um den Skull bereinigt, da dieser nicht in die Berechnung des Gesamthirnvolumens eingehen sollte. In einem nächsten Schritt wurde die Datei mit Hilfe des Programms Analyze auf der sagittalen Ebene manuell nachkorrigiert. Auf den transversalen Schichten erfolgte nun die Löschung des Hirnstamms bis zum Übergang der „Pedunculi cerebelli“ in das Kleinhirn, von hier an wurde der Hirnstamm zu dem Gesamthirnvolumen gezählt.

6.3.5 Statistische Auswertung der Volumetrie

Zunächst wurden die Patientencharakteristika für diese Substichprobe (n=70 Patienten) für die Variablen Alter, Erkrankungsalter und Epilepsiedauer mit t-Tests für unabhängige Stichproben analysiert. Der Vergleich für die Variablen Geschlecht, die Seite der Pathologie sowie der erreichte Schulabschluss (<10 Jahre versus >10 Jahre) erfolgte über χ^2 -Tests. Für den Mittelwertsvergleich der mesialen Volumina der Patienten mit einer gesunden Kontrollgruppe wurden t-Tests für unabhängige Stichproben berechnet.

Anschließend erfolgte die Berechnung von Mittelwertsvergleichen innerhalb der Patienten um zu bestimmen, ob sich die Volumina in Abhängigkeit vom Erkrankungsalter und der Seite der Pathologie unterscheiden. Abschließend wurde eine multivariate Kovarianzanalyse (MANCOVA) mit dem Alter als Kovariate und dem Erkrankungsalter (≤ 14 versus > 15 Jahre), der Seite der Pathologie (links/rechts) und dem Typ der Pathologie (MTLE versus TLE) als feste Faktoren sowie den mesialen Volumina als abhängige Variablen durchgeführt. Die mesialen Volumina wurden vorher einer Ganzhirnkorrektur unterzogen.

6.3.6 Bildbearbeitung für die voxel-basierte Morphometrie

Zuallererst wurden alle Datensätze einer rein visuellen Inspektion unterzogen, d.h. Bilder mit offensichtlichen strukturellen Abnormalitäten oder technischen Artefakten wurden von den Analysen ausgeschlossen. Die resultierenden 110 Datensätze wurden im Anschluss von zwei Ratern jeweils anhand von mindestens drei Landmarken überprüft, um eine korrekte Orientierung (links/rechts) sicherzustellen.

Als nächster Schritt folgte die Konvertierung der Dicom-Datensätze mit Hilfe der Software MRicro (www.mricro.com) (Rorden & Brett, 2000) in das Analyse-Format. Daran schloss sich die Analyse der Daten mit Hilfe von Statistical Parametric Mapping 5 (SPM5; Wellcome Department of Cognitive Neurology, www.fil.ion.ucl.ac.uk) mit MATLAB 6.5 (The MathWorks, Natick, MA, USA; www.mathworks.com) auf einem Windows XP Computer an. Für die weitere Auswertung wurde die von Christian Gaser auf der Homepage der Uni Jena zur Verfügung gestellte VBM 5.1 Toolbox verwendet (VBM 5.1, <http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm/vbm5-for-spm5/>).

Als erster Vorverarbeitungsschritt der voxel-basierten Morphometrie erfolgte die *räumliche Normalisierung*. Hierfür wurden die MRT-Datensätze auf ein sogenanntes „Template“ ausgerichtet und mit Hilfe dieses Templates in denselben stereotaktischen Raum transferiert. Die räumliche Normalisierung dient dazu, globale Unterschiede der Gehirnform auszugleichen, ohne jedoch regionale kortikale Unterschiede zum Beispiel der grauen Substanz zu beeinflussen, die mittels VBM detektiert werden sollen (Ashburner & Friston, 2000).

Bei der anschließenden *Segmentierung* wurden die Bilder in graue und weiße Substanz sowie Liquor klassifiziert. Hierbei wird für jedes Voxel die Wahrscheinlichkeit der Zugehörigkeit zur jeweiligen Substanzklasse estimiert. Diese Klassifizierung wird aufgrund der variierenden Voxel-Intensitäten der unterschiedlichen Gewebe ermöglicht (Ashburner & Friston, 2000). Außerdem erfolgt eine Korrektur von Intensitäts-Inhomogenitäten. Normalisierung und Segmentierung sind bei SPM5 in nur einem Schritt, der Segmentierung, integriert. Good und Kollegen fordern die Anwendung eines „optimierten VBM-Protokolls“ („optimized vbm“ (Good et al., 2001b)), um extra-zerebrale Voxel (Kopfhaut, Knochen, etc.) zu entfernen und Missklassifikationen zu vermeiden.

Die Anwendung dieses Protokolls führt zu einer verbesserten Bildregistrierung und Segmentierung (S.S. Keller & Roberts, 2008). Es ist ab der Version SPM5 bereits implementiert.

Optional kann nun als nächster Arbeitsschritt die *Modulation* der Bilder erfolgen. Dabei ist hervorzuheben, dass die Interpretation der regionalen Unterschiede wesentlich davon abhängt, ob man sich für oder gegen eine Modulation entscheidet. So werden die Intensitätswerte der nicht-modulierten Bilder als Dichte/Konzentration interpretiert, während sie bei modulierten Bildern Volumen repräsentieren sollen (Good et al., 2001b; Haier et al., 2004; S. S. Keller, Wilke, Wieshmann, Sluming, & Roberts, 2004). Das bedeutet, dass bei modulierten Bildern die regionalen Unterschiede des absoluten Volumens grauer Substanz abgebildet werden. Verzichtet man hingegen auf die Modulation, werden die regionalen Unterschiede in der grauen Substanz dargestellt (Good et al., 2001a). Somit hängt es von der Fragestellung ab, welche Methode man verwenden wird. Da das Interesse der vorliegenden Arbeit der Analyse von Volumenveränderungen der grauen Substanz galt, wurden die Bilder moduliert. Es wurde jedoch eine neue Option der Modulation gewählt, die sogenannte „optionale Modulierung nicht-linearer Effekte“ („optional modulation of non-linear effects only“). Diese Modulation hat den Vorteil, dass man später in den statistischen Analysen nicht mehr für das Gesamthirnvolumen korrigieren muss, wie es sonst bei modulierten Bildern der Fall ist (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm/segmentation/modulation/>). Diese neue Option wurde von Christian Gaser vorgeschlagen und ist ebenfalls Teil der VBM 5.1 Toolbox.

Als nächster und letzter Schritt der Vorverarbeitung für die VBM erfolgte die sogenannte *Glättung* (smoothing) der normalisierten Bilder. Erst durch diesen Schritt werden statistische Vergleiche zwischen Voxeln möglich (Ashburner & Friston, 2000). Die Bilder wurden mit einem dreidimensionalen Gauss-Filter von 10 mm Spannweite (Spannweite/ FWHM= Full Width at Half Maximum) geglättet. Damit wird die inter-individuelle gyrale Variabilität ausgeglichen und das Signal-zu-Rausch-Verhältnis verbessert. Zudem wird dadurch die Normalverteilung der Daten angestrebt und daher eine höhere statistische Validität der parametrischen Tests (Ashburner & Friston, 2007). Üblicherweise werden für voxel-basierte Untersuchungen Glättungsfaktoren zwischen 4 und 16 verwendet. Dies ist abhängig von der Größe der interessierenden Struktur, so werden für den Hippocampus in manchen Studien auch kleinere Werte (z.B.

4-8) gewählt. Dieser größere Wert von 10 wurde gewählt, da extra-temporale Auffälligkeiten im Fokus dieser Arbeit standen. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass Glättungsfaktoren von 6 oder 10 ideal sind, um Hippocampusabnormalitäten bei unilateraler TLE darzustellen, während bei einem Glättungsfaktor von 14 keine temporo-mesialen Auffälligkeiten mehr detektiert werden konnten (S.S. Keller & Roberts, 2008).

6.3.7 Statistische Auswertung im Rahmen der voxel-basierten Morphometrie

Die solchermaßen vorverarbeiteten Bilder wurden im nächsten Schritt mit dem in MATLAB implementierten Programm SPM5 unter Zuhilfenahme des allgemeinen linearen Modells (ALM) statistisch analysiert.

Als Ergebnis dieser statistischen Analyse werden sogenannte „statistische parametrische Karten“ (siehe Abbildung 7) ausgegeben. Auf diesen sind die Hirnregionen farbig hervorgehoben, in denen sich das Volumen (bzw. im Fall unmodulierter Bilder die Konzentration) der grauen Substanz zwischen den untersuchten Gruppen signifikant unterscheidet (Salmond et al., 2002). Zusätzlich wird eine ausführliche Statistik mit einer genauen Angabe der Koordinaten dieser Regionen ausgegeben, so dass die Strukturen mittels neuroanatomischer Atlanten genau identifiziert werden können.

Der Fokus dieser Arbeit ist der Vergleich der Hirnstruktur in Abhängigkeit vom Erkrankungsalter. Mittlerweile existieren zahlreiche VBM-Studien, welche die Frage nach Unterschieden bezüglich der Hirnmorphologie von TLE-Patienten und Gesunden adressiert haben. Dennoch soll zunächst der Vergleich der Gruppe mit dem frühen und späten Erkrankungsalter gegen die Gesunden erfolgen um sicherzustellen, dass auch in dieser Stichprobe die üblichen Befunde erhalten werden. Dafür wurden t-Tests für zwei Stichproben mit zwei Kontrasten berechnet:

- 1) **Kontrast 1 „frühes Erkrankungsalter minus Gesunde“**: Regionen mit mehr grauer Substanz in der Gruppe mit dem frühen Erkrankungsbeginn
- 2) **Kontrast 2 „spätes Erkrankungsalter minus Gesunde“**: Regionen mit mehr grauer Substanz in der Gruppe mit dem späteren Erkrankungsbeginn

Die Daten wurden für die Variablen Alter und Geschlecht korrigiert.

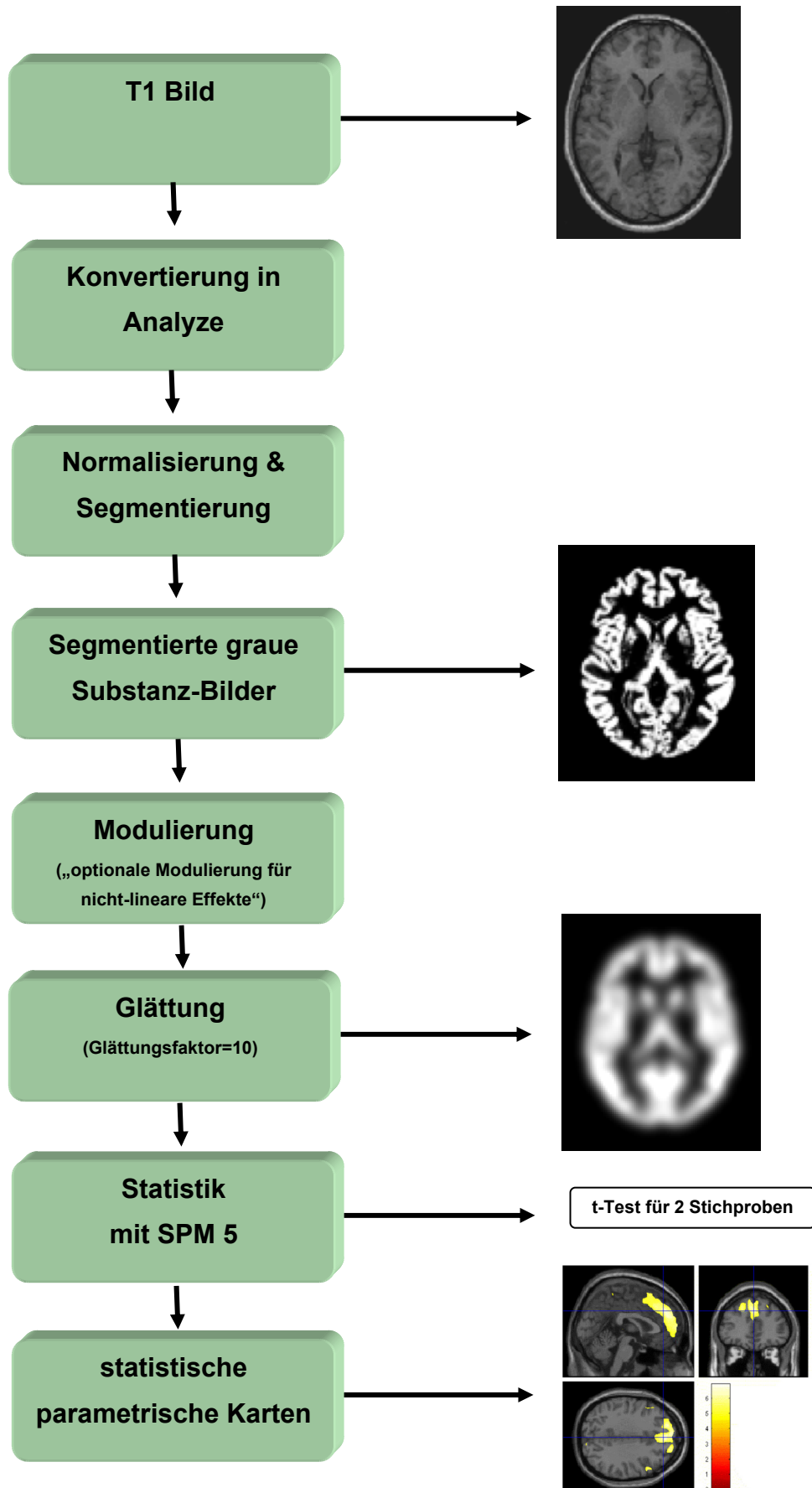


Abbildung 7: Darstellung der verwendeten VBM-Prozedur

Um den Einfluss des Erkrankungsalters (früh versus spät) auf die Hirnmorphologie zu untersuchen, wurde ein t-Test für zwei unabhängige Stichproben berechnet. Dabei wurde für die Variablen Scanner (1 versus 2), Epilepsiedauer, Geschlecht und die Seite der Pathologie statistisch kontrolliert, um ihren Einfluss auf die untersuchte Variable (Volumen der grauen Substanz) möglichst gering zu halten. Die Ergebnisse wurden dann mit Hilfe von zwei 1-seitigen Kontrasten dargestellt:

- 3) **Kontrast 1 „früh minus spät“**: Regionen mit mehr grauer Substanz in der Gruppe mit frühem Erkrankungsbeginn
- 4) **Kontrast 2 „spät minus früh“**: Regionen mit mehr grauer Substanz in der Gruppe mit späterem Erkrankungsbeginn

Ein Problem bei der Auswertung von morphometrischen Daten ist, dass die Analysen über viele tausend Voxel des Gehirnes gerechnet werden und durch diese Vielzahl an statistischen Werten die Gefahr von falsch-positiven Ergebnissen steigt. Aus diesem Grund müssen die Daten für diese Art von Fehler korrigiert werden. In dieser Arbeit wurde die „family-wise error“-Korrektur (FWE) mit einem Signifikanzniveau von $p^{\text{fwe}}=0.05$ verwendet. Dies bezeichnet die Wahrscheinlichkeit, dass diese „Familie von Voxeln“ durch Zufall zustande gekommen ist (Brett, Penny, & Kiebel, 2007). Nur die statistischen Effekte, die diese Korrektur überleben, wurden als signifikant betrachtet. Die Bezeichnung der anatomischen Cluster erfolgte über das Programm „Anatomical Automated Labeling Tool for SPM“ (Tzourio-Mazoyer et al., 2002).

7. Ergebnisse

7.1 Patientencharakteristika

Der Vergleich der beiden Gruppen mit einem frühen versus spätem Erkrankungsalter zeigt, dass diese Gruppen sich nicht signifikant hinsichtlich der Variablen Alter ($t=-0.91$; $p=0.366$), Geschlecht ($\chi^2=0.13$; $p=0.849$), Seite der Pathologie ($\chi^2=2.17$; $p=0.179$) oder der Verteilung der Gruppen auf die zwei Scanner ($\chi^2=0.08$; $p=0.781$) unterscheiden. Die Patientencharakteristika finden sich in Tabelle 4.

Erwartungsgemäß wurde jedoch ein signifikanter Mittelwertsunterschied in Bezug auf das Erkrankungsalter ($t=-13.0$; $p<0.000$) und die Dauer der Epilepsie ($t=9.0$; $p<0.000$) zwischen den Gruppen beobachtet.

Tabelle 4: Demographische und klinische Charakteristika der nach Erkrankungsalter aufgeteilten Gruppen

	Beginn ≤ 14	Beginn > 15	Test-Statistik
N=110	58	52	
Alter	38.0 (11.4)	40.1 (12.6)	$t=-0.91$; n.s.
Geschlecht (Männer/Frauen)	27/31	26/26	$\chi^2=0.13$; df=1 n.s.
Seite der Pathologie (rechts/links)	22/36	27/25	$\chi^2=2.17$; df=1 n.s.
Erkrankungsalter (in Jahren)	6.5 (4.5)	27.4 (10.8)	$t=-13.0^{**}$
Dauer der Epilepsie (in Jahren)	31.5 (12.0)	12.6 (9.9)	$t=9.0^{**}$
Ausbildungsdauer (</>10 Jahre)	38/20	23/29	$\chi^2=5.03$; df=1*
MRT Diagnose			
keine AHS/AHS/AHS plus	11/39/8	20/29/3	$\chi^2=6.05$; df=1*
AHS/ keine AHS	11/47	20/32	$\chi^2=5.15$; df=1*
Typ der Pathologie (MTLE/TLE)	40/18	32/20	$\chi^2=0.669$; df=1 n.s.
Scanner (Scanner 1/ 2)	17/41	14/38	$\chi^2=0.08$; df=1 n.s.

Anmerkungen: Die Zahlen repräsentieren Mittelwerte und Standardabweichungen (in Klammern), die verbleibenden geben Häufigkeiten an. AHS= Ammonshornsklerose. *signifikant auf $p<0.05$ Niveau, **signifikant auf $p<0.001$ Niveau.

Weiterhin finden sich in der Gruppe mit dem frühen Erkrankungsalter mehr Patienten mit einer MRT-basierten Diagnose einer AHS (81% versus 61.5% in der Gruppe mit dem spätem Erkrankungsalter; $\chi^2=5.15$; $p=0.023$). Die Dauer

der Schulbildung war signifikant kürzer in der Gruppe mit dem früheren Beginn: 66% dieser Patienten erreichten einen Schulabschluss mit einer Ausbildungsdauer von weniger als 10 Jahren, während dies nur für 44% der später Erkrankten der Fall war ($\chi^2=5.03$; $p=0.025$).

Zusammenfassend kann also festgehalten werden, dass sich die Gruppen zwar erwartungskonform hinsichtlich des Erkrankungsalters und der Dauer der Epilepsie unterscheiden, sie aber vergleichbar sind bezüglich der Variablen Alter und Geschlechtsverteilung, welche sowohl Einfluss auf die Kognition als auch die Morphologie haben können.

Des Weiteren konnte in der Gruppe mit dem frühen Erkrankungsalter die in *Hypothese 1* formulierte Erwartung bestätigt werden die vorhersagt, dass Patienten mit einem früheren Erkrankungsalter einen niedrigeren Ausbildungsabschluss aufweisen.

Die demographischen Charakteristika der Patienten im Vergleich zu den analysierten 34 gesunden Probanden finden sich in Tabelle A-1 des Anhangs. Die Gruppe mit dem frühen Erkrankungsalter unterscheidet sich von den Gesunden weder hinsichtlich des Alters oder der Geschlechterverteilung, jedoch bezüglich des IQ und der Bildung. Die gesunden Probanden weisen im Mittel einen überdurchschnittlichen IQ und einen Schulabschluss mit einer längeren Ausbildungsdauer auf. Wie bereits dargelegt, wurde daher darauf verzichtet, diese extrem leistungsstarke gesunde Stichprobe für die Verhaltensdatenanalysen zu verwenden. Die Gruppe mit dem späteren Erkrankungsalter unterscheidet sich erwartungsgemäß ebenfalls hinsichtlich des IQ und der Bildung von den Gesunden, allerdings ergibt sich hier außerdem ein signifikanter Altersunterschied. Die gesunde Stichprobe ist deutlich jünger (33.8 versus 40.1 Jahre) als die Patienten mit einem späteren Erkrankungsbeginn.

Die demographischen und klinischen Charakteristika der volumetrisch analysierten Subgruppe ($n=70$) findet sich in Tabelle A-2 des Anhangs. Erwartungsgemäß unterscheiden sich die Früh- und Späterkranken signifikant hinsichtlich der Dauer und dem Beginn der Erkrankung. Der Vergleich dieser 70 Patienten mit den Gesunden zeigt für die Gruppe mit dem frühen Erkrankungsalter erneut einen niedrigeren IQ und eine niedrigere Bildung. Die

Gruppe mit dem späten Erkrankungsalter ist wiederum älter als die gesunden Kontrollen.

Bis auf ein höheres Alter in der Gruppe der später Erkrankten unterscheidet sich somit auch diese volumetrisch analysierte Subgruppe hinsichtlich wichtiger Variablen sowohl nicht untereinander als auch nicht von den gesunden Kontrollen.

7.2 Kognitive Leistungsfähigkeit in Abhängigkeit vom Erkrankungsalter

Bevor die Ergebnisse der multivariaten Analysen vorgestellt werden, soll zunächst deskriptiv die allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit (operationalisiert über den HAWIE-IQ) anhand Gauss'scher Normalverteilungskurven dargestellt werden.

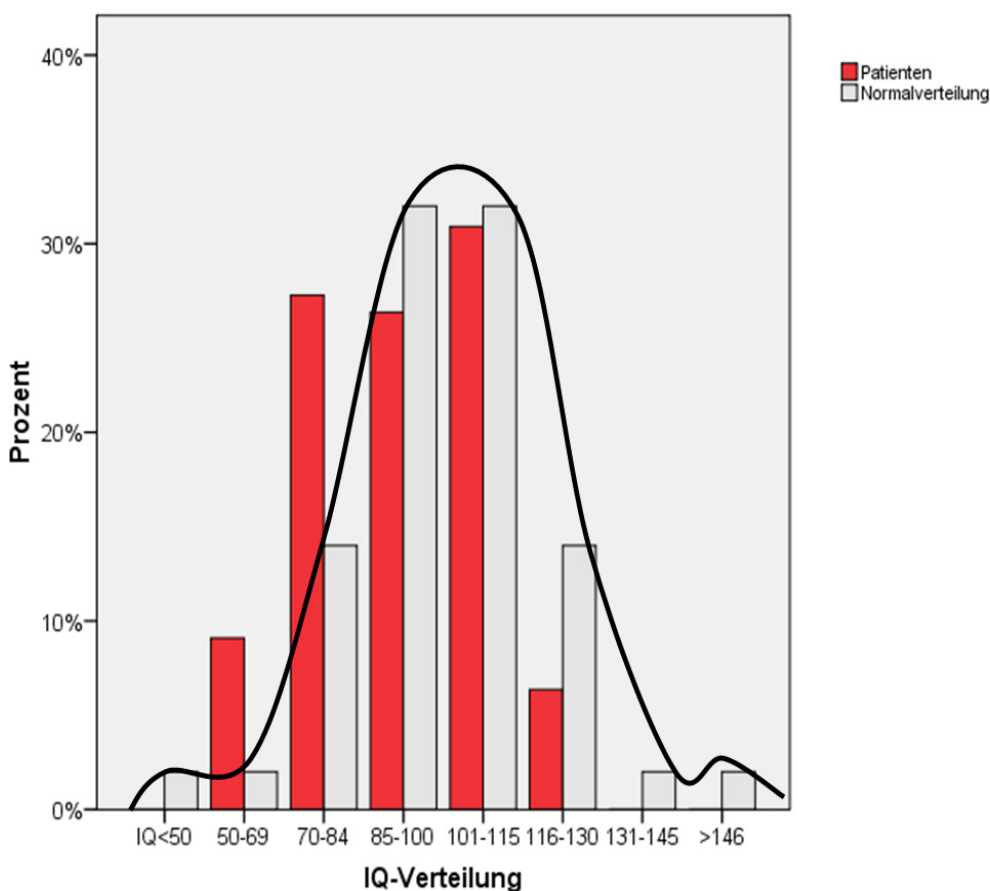


Abbildung 8: IQ-Verteilung der Patientengesamtgruppe im Vergleich zu der Normalverteilung

Im Vergleich zur Normalverteilungskurve zeigt sich eine leichte Verschiebung der Kurve der Patientenstichprobe nach links (Abbildung 8), Patienten mit einer Temporallappenepilepsie weisen niedrigere Intelligenzwerte auf (Mittelwert: 91.9, SD=16.7, Minimum: 53.2, Maximum: 128.2). Eine Aufteilung der Patientengruppe nach dem Erkrankungsbeginn (Abbildung 9) zeigt, dass diese Verschiebung noch deutlicher für die Gruppe mit einem frühen Erkrankungsalter ausgeprägt ist. Die Gruppe mit einem frühen Erkrankungsalter weist somit niedrigere Werte im HAWIE-IQ (Mittelwert: 86.2, SD=14.8, Minimum: 53.2, Maximum: 115.5) als die Gruppe mit einem Beginn nach dem 15. Lebensjahr auf (Mittelwert: 98.3, SD=16.5, Minimum: 65.0, Maximum: 128.2).

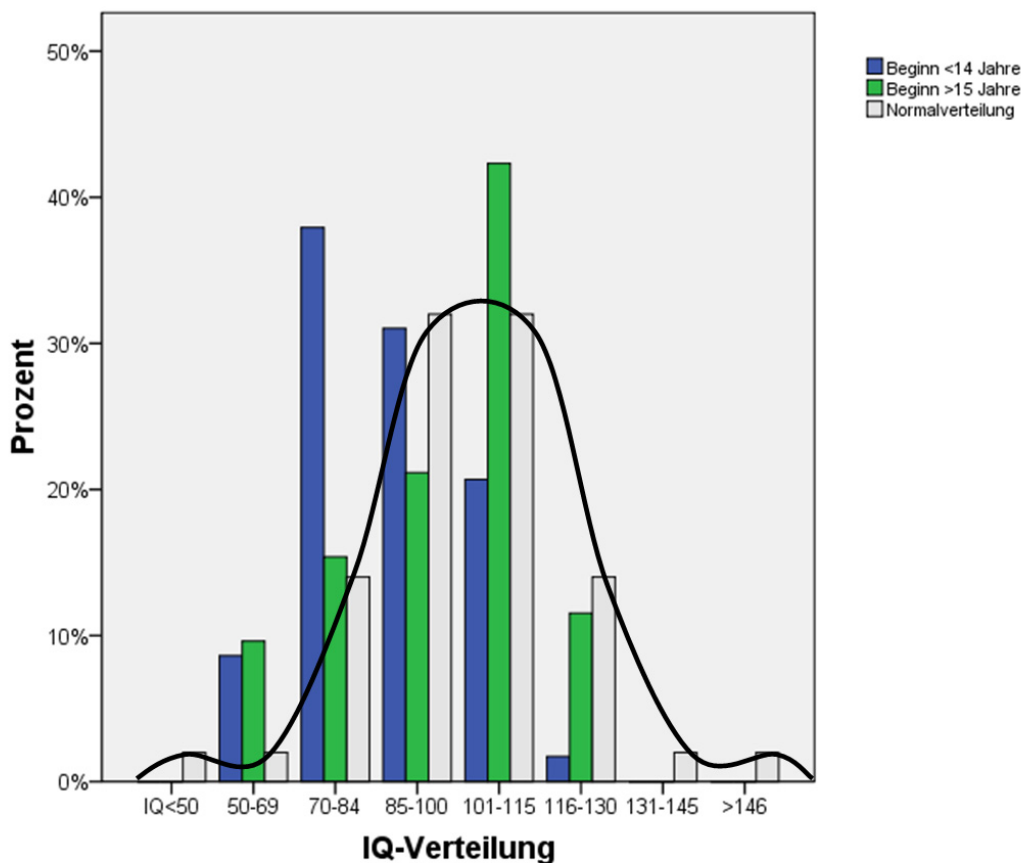


Abbildung 9: IQ-Verteilung der Patienten in Abhängigkeit vom Erkrankungsalter im Vergleich zu der Normalverteilung

Die Verteilung zeigt aber auch, dass die analysierten Gruppen hinsichtlich ihrer Intelligenzleistungen Werte im Normalbereich (Mittelwert ± 1 Standardabweichung, IQ-Bereich=85-115) aufweisen, eine klinisch relevante Intelligenzminderung (definiert als IQ<69) liegt demnach nicht vor.

7.3 Multivariate Analysen

In Abbildung 10 ist der Einfluss des Erkrankungsalters auf die kognitiven Parameter in Form von Fehlerbalken graphisch veranschaulicht. Man sieht den deutlichen Einfluss eines frühen Erkrankungsbeginns auf den HAWIE-IQ ($t=-4.1$, $p<0.000$).

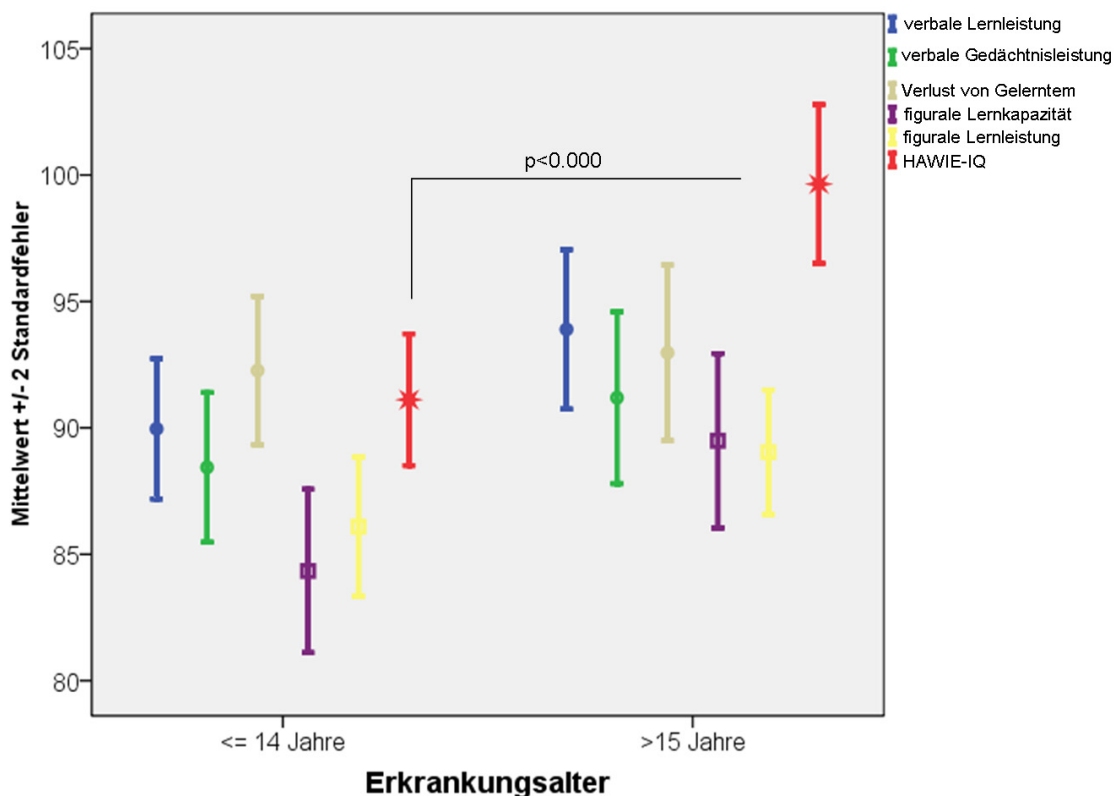


Abbildung 10: IQ und Gedächtnis in Abhängigkeit vom Erkrankungsalter

Die Parameter sind als Standardwerte angegeben (Mittelwert= 100, SD= 10). Verbale Lernleistung: $t=-1.8$, $p=0.077$, verbale Gedächtnisleistung: $t=-1.1$, $p=0.266$, Verlust von Gelerntem nach zeitlicher Verzögerung: $t=-0.414$, $p=0.680$, figurale Lernkapazität: $t=-1.9$, $p=0.056$, figurale Lernleistung: $t=-1.5$, $p=0.128$. Der Unterschied im IQ, nicht aber hinsichtlich des Parameters „Verlust von Gelerntem nach zeitlicher Verzögerung“ als Indikator für mesiales Funktionieren, wird als Entwicklungsbehinderung in der Gruppe mit dem frühen Erkrankungsalter interpretiert.

Das Ergebnis der multivariaten Kovarianzanalyse zeigt Haupteffekte für das *Erkrankungsalter* sowie den *Typ* und die *Seite der Pathologie*, aber keine signifikanten Interaktionen der untersuchten Faktoren. Die Haupteffekte sollen nun genauer analysiert werden.

7.3.1 Effekt des Erkrankungsalters auf Kognition

Ein „Haupteffekt des Erkrankungsalters“ ($F=3.15$, $p=0.007$) zeigt sich für die Variablen HAWIE-IQ, verbale Lernleistung und figurale Lernkapazität. Dies bedeutet, dass Patienten mit einem frühen Erkrankungsalter signifikant niedrigere Werte in diesen Variablen ausweisen, als Patienten mit einem späteren Beginn. Dabei war der Unterschied am deutlichsten ausgeprägt für den HAWIE-IQ.

Das Ergebnis einer signifikant niedrigeren Intelligenz in der Gruppe mit dem frühen Erkrankungsalter bestätigt *Hypothese 2*.

Auch wenn für die Variablen figurale Lernleistung, verbale Gedächtnisleistung und dem Verlust von Gelerntem nach zeitlicher Verzögerung kein signifikanter Einfluss des Erkrankungsalters gefunden wurde, so ist zumindest ein Trend in diese Richtung auch für diese Parameter beobachtbar. Am wenigsten beeinflusst vom Erkrankungsalter zeigt sich, wie in Abbildung 10 veranschaulicht, der Indikator für den mesialen Konsolidierungsprozess verbaler Gedächtnisinhalte, der Verlust von Gelerntem nach zeitlicher Verzögerung. Dieser Parameter und der HAWIE-IQ zeigen somit eine Dissoziation hinsichtlich des Einflusses des Erkrankungsalters.

In Tabelle 5 sind die Rohtestwerte sowie die Standardwerte und die Teststatistiken für die einzelnen Testparameter der beiden Gruppen dargestellt. Die berechneten Effektstärken zeigen, dass es sich bei dem Effekt für den HAWIE-IQ nach der Konvention von Cohen um einen starken Effekt handelt, die restlichen Effekte sind als klein zu bewerten.

Abschließend soll darauf hingewiesen werden, dass die IQ- und Gedächtnisparameter nicht unabhängig voneinander sind. Die Berechnung von Pearson-Korrelationskoeffizienten ergibt hohe Interkorrelationen ($p<0.000$) zwischen dem IQ und den Gedächtnisparametern (figurale Lernleistung: $r=0.49$; figurale Lernkapazität: $r=0.46$; verbale Lernleistung: $r=0.47$ und verbale Gedächtnisleistung: $r=0.42$). Eine Ausnahme stellt jedoch der Verlust von Gelerntem nach zeitlicher Verzögerung dar ($r=-.164$, $p=0.087$). Somit scheint

dieses Maß am ehesten unabhängig vom IQ zu sein. Die restlichen verbalen und figuralen (Lern-) Leistungsparameter hingegen erfordern eine Vielzahl IQ-abhängiger Funktionen.

Tabelle 5: IQ und Gedächtnisleistungen in Abhängigkeit vom Erkrankungsbeginn

Testparameter	Erkrankungs- alter ≤14 Jahre	Erkrankungs- alter >15 Jahre	F- Statistik	p-Werte	d (Effekt- stärke)
HAWIE-IQ**	86.2/ 14.8 [90.8/ 9.9]	98.3/ 16.5 [98.9/ 11.0]	12.8	0.001	-0.80
verbale Lernleistung*	44.7/ 9.9 [89.7/ 10.3]	48.1/ 10.2 [93.3/ 10.6]	4.5	0.036	-0.34
verbale Gedächtnisleistung	8.3/ 3.2 [88.3/ 10.9]	9.0/ 3.4 [90.7/ 11.6]	0.833	0.364	-0.21
Verlust von Gelerntem nach zeitl. Verzögerung	2.5/ 2.0 [92.0/ 11.1]	2.3/ 2.0 [92.8/ 11.2]	0.049	0.825	0.1
figurale Lernkapazität*	3.9/ 2.6 [83.8/ 12.3]	4.8/ 2.6 [88.3/ 12.6]	4.1	0.046	-0.34
figurale Lernleistung	15.1/ 9.8 [85.7/ 10.4]	17.9/ 8.9 [88.6/ 9.5]	1.9	0.169	-0.30

Anmerkungen: Angegeben sind die Testrohre Werte der jeweiligen Tests (Mittelwert/ Standardabweichung). Die Werte in eckigen Klammern repräsentieren die dazugehörigen Standardwerte. *indiziert einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen mit einem frühen versus späten Erkrankungsalter: *p<0.05, **p<0.01. Effektstärke d: $d = \text{Mittelwert}_1 - \text{Mittelwert}_2 / \sqrt{[(s_1^2 + s_2^2) / 2]}$.

Die Tatsache, dass sich genau die Gedächtnisparameter von einem frühen Erkrankungsalter affiziert zeigen, welche eher von Intelligenzleistungen abhängig sind (z.B. verbales und figurales Lernen), während dies für das IQ-unabhängigste Maß den mesialen Konsolidierungsprozess (Verlust von Gelerntem) nicht zutrifft, ist eine Bestätigung von *Hypothese 3*.

7.3.2 Effekt der Seite der Pathologie auf Kognition

Für die Variablen HAWIE-IQ und die verbale Gedächtnisleistung ergibt die Analyse einen Haupteffekt der „Seite der Pathologie“ (F=4.14, p=0.001). Patienten mit einer linkstemporalen Schädigung weisen signifikant schlechtere

Werte in diesen beiden Parametern auf, als Patienten mit einer Pathologie auf der rechten Seite.

7.3.3 Effekt des Typs der Pathologie (MTLE versus TLE) auf Kognition

Mit Ausnahme des HAWIE-IQ und der verbalen Lernleistung konnte ein Haupteffekt des „Typs des Pathologie“ ($F=4.51$, $p=0.000$) insofern beobachtet werden, dass Patienten mit einer mesialen Temporallappenepilepsie eine schlechtere Leistung in allen anderen untersuchten Parametern erzielen.

Temporallappenepilepsien sind gekennzeichnet durch heterogene Pathologien. Wie aus Tabelle 4 und Abbildung 11 hervorgeht, variieren die nach Erkrankungsalter definierten Gruppen hinsichtlich der MRT-diagnostizierten Pathologien.

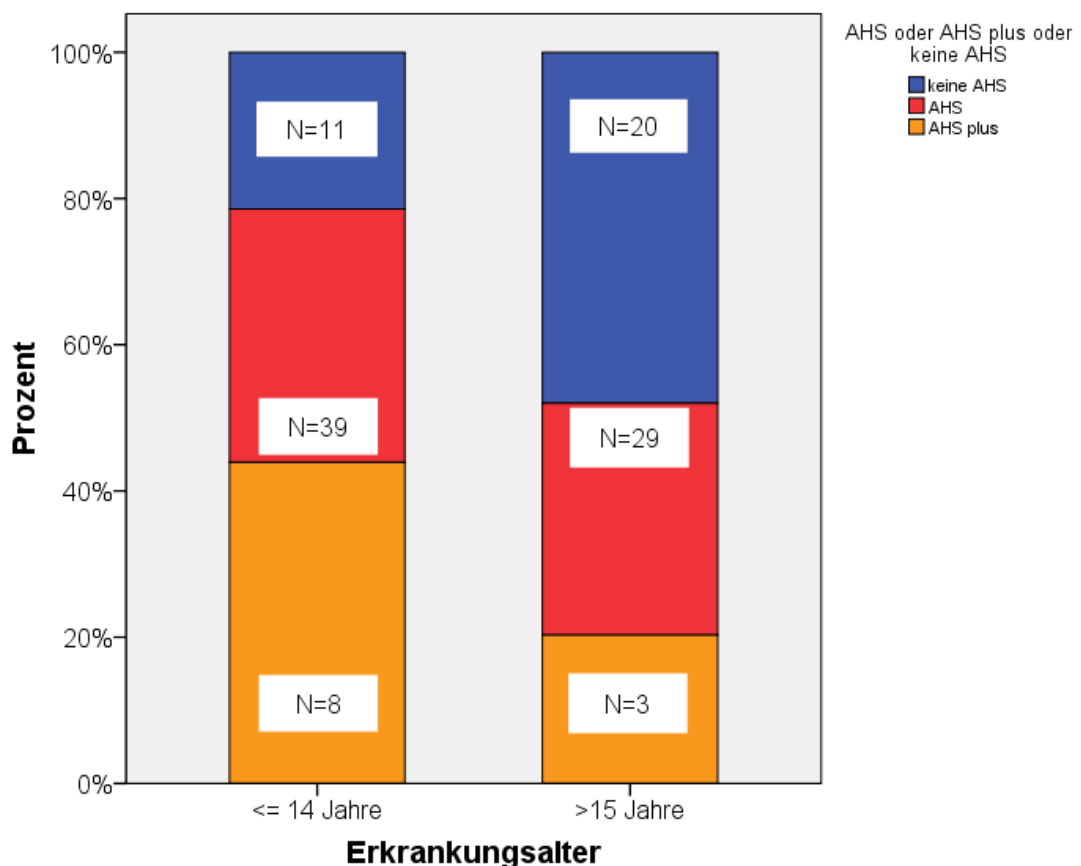


Abbildung 11: Verteilung der Pathologien in Abhängigkeit vom Erkrankungsalter

Um dieser Problematik Rechnung zu tragen, erfolgte eine weitere Unterteilung der Pathologien danach, ob eine „reine AHS“ vorlag, eine „AHS plus“ (AHS plus weitere extramesiale Läsion) oder „keine AHS“ im MRT identifiziert werden konnte. Ein früher Erkrankungsbeginn scheint demnach eher assoziiert mit dem Vorliegen einer „AHS“ oder „AHS plus“, während die Diagnose „keine AHS“ (z.B. temporal gelegene Tumore), eher in der Gruppe mit dem späteren Erkrankungsbeginn zu finden ist.

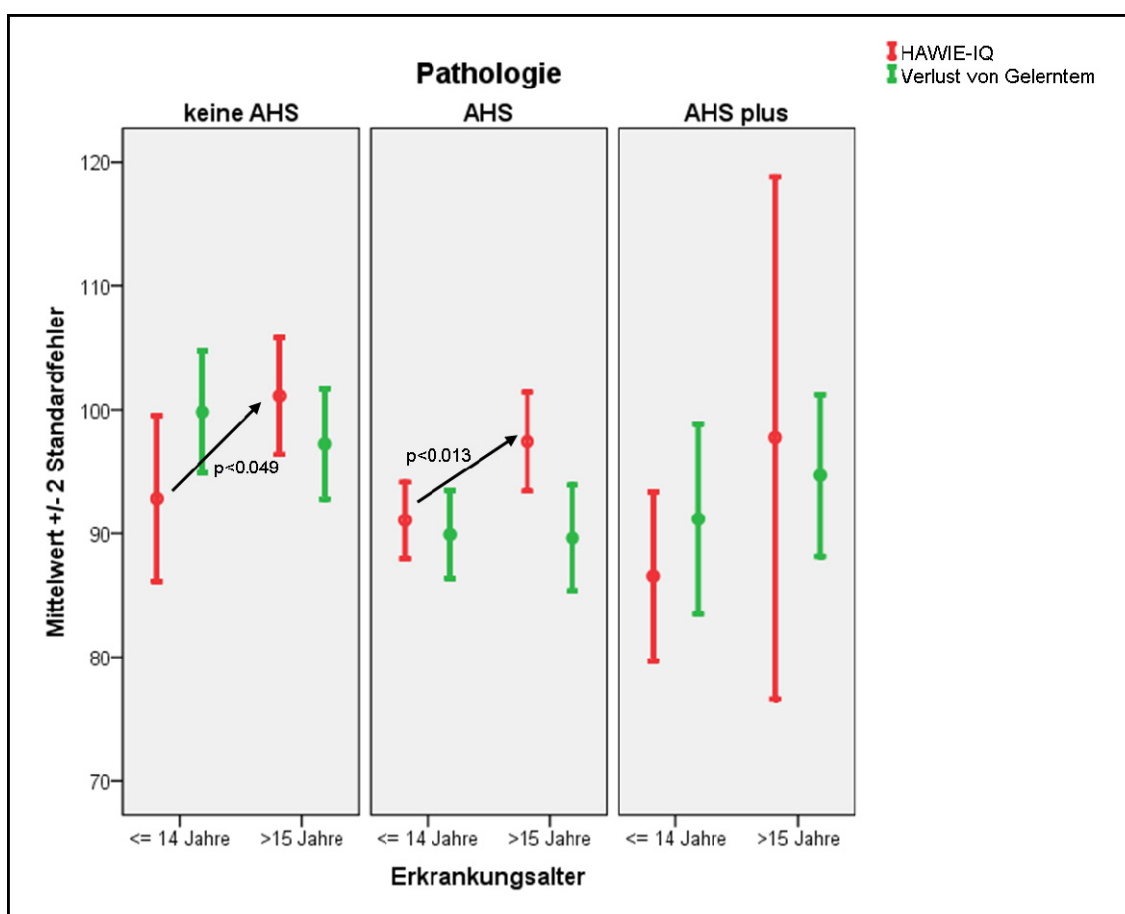


Abbildung 12: IQ und Gedächtnis in Abhängigkeit von der Pathologie

Die Parameter sind als Standardwerte angegeben (Mittelwert= 100, SD= 10).

Die Dissoziation für Gedächtnis und IQ findet sich nur für die fokalen Pathologien (AHS, keine AHS), nicht aber bezüglich der Gruppe der AHS plus. Das verbale Gedächtnis ist hier repräsentiert durch einen Teilaspekt des Verbalgedächtnisses, den Parameter „Verlust von Gelerntem nach zeitlicher Verzögerung“.

Univariate Tests für den IQ unter der Berücksichtigung des „Erkrankungsalters“ und der „Pathologie“ ergeben lediglich einen Haupteffekt „Erkrankungsalter“: Patienten mit frühem Erkrankungsbeginn zeigen hier schlechtere Leistungen ($F=19.23$, $p=0.001$). Die äquivalente Berechnung für den *Verlust von Gelerntem nach zeitlicher Verzögerung* ergab einen signifikanten Haupteffekt für die

„Pathologie“ ($F=22.8$, $p=0.042$). Patienten mit einer reinen AHS erzielten hier die niedrigsten Werte. Für die *verbale Lernleistung* wurden keine signifikanten Haupteffekte erzielt. Die univariate Analyse für die *verbale Gedächtnisleistung* ergab einen Haupteffekt der „Pathologie“ ($F=1469.45$, $p=0.001$) insofern dass Patienten „ohne AHS“ in dieser verbalen Leistung deutlich bessere Werte erzielen als „AHS-“ oder „AHS plus-“ Patienten. Der gleiche Effekt zeigte sich sowohl für die *figurale Lernkapazität* ($F=22.14$, $p=0.043$) als auch für die *figurale Lernleistung* ($F=28.11$, $p=0.034$). Anhand der Fehlerbalken in Abbildung 12 zeigt sich deutlich, dass ein Effekt des Erkrankungsalters auf den IQ nur für die Patienten *mit oder ohne AHS* existiert, nicht aber auf den Verlust des Gelernten. Dahingegen weisen Patienten mit einer AHS plus und einem frühen Erkrankungsalter eine schlechtere Leistung hinsichtlich des IQ und im Verlust des Gelernten im Vergleich zu der Gruppe mit einem späten Erkrankungsalter auf. In der Gruppe mit AHS plus und einem späten Erkrankungsalter fällt außerdem eine große Standardabweichung auf. Damit haben Patienten dieser Gruppe sowohl das Risiko für eine der schlechtesten, als auch die Chance auf eine der besten in dieser Stichprobe beobachteten Intelligenzleistungen.

7.4 Morphometrische Analysen

7.4.1 Volumetrie

Zunächst werden die Ergebnisse der Volumetrie vorgestellt. Die Ergebnisse der voxel-basierten Morphometrie finden sich unter 7.4.2.

7.4.1.1 Volumetrie: Patienten versus Gesunde

Für den Vergleich der ROI der 70 Patienten mit den Volumina der 34 Gesunden wird für die Patienten hinsichtlich der Seite der Pathologie (links/rechts) differenziert. In Tabelle 6 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen für die einzelnen ROI für die Patienten und Gesunden sowie die Ergebnisse der t-Tests für unabhängige Stichproben angegeben.

Aus dieser Tabelle geht hervor, dass sich sowohl die Patienten mit einer linksseitigen als auch einer rechtsseitigen Pathologie signifikant von nahezu allen Volumina der Gesunden unterscheiden. Keinen Unterschied zu den

Werten von Gesunden findet sich lediglich für die rechte Amygdala bei Patienten mit linksseitiger Pathologie.

Ein gängiger Befund volumetrischer Untersuchungen bei mesialer TLE mit Hippocampusatrophie ist eine Asymmetrie der beiden Hippocampi. Das heißt, es existiert ein Volumenunterschied zwischen dem „pathologischen“ Hippocampus und dem Hippocampus auf der kontralateralen „gesunden“ Seite. Dieser Volumenunterschied zwischen dem auf der Seite der Pathologie befindlichen Hippocampus und dem kontralateral zur Pathologie gelegenen Hippocampus zeigt sich auch in den vorliegenden Ergebnissen: Bei linksseitiger Pathologie misst der linke Hippocampus 1508 mm^3 versus 2015 mm^3 auf der kontralateralen rechten Seite. Dieser Unterschied ist auch für die Hippocampi bei Patienten mit rechtsseitiger Pathologie klar ersichtlich. Der Hippocampus auf der pathologischen rechten Seite weist mit 1496 mm^3 ein kleineres Volumen auf als der linke Hippocampus, welcher 2060 mm^3 umfasst.

Tabelle 6: Mittelwerte und Standardabweichungen der mesialen Volumina

ROI	Patienten (n=70)				Gesunde (n=34)
	ipsilateral		kontralateral		
	Mittelwert/SD	t-Statistik	Mittelwert/SD	t-Statistik	Mittelwert/SD
AM links	1268/ 366*	-2.0	<i>1231/ 333**</i>	<i>-2.7</i>	1415/ 212
AM rechts	<i>1203/ 386**</i>	<i>-3.6</i>	1434/ 322^{n.s.}	-0.8	1491/ 259
HC links	1508/ 425***	-12.6	<i>2060/ 538***</i>	<i>-5.7</i>	2700/ 364
HC rechts	<i>1496/ 385***</i>	<i>-12.2</i>	2015/ 403***	-6.3	2566/ 334
Ganzhirn	1273897/ 137977***	-5.1	<i>1321227/ 172897**</i>	<i>-3.1</i>	1437548/ 129712

Anmerkungen: Die Werte repräsentieren Mittelwerte und Standardabweichungen (SD). Die angegebenen Messwerte sind Absolutwerte und nicht für das Ganzhirn korrigiert. Die Einheit ist mm^3 . AM= Amygdala, HC= Hippocampus. Werte in Fettschrift= linksseitige Pathologie, Werte in kursiver Schrift= rechtsseitige Pathologie. *signifikant auf $p<0.05$ Niveau, **signifikant auf $p<0.01$ Niveau, ***signifikant auf $p<0.001$ Niveau, n.s.= nicht signifikant.

In Abbildung 13 sind die volumetrisch extrahierten mesialen Volumina graphisch für die Patienten mit links- und rechtsseitiger TLE im Vergleich zu den Volumina der Gesunden veranschaulicht.

Die Atrophie des Hippocampus auf der affektierten Seite wird sowohl bei den linksseitigen TLE-Patienten als auch den Patienten mit rechtsseitiger TLE

deutlich (siehe rote Markierung in Abbildung 13). Die Gesunden zeichnen sich ebenfalls durch eine leichte Asymmetrie (linker > rechter Hippocampus) aus.

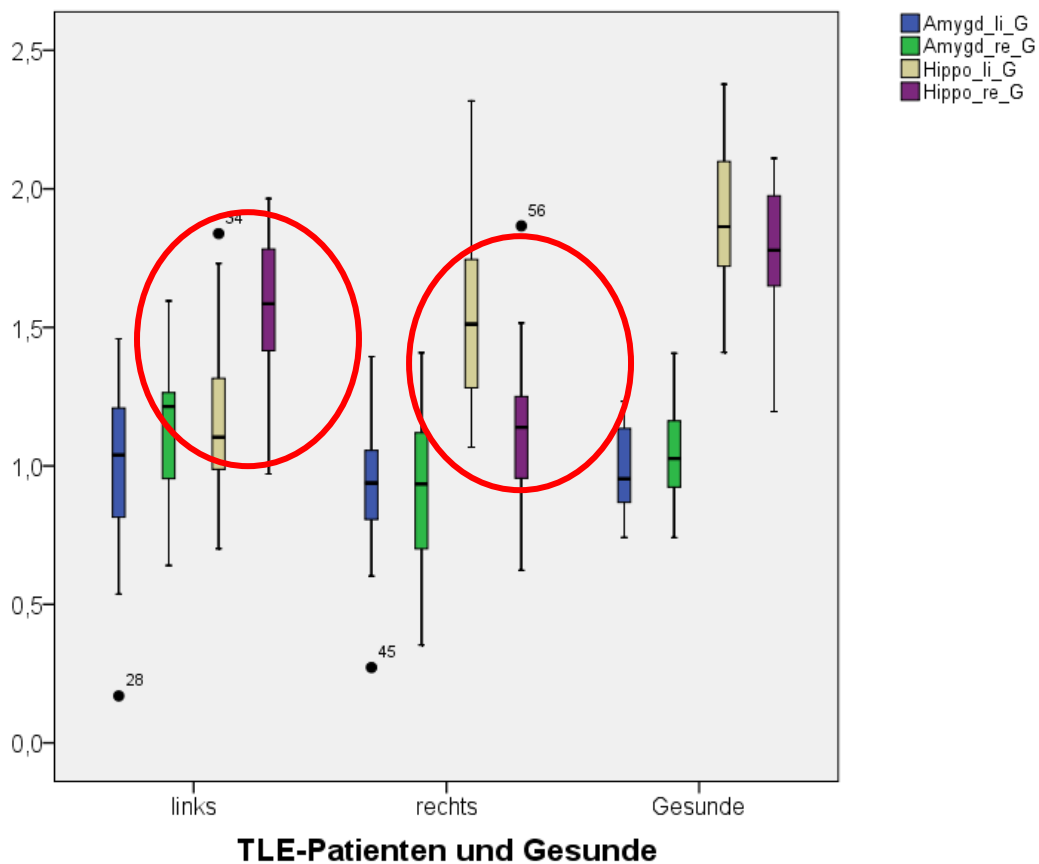


Abbildung 13: Mesiale Volumina der Patienten und Gesunden

Der Vergleich der mesialen Volumina zeigt deutlich die Atrophie der pathologischen Seite und die Verkleinerung der mesialen Volumina im Vergleich zu den Gesunden. Die Werte wurden für das Volumen des Ganzhirns korrigiert. Amygd= Amygdala, Hippo= Hippocampus, li= links, re= rechts, G= Ganzhirnkorrektur.

Zusammenfassend unterscheiden sich die volumetrierten Messwerte der Patienten bis auf eine Ausnahme (rechte Amygdala bei Patienten mit linksseitiger Pathologie) signifikant von den Werten der Gesunden. Die mesialen Volumina der Patienten sind somit verkleinert im Vergleich zu den Gesunden. Außerdem lässt sich, wie in der Literatur beschrieben, mit Hilfe der manuellen Volumetrie eindeutig zwischen der mesialen Pathologie und der gesunden Seite unterscheiden.

7.4.1.2 Gruppenvergleich: Erkrankungsalter und Lateralisation der Pathologie
Der Einfluss des Erkrankungsalters auf die mesialen Strukturen wurde getrennt für rechts- und linksseitige Epilepsien mit t-Tests für unabhängige Stichproben analysiert. Diese Berechnungen ergeben, dass sich für die früh und später Erkrankten mit rechts- wie linkstemporaler Epilepsie keine Volumenunterscheide in den mesialen Strukturen zeigen. Die dazugehörige Tabelle A-3 mit den Mittelwerten und Standardabweichungen der einzelnen Gruppen finden sich im Anhang.

7.4.1.3 Multivariate Analysen für das Erkrankungsalter und die temporo-mesialen Volumina

Weiterhin wurde der Einfluss des Erkrankungsalters auf die mesialen Strukturen multivariat unter Berücksichtigung des Typs und der Seite der Pathologie untersucht. Für die volumetrierten ROI zeigt das Ergebnis der multivariaten Kovarianzanalyse lediglich einen Haupteffekt für die „Seite der Pathologie“ ($F=14.13$, $p=0.000$), nicht aber für das „Erkrankungsalter“ ($F=1.52$, $p=0.208$) oder den „Typ der Pathologie“ ($F=2.28$, $p=0.071$).

Der Haupteffekt der Seite der Pathologie war darauf zurückzuführen, dass sich die mesialen Strukturen der pathologischen Seite im Vergleich mit der kontralateralen Seite als signifikant verkleinert erwiesen (Amygdala rechts: $F=12.63$, $p=0.001$, Hippocampus links: $F=5.17$, $p=0.026$, Hippocampus rechts: $F=17.73$, $p=0.000$). Eine Ausnahme stellt die linke Amygdala dar, die Seiten unterscheiden sich hier nicht ($F=2.59$, $p=0.112$).

Der Haupteffekt „Typ der Pathologie“ wird zwar gerade nicht signifikant, die univariaten Analysen zeigen aber einen Trend dahingehend an, dass die MTLE- gegenüber den TLE-Patienten hinsichtlich beider Hippocampi kleinere Volumina aufweisen.

Zusammenfassend konnte in der multivariaten Analyse kein Einfluss des Erkrankungsalters auf die Volumina der temporo-mesialen Regionen beobachtet werden. Damit wird Hypothese 6 (die Morphologie der extratemporale Regionen sollte eher vom Erkrankungsalter beeinflusst werden als die der temporo-mesialen Strukturen) hinsichtlich der temporo-mesialen

Regionen bestätigt. Es bleibt abzuwarten, wie sich dies in Bezug auf die mit VBM untersuchten extra-temporalen Hirnstrukturen verhält.

7.4.2 Voxel-basierte Morphometrie

Während im vorherigen Abschnitt der Fokus vor allem auf dem Einfluss des Erkrankungsalters auf die *temporo-mesialen Strukturen* lag, werden nun die Ergebnisse der voxel-basierten Morphometrie für die *extratemporalen Hirnregionen* präsentiert. Damit wird die zentrale Fragestellung dieser Arbeit, ob sich außer auf der Verhaltensebene auch auf der morphologischen Ebene der Einfluss des Erkrankungsalters abbildet, adressiert (siehe Hypothese 4, 5 und 6). Zunächst werden die Ergebnisse des Vergleichs der Hirnstruktur der Patienten mit den Gesunden, dann das Resultat des direkten Vergleichs der früher versus später Erkrankten vorgestellt.

7.4.2.1 Vergleich der Patienten mit gesunden Kontrollen

Für den Vergleich der Gesunden mit den Patienten wurde mittels einer VBM-Analyse ermittelt, in welchen Hirnregionen die gesunden Kontrollen mehr Volumen grauer Substanz aufweisen als die Patienten mit links- versus rechtsseitiger Temporallappenepilepsie.

Dieser Vergleich zeigt, wie aus Abbildung 14 ersichtlich, dass deutlich mehr strukturelle Veränderungen auf der linken Seite vorliegen (Verminderung der grauen Substanz im Vergleich zu Gesunden), während sich die Reduktion des grauen Substanzvolumens auf der rechten Seite eher temporal-lokalisiert darstellt.

Das Ergebnis des Vergleichs der beiden Patientengruppen (Erkrankungsalter früh/spät) mit der gesunden Stichprobe ist in Abbildung 15 dargestellt. Für die Gruppe mit dem frühen Erkrankungsbeginn zeigen sich ausgeprägtere Reduktionen des Volumens der grauen Substanz in Strukturen des limbischen Systems zu dem Volumen der Gesunden als für die Gruppe mit dem späten Erkrankungsbeginn.

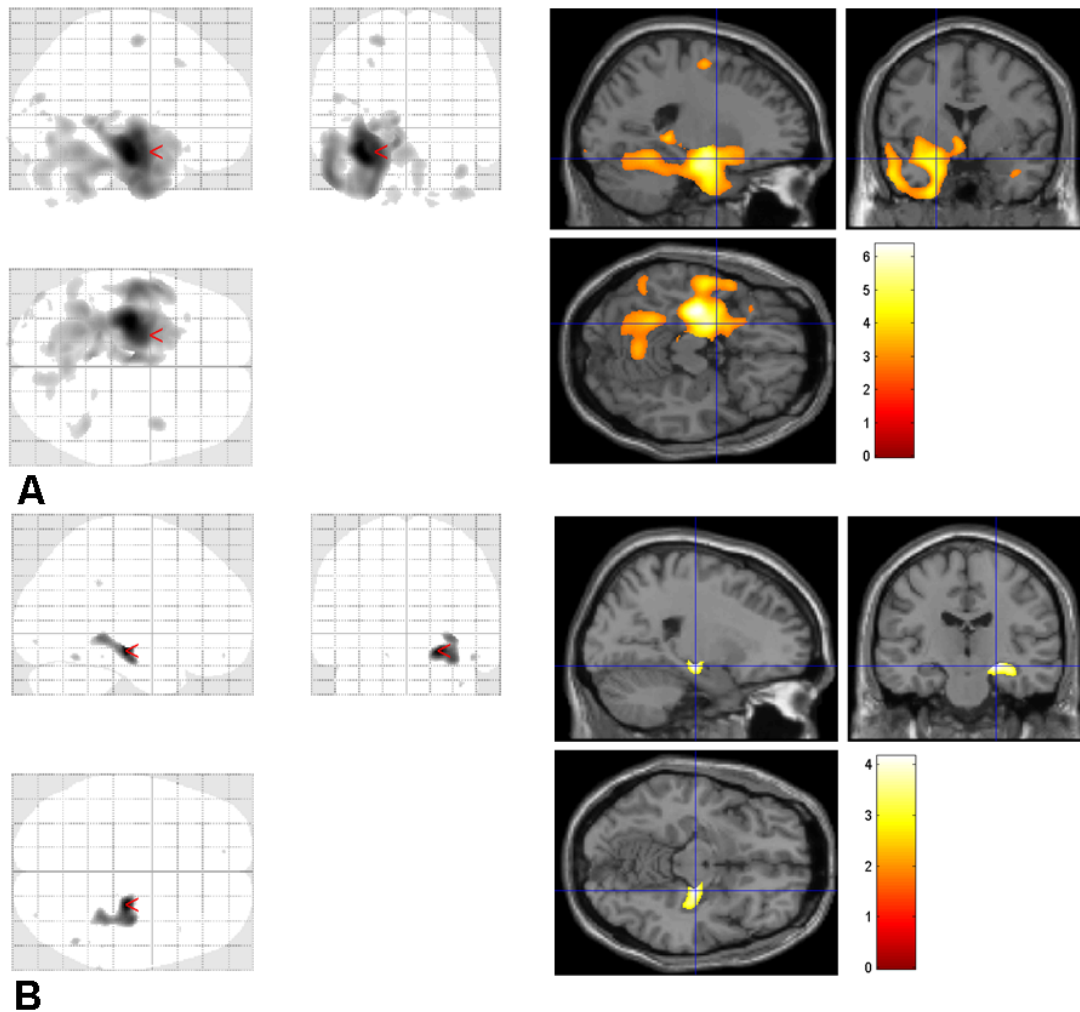


Abbildung 14: Verminderung der grauen Substanz bei Patienten mit Temporallappenepilepsie und AHS im Vergleich zu Gesunden

A) Verminderung der grauen Substanz auf der linken Seite; B) Verminderung der grauen Substanz auf der rechten Seite. $T = 2.61$, unkorrigiert auf $p = 0.005$.

Besonderer Fokus soll auf die Reduktionen im Hippocampus sowie dem Thalamus gelegt werden. Diese Regionen sind typischerweise auffällig in VBM-Analysen an TLE-Patienten im Vergleich mit Gesunden (S.S. Keller & Roberts, 2008). In der Gruppe mit dem frühen Erkrankungsalter zeigt sich eine Volumenreduktion im linken und rechten Hippocampus sowie bilateral für den Thalamus.

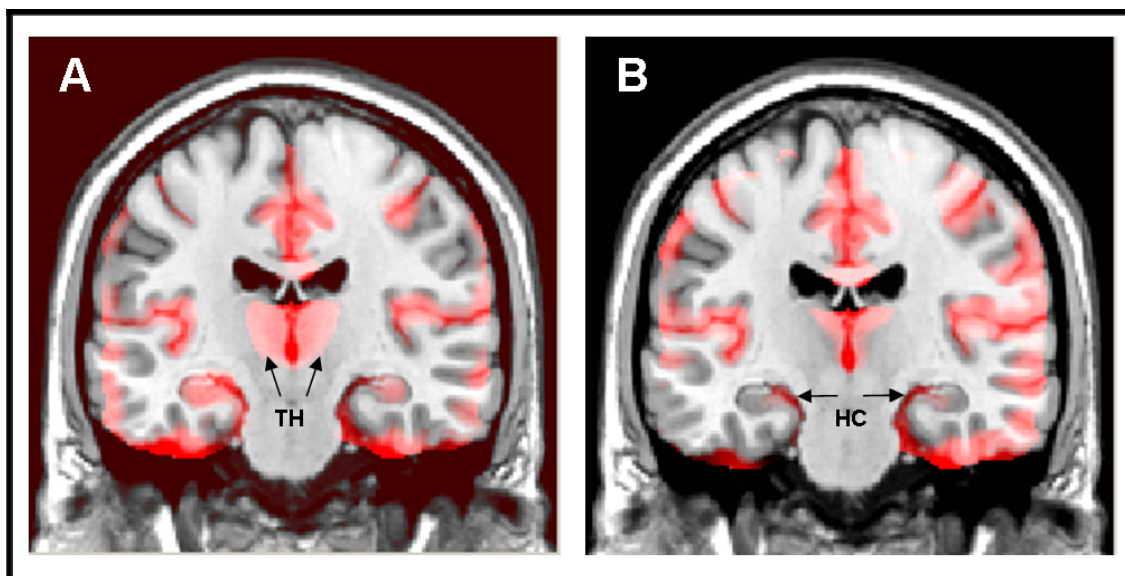


Abbildung 15: Reduktion der grauen Substanz bei Patienten mit einem frühen (A) und spätem (B) Erkrankungsalter im Vergleich zu Gesunden

Es zeigen sich ausgeprägtere Reduktionen in der Gruppe mit dem frühen Beginn. Beide Ansichten entstammen der identischen Schnittebene (MNI-Koordinate: $x=2$, $y=-19$, $z=-20$). TH= Thalamus, HC= Hippocampus. Die Pfeile zeigen den Thalamus und Hippocampus (jeweils bilateral) an.

Dies zeigt sich in weit weniger ausgeprägter Form auch in der Gruppe mit dem späteren Erkrankungsalter. Auch ist hier die links>rechts Signifikanz für den Hippocampus nicht mehr existent. Dies ist wohl Folge daraus, dass in der Gruppe mit dem frühen Beginn mehr Patienten mit einer AHS zu finden sind.

7.4.2.2 Einfluss des Erkrankungsalters auf die Morphologie

Für den Gruppenvergleich "frühes versus spätes Erkrankungsalter" wurden zwei Kontraste berechnet. Mit Hilfe von Kontrast 1 werden die Regionen mit mehr grauer Substanz in der Gruppe mit frühem Erkrankungsbeginn angezeigt. Tabelle 7 listet die anatomischen Cluster auf, für die sich das Volumen grauer Substanz unterscheidet. Die graphische Darstellung der Regionen mit einer Volumenvermehrung der grauen Substanz ist in Abbildung 16 dargestellt. Dazu wurde das aus der SPM-Analyse resultierende Overlay dieses Kontrastes mit Hilfe der Toolbox „SPMsurfrend“ (von I. Kahn; <http://spmsurfrend.sourceforge.net>) und dem Programm NeuroLens (Neurovascular Imaging Lab at the UNF Montréal, www.neurolens.org) auf ein MNI-Gehirn übertragen.

Tabelle 7: Regionen mit einer Volumenzunahme der grauen Substanz der Gruppe mit dem frühen Erkrankungsalter verglichen mit dem späteren Erkrankungsalter

Cluster-Level		Voxel-Level		MNI-Koordinaten			Seite	Region
p (korr.)	Größe	p (FWE-korr.)	T-Wert	X	Y	Z		
Volumenzunahme der grauen Substanz (früh>spät)								
0.000	159517	0.000	7.32	-29	58	2	Links	Gyrus frontalis superior
		0.000	7.13	-28	48	29	Links	Gyrus frontalis medius
		0.000	7.02	-5	60	10	Links	Gyrus frontalis superior pars medialis
0.003	396	0.004	5.46	8	-84	-18	Rechts	Crus1 (cerebelli)
0.001	550	0.005	5.39	-28	-42	56	Links	Gyrus postcentralis
0.002	443	0.006	5.38	-55	-63	8	Links	Gyrus temporalis medius
0.000	1224	0.007	5.33	47	-5	13	Rechts	Operculum precentrale
		0.010	5.21	58	-14	11	Rechts	Gyrus temporalis superior
		0.035	4.88	49	-14	10	Rechts	Gyri temporales transversi
0.001	651	0.009	5.25	-2	16	-1	Links	Nucleus caudatus
		0.016	5.09	-9	24	-4	Links	Nucleus caudatus
0.007	210	0.009	5.24	9	-56	39	Rechts	Precuneus
0.000	959	0.021	5.02	5	-67	53	Rechts	Precuneus
		0.021	5.02	5	-70	41	Rechts	Precuneus
0.012	133	0.023	5.00	48	-74	-9	Rechts	Gyrus occipitalis inferior

Anmerkungen: Die Ergebnisse sind FWE-korrigiert und auf dem $p^{\text{FWE}} < 0.05$ -Niveau signifikant (mindestens 100 Voxel mussten ein gemeinsames Cluster bilden). Die anatomischen Koordinaten wurden mit dem Programm MRICroN (Chris Rorden; www.mricro.com) bestimmt.

Für diesen Kontrast resultierten außergewöhnlich große Cluster mit drei lokalen Maxima im superioren und mittleren frontalen Gyrus sowie im medialen Teil des superioren frontalen Gyrus. Weiterhin fanden sich Volumenzunahmen der grauen Substanz im Crus I (cerebelli), im Gyrus postcentralis, im Gyrus temporalis medius und superior, Operculum precentrale, Gyri temporales transversi, Nucleus caudatus, Precuneus und Gyrus occipitalis inferior. Die in Tabelle 7 gelisteten Regionen sind Teil der von SPM ausgegebenen Ergebnisdatei.

Darin werden jedoch nur die drei lokalen Maxima (mit acht Millimeter Entfernung) angezeigt. Da aber sehr große Signifikanz-Cluster aus der Analyse resultierten, wurde mit Hilfe des Programms „Automated Anatomical Labelling“

(Tzourio-Mazoyer et al., 2002) die anatomischen Regionen erneut automatisch extrahiert. Dieses Programm hat den Vorteil, dass sämtliche Regionen und nicht nur die lokalen Maxima aufgeführt werden. Es wurde die von Schmahmann und Kollegen vorgeschlagene Nomenklatur der Regionen des Cerebellums verwendet (Schmahmann et al., 1999). Die dazugehörige Tabelle A-4 findet sich im Anhang und daraus geht hervor, dass eine Volumenzunahme grauer Substanz z.B. auch im Cingulum, dem inferioren und mittleren frontalen Gyrus beobachtet werden konnte und dass das Cluster bis zum superioren Temporal- und Parietalkortex reicht.

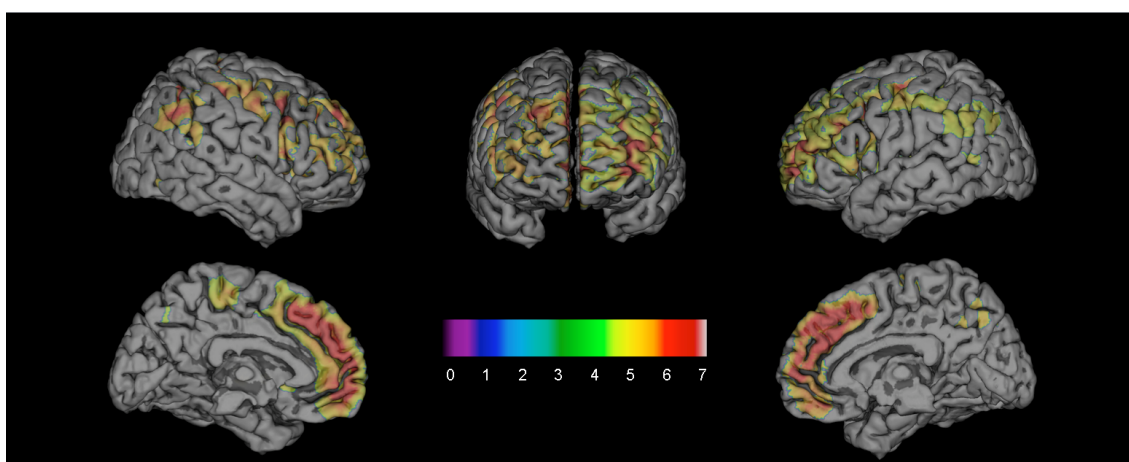


Abbildung 16: Areale mit Volumenzunahme der grauen Substanz in der Gruppe mit einem frühen versus einem späteren Erkrankungsalter.

Die Ergebnisse sind FWE-korrigiert und auf dem $p < 0.05$ -Niveau signifikant (mindestens 100 Voxel mussten ein gemeinsames Cluster bilden). Die Farbskala bildet z-Werte ab.

Für den entgegengesetzten Kontrast 2 (Regionen mit mehr grauer Substanz in der Gruppe mit dem späteren Erkrankungsbeginn) wurden sowohl auf dem festgesetzten Signifikanzlevel, wie auch unkorrigiert, keine signifikanten Voxel erzielt. Somit kann festgehalten werden, dass eine Volumenzunahme der grauen Substanz nur in der Gruppe mit dem frühen Erkrankungsalter zu beobachten war. Auch wenn die Volumenzunahme mehrere Hirnregionen umfasst, so ist doch ein frontaler Fokus feststellbar, wohingegen bezüglich der primär betroffenen Temporallappenstrukturen nur geringe Auffälligkeiten erkennbar waren. Allerdings verschwanden diese Befunde für den Temporallappen gänzlich, wenn ein konservativerer p-Wert ($p < 0.001$) angewendet wurde, während die frontalen Unterschiede bestehen blieben.

Es lässt sich abschließend feststellen, dass sich die Früh- versus Späterkranken hinsichtlich der Hirnmorphologie, wie in Hypothese 4 postuliert, unterscheiden. Hypothese 5, die besagt, dass die extra-temporalen Veränderungen vornehmlich Strukturen betreffen, die mit dem Hippocampus in struktureller oder funktioneller Beziehung stehen, wurde ebenfalls bestätigt. Auch Hypothese 6 kann angenommen werden. Es zeigte sich kein Einfluss des Erkrankungsalters auf die Morphologie auf die mit der Volumetrie untersuchten temporo-mesialen Strukturen, während sich dieser Einfluss in den VBM-Analysen in den extra-temporalen Hirnregionen deutlich abbildete.

7.4.2.3 Post-hoc Analysen: Korrelation IQ-Maße mit Hirnstruktur

Die bislang vorgestellten Ergebnisse zeigen hinsichtlich der Verhaltensdaten einen signifikant niedrigeren IQ in der Gruppe mit einem Erkrankungsalter ≤ 14 Jahre, außerdem wurde bei dieser Gruppe auf der morphologischen Ebene ein Mehr an grauer Substanz über verschiedene Hirnstrukturen- mit einem frontalen Fokus- beobachtet. Nun stellt sich die Frage, ob diese Befunde miteinander in Verbindung stehen, d.h. gibt es eine Beziehung zwischen dem vermehrten grauen Volumen vorrangig in frontalen Regionen und dem schlechteren neuropsychologischen Profil in der Gruppe mit dem früheren Erkrankungsalter?

Wie im Theorieteil dargelegt kamen Studien, die sich mit der Beziehung zwischen IQ und Morphologie auseinandergesetzt haben, zu unterschiedlichen Befunden, welche Hirnstrukturen genau mit Intelligenz assoziiert sind. Konvergiert man diese Ergebnisse, so findet man jedoch immer wieder eine Betonung der Relevanz frontaler Strukturen für Intelligenzfunktionen. Um der Frage nach einer Verbindung der nebeneinander stehenden Befunde nachzugehen, wurden daher korrelative VBM-Analysen sowohl mit dem HAWIE-IQ, als auch dem Mehrfachwahl-Wortschatztest (MWT-B) als Maß für kristalline Intelligenz berechnet. Während der HAWIE-IQ von allen 110 Patienten vorlag, gingen beim MWT-B nur die Daten von 102 Patienten in die Analyse ein. Es wurden zwei Kontraste berechnet:

- 1) **Kontrast 1:** positive Korrelation zwischen dem Volumen grauer Substanz und dem jeweiligen IQ-Test

2) **Kontrast 2:** negative Korrelation zwischen dem Volumen grauer Substanz und dem jeweiligen IQ-Test

Hinsichtlich des MWT-B IQ ergab die positive Korrelation keinen signifikanten Voxel. Dahingegen zeigte sich eine negative Korrelation (Kontrast 2) zwischen MWT-B IQ und verschiedenen Hirnarealen (siehe Abbildung 17 und Tabelle A-5 im Anhang).

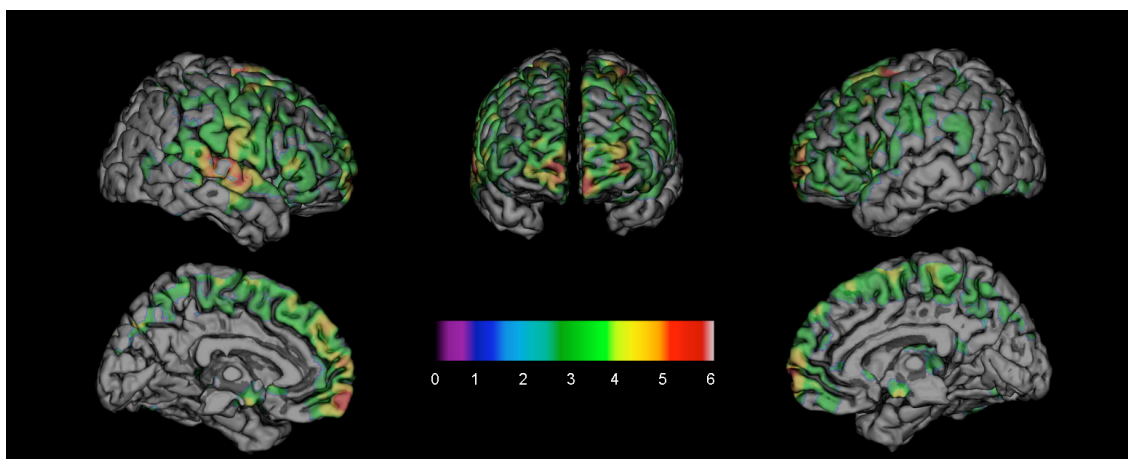


Abbildung 17: Negative Korrelation zwischen MWT-IQ und grauer Substanz

Ein Mehr an grauer Substanz in den farblich hervorgehobenen Regionen geht mit niedrigeren Intelligenzleistungen einher. Zum Teil werden hier ähnliche Regionen signifikant, die in der Gruppe mit dem frühen Erkrankungsalter eine Vermehrung grauer Substanz zeigten. Die Ergebnisse sind unkorrigiert und auf dem $p < 0.005$ -Niveau dargestellt (mindestens 100 Voxel mussten ein gemeinsames Cluster bilden). Die Farbskala bildet z-Werte ab.

Dies bedeutet, dass Patienten mit einem höheren IQ in diesen Regionen weniger graue Substanz aufweisen. Interessanterweise zeigten sich im Rahmen dieser negativen Korrelation signifikante Voxel zum Teil in ähnlichen Hirnarealen, wie zuvor im Gruppenvergleich. Einschränkend muss erwähnt werden, dass die Ergebnisse auf dem unkorrigierten Niveau erhoben wurden, bei konservativer statistischer Korrektur nicht mehr zu beobachten waren und daher mit Vorsicht interpretiert werden sollten. Weiterhin zeigten sich in den Analysen bezüglich des HAWIE-IQ weder positive noch negative Korrelationen.

8. Diskussion

Ziel dieses Forschungsvorhabens war es, klärend zu der Diskussion beizutragen, ob die kognitiven Leistungen von Patienten mit chronischer TLE Ausdruck einer Entwicklungsbehinderung oder eines Abbauprozesses sind. Die Frage stellt sich vor dem Hintergrund, dass regional begrenzte Temporallappenepilepsien, abgesehen von den für sie charakteristischen Gedächtnisproblemen, häufig mit einem niedrigen Intelligenzniveau einhergehen. Dazu wurden primär (Gedächtnis) und sekundär (IQ) betroffene Leistungen in Abhängigkeit vom Alter zum Erkrankungszeitpunkt untersucht. Darüber hinaus wurde der Frage nachgegangen, ob sich neben der Leistung über hirmorphometrische Maße auch von Seiten der Hirnmorphologie Hinweise auf eine Entwicklungsbehinderung bzw. einen Abbau finden lassen.

8.1 Kognitive Leistungsfähigkeit

Die Ergebnisse bestätigen zunächst einmal, dass Patienten mit mesio-temporaler Epilepsie stärker in ihrer Gedächtnisleistung beeinträchtigt sind als Patienten mit einer Temporallappenepilepsie ohne mesiale Pathologie (Helmstaedter, 2002; Helmstaedter & Elger, 2009; Helmstaedter, Sonntag-Dillender, Hoppe, & Elger, 2004). Zudem bestätigt sich, dass Patienten mit linkstemporaler Epilepsie schlechtere Leistungen im Verbalgedächtnis (Aikia et al., 2001; Helmstaedter & Elger, 2009) sowie der Intelligenz aufweisen als Patienten mit rechts-temporalen Epilepsie. Hinsichtlich des IQ könnte dies die Tatsache widerspiegeln, dass linksseitige Pathologien mit einem größeren Schädigungsausmaß einherzugehen scheinen (Bonilha et al., 2004; Riederer et al., 2008). Die Ergebnisse der morphometrischen Analysen stützen diese Annahme ebenfalls (siehe Abbildung 14).

Für die Fragestellung der Arbeit ist wesentlich, dass sich bei Patienten mit einem frühen Erkrankungsalter im Vergleich zu Patienten mit einem späten Erkrankungsalter ein niedrigerer IQ und eine geringere Bildung findet, während sich die unterschiedlichen Gedächtnisleistungen als weitgehend unbeeinträchtigt erwiesen. Dieser Zusammenhang galt unabhängig von der der Epilepsie zugrundeliegenden Pathologie und der Lateralisation der Epilepsie im linken oder rechten Temporallappen. Das Ergebnis eines geringeren

Ausbildungsniveaus (Dodrill, 1992; B.P. Hermann et al., 2002) sowie einer niedrigeren Intelligenzleistung (Cormack et al., 2007; Dikmen et al., 1977; Helmstaedter, 2005; B. P. Hermann et al., 1997) in der Gruppe der Früherkrankten, stellt eine Replikation früherer Befunde dar.

Die Tatsache, dass IQ und Bildung bei einem frühen Beginn der Epilepsie in die gleiche Richtung weisen und nicht dissoziieren, ist ein starkes Argument dafür, dass es sich bei der Intelligenzminderung um eine Entwicklungsbehinderung handelt. Es wäre schließlich nicht plausibel, eine niedrigere Bildung als Resultat eines Leistungsverlustes aufgrund einer Akkumulation von Schäden bei einer lang andauernden Epilepsie anzunehmen.

Betrachtet man die Gedächtnisleistungen im Einzelnen fällt auf, dass das Alter bei Beginn der Epilepsie am wenigsten einen Einfluss auf das langfristige Behalten von Gelerntem über die Zeit zeigte, d.h. auf eine Leistung des Langzeitgedächtnisses, die mit den mesialen Anteilen des Temporallappens (vornehmlich dem Hippocampus) assoziiert wird. Mehr mit neokortikalen Strukturen assoziierte Gedächtnisparameter des Kurz- und Arbeitsgedächtnisses lassen hingegen einen Einfluss erkennen. Dies verwundert insofern nicht, als diese Leistungen des Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisses auch mehr mit Intelligenzmaßen korrelieren als Parameter des Langzeitgedächtnisses.

Nehmen wir also an, dass eine früh beginnende Epilepsie einen entwicklungsbehindernden Effekt hat versteht man, dass Gedächtnisleistungen als funktionales Korrelat temporaler Strukturen, unabhängig vom Beginn der Epilepsie regelhaft betroffen sind, während nicht-temporale Leistungen in ihrer Ausgestaltung behindert werden. Das deckt sich ausgezeichnet mit den Befunden von Cormack und Kollegen, die zeigen konnten, dass ein Erkrankungsbeginn im Kindesalter der bester Prädiktor für die Intelligenz darstellt sowie den zahlreichen Befunden, die einen negativen Einfluss des Erkrankungsalters auf die kognitiven Funktionen zeigen konnten (Cormack et al., 2007; Dikmen et al., 1975, 1977; Helmstaedter, 2005; B. P. Hermann et al., 1997). Weiterhin erklärt es, warum sich defizitäre Intelligenzleistungen nur bei manchen Patienten mit TLE zeigen.

Wie bereits geschildert zeigte sich, dass Patienten mit mesialer Pathologie schlechter abschnitten also solche ohne. Schaut man sich den Einfluss des Erkrankungsalters getrennt für die Gruppen mit einer AHS, einer AHS plus oder

keiner AHS genauer an zeigt sich, dass bei Patienten mit AHS plus im Gegensatz zu den anderen Patientengruppen kein Einfluss des Erkrankungsalters auf den IQ zu beobachten ist. Man kann argumentieren, dass die eher fokalen Epilepsien, wenn sie früh beginnen, die IQ-Entwicklung sekundär beeinträchtigen. Bei den Patienten mit einer AHS plus könnte es hingegen sein, dass der IQ aufgrund der diffuseren Schädigung schon von Anfang an beeinträchtigt ist. In einer aus dieser Arbeit hervorgegangenen Publikation, welche eine größere Stichprobe umfasste (n=188), war dieser Effekt deutlicher sichtbar (Kaaden & Helmstaedter, 2009). In dieser kleineren Stichprobe fällt die große Streubreite bei einem späteren Erkrankungsalter bei TLE-Patienten mit AHS plus auf. Einschränkend ist hier noch zu erwähnen, dass die Einteilung der Pathologien aufgrund der MRT-Diagnose und nicht auf Basis der neuropathologischen und damit reliableren Diagnose erfolgte, da diese Daten leider nicht vorlagen. Die beobachtete Häufung einer AHS oder AHS plus in der Gruppe mit dem frühen Erkrankungsalter wird allerdings durch neuropathologische Untersuchungen gestützt, in denen eine Assoziation zwischen einem frühen Erkrankungsalter und der Etablierung einer AHS gefunden wurde und die AHS als eine Entwicklungsstörung diskutiert wird (Blumcke et al., 2007; Blumcke et al., 2002). Zudem spricht die Tatsache, dass die AHS und AHS plus Patienten eher in der Gruppe mit dem frühen Erkrankungsalter vertreten sind und dazu die schlechtesten Leistungen hinsichtlich des IQ und Gedächtnis aufweisen für die Annahme, dass die schwereren Epilepsien mit einem früheren Erkrankungsbeginn assoziiert sind (Kaaden & Helmstaedter, 2009).

Die Ergebnisse hinsichtlich der kognitiven Leistungsfähigkeit bestätigen somit die Hypothesen 1-3, wonach für die Patienten mit einem frühen Erkrankungsalter ein geringeres Bildungsniveau (Hypothese 1) und eine niedrigere Intelligenzleistung (Hypothese 2) postuliert wurde, sowie dass die von Intelligenz-abhängigen Gedächtnisleistungen anfälliger gegenüber den Effekten eines frühen Erkrankungsalters sind (Hypothese 3).

8.2 Der Effekt des Erkrankungsalters in den morphometrischen Analysen

8.2.1 Volumetrie

Im Vergleich zu Gesunden fanden sich generelle Volumenminderungen in den mesialen Strukturen, sowohl auf der pathologischen, als auch hinsichtlich der gesunden Seite (mit Ausnahme der rechten Amygdala bei Patienten mit linksseitiger TLE). Bilaterale Reduktionen wurden in Studien bei manchen Patienten berichtet (Arruda et al., 1996; Bernasconi et al., 2003; Quigg, Bertram, & Jackson, 1997; Urbach et al., 2005) oder zumindest als nicht-signifikante Tendenz beobachtet (Duzel et al., 2006), aber dieses Ergebnis wird nicht durchgängig beschrieben (S. S. Keller, Wieshmann et al., 2002). Reduktionen kontralateral zur Schädigungsseite wurden auch bezüglich anderer limbischer Strukturen, wie z.B. dem entorhinalen Kortex, bei Patienten mit unilateraler TLE beobachtet (Bernasconi et al., 1999). Eine Involvierung der ipsilateralen Amygdala ist ebenfalls typisch (Lambert et al., 2003). Dafür wird in der anglo-amerikanischen Literatur der Begriff „mesio-temporale Sklerose“ („mesial temporal sclerosis“) verwendet. In histopathologischen Studien hat sich eine Affektierung der Amygdala in 10-60% der Fälle nachweisen lassen (Goncalves Pereira et al., 2006).

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Lateralisation der Epilepsie mit der Volumetrie gut abgebildet wird (Duzel et al., 2006; Pardoe, Pell, Abbott, & Jackson, 2009).

Das wesentlichste Ergebnis ist jedoch, dass kein Unterschied der temporo-mesialen Strukturen in Abhängigkeit vom Alter bei Beginn der Erkrankung beobachtet wurde und bestätigt damit Hypothese 6. Zu dem Ergebnis, dass weder die Epilepsiedauer noch der Erkrankungszeitpunkt eine Assoziation zu den Volumina der Amygdala oder des Hippocampus zeigen, kommt auch die Untersuchung von Keller und Kollegen (S. S. Keller, Wieshmann et al., 2002). Dies steht im Gegensatz zu einer aktuellen Studie, in welcher ein frühes Erkrankungsalter mit einem kleineren Hippocampus auf der Schädigungsseite assoziiert war (Mechanic-Hamilton et al., 2009). Leider finden sich in dieser Arbeit keine demographischen Angaben für die Gruppen mit dem unterschiedlichen Erkrankungsalter, so dass ein Vergleich mit der hier untersuchten Patientengruppe nicht möglich ist. In den vorliegenden

Ergebnissen konnte jedoch keine Assoziation zwischen einem früheren Erkrankungsbeginn und kleineren ipsilateralen Hippocampi beobachtet werden. Dies spricht gegen die Annahme, dass die Epilepsiedauer einen dramatischen Einfluss im Sinne einer Progredienz auf die Morphologie der mesio-temporalen Strukturen hat.

Die Ergebnisse der vorliegenden volumetrischen Analyse reihen sich damit in die kontroverse Datenlage ein. In einigen Studien wurde eine Assoziation mit dem Erkrankungsalter gefunden (Kalviainen & Salmenpera, 2002; Trenerry et al., 1993), in anderen mit der Epilepsiedauer (Jokeit et al., 1999; Seeck et al., 1999), wieder andere konnten diesen Zusammenhang nicht finden (Cendes, Andermann, Gloor et al., 1993; Spanaki et al., 2000). Die heterogene Befundlage ist wohl auch durch Unterschiede in den verwendeten Methoden bedingt (heterogene TLE-Stichproben, unterschiedliche Stichprobengrößen, die verwendeten Volumetrie-Protokolle, Schichtdicke der Datensätze, etc.). Im Gegensatz zu automatisierten Methoden sind gerade die Ergebnisse der manuellen Volumetrie u.a. abhängig von der Qualität der gewählten Methoden. Das manuell-volumetrische Vorgehen in dieser Studie erfüllt in dieser Hinsicht die von Geuze und Kollegen (2005) vorgeschlagenen Qualitätsstandards: So wurden zum einen dünn-schichtige Datensätze verwendet (1mm Schichtdicke). Das Programm „AnalyzeTM“ erlaubt weiterhin die dreidimensionale Darstellung aller drei orthogonalen Schnittebenen und somit eine optimale visuelle Überprüfung der eingezeichneten Volumina. Amygdala und Hippocampus wurden separat vermessen und die Bilder entlang der Hippocampus-Längsachse ausgerichtet (Geuze, Vermetten, & Bremner, 2005). Zudem ist die volumetrisch analysierte Stichprobe deutlich größer als die üblicherweise in der Literatur berichteten Zahlen. Dies ist vor allem auf den hohen zeitlichen Aufwand, welcher mit der manuellen Volumetrie verbunden ist, zurückzuführen. Die manuelle Volumetrie gilt bis zur Etablierung reliabler und valider automatisierter Methoden als „Goldstandard“ für die Morphometrie der temporo-mesialen Strukturen bei TLE (Geuze et al., 2005; Pardoe et al., 2009). Die vorliegenden Ergebnisse stützen in dieser Hinsicht die positive Sichtweise der manuellen Volumetrie bei Patienten mit TLE.

8.2.2 Voxel-basierte Morphometrie

Der zunächst als Plausibilitätsprüfung erfolgte Vergleich der Hirnmorphologie der Patienten mit den Gesunden erbringt in Konkordanz mit anderen Befunden für Patienten mit linkstemporalen Läsionen ein größeres Ausmaß der Pathologie als für Patienten mit rechtstemporalen Läsionen (Bonilha et al., 2004; Riederer et al., 2008). Weiterhin zeigen die gefundenen morphologischen Auffälligkeiten eine Mitbeteiligung extra-temporalen Regionen an. Die Ergebnisse stützen somit die Sichtweise eines affektierten Netzwerks bei Patienten mit TLE (Bernasconi et al., 2004; Bonilha & Halford, 2009; Lin et al., 2007; S. G. Mueller et al., 2004; Riederer et al., 2008)

Das Hauptergebnis der voxel-basierten Analysen bezieht sich jedoch auf die Hypothese, dass es ein morphologisches Korrelat für die beobachteten kognitiven Defizite geben sollte. Der Vergleich der beiden Patientengruppen zeigt einen deutlichen Effekt des Erkrankungsalters. Er wird in der Gruppe mit dem frühen Erkrankungsalter als eine *Volumenzunahme* der grauen Substanz über große Bereiche des Gehirnes, mit einem Schwerpunkt in den frontalen Regionen deutlich und bestätigt damit Hypothese 4. Es gibt hingegen keine Bereiche mit einer Volumenzunahme in der Gruppe mit dem späteren Erkrankungsalter.

Auf den ersten Blick mutet das Ergebnis einer Volumenzunahme bei einem Krankheitsbild, welches sich vor allem durch Reduktionen der grauen Substanz gegenüber Gesunden auszeichnet, überraschend an. Die Mehrzahl der VBM-Studien findet, wie in einem Übersichtsartikel beschrieben, Verminderungen der grauen Substanz im Vergleich zu Gesunden (S.S. Keller & Roberts, 2008). In diesem Artikel wird diskutiert, dass die Beobachtungen einer Zunahme jedoch zumeist im Temporallappen gemacht werden und daher wahrscheinlich Abbild der Atrophie und des verminderten Grau-/Weiß-Kontrastes darstellen. Weiterhin beziehen sich diese Befunde auf die Dichte der grauen Substanz und nicht das Volumen (S.S. Keller & Roberts, 2008). Keines der angegebenen Argumente kann jedoch die vorliegenden Ergebnisse erklären: Zum einen sind die in der vorliegenden Studie beobachteten Volumenzunahmen hauptsächlich in Regionen außerhalb des Temporallappens lokalisiert, zum anderen beziehen

sich die Ergebnisse auf tatsächliche Volumenzunahmen (und nicht das abstraktere Konstrukt der „Dichte“). Außerdem ist in diesem Zusammenhang wichtig und darauf wird in dem Übersichtsartikel explizit hingewiesen, dass es bei TLE immer sinnvoll ist, die Daten sowohl auf eine Zu- als auch Abnahme des Volumens grauer Substanz zu untersuchen. Viel zu oft wurde in der Vergangenheit TLE als eine Erkrankung der grauen Substanz vorrangig mit einer Reduktion, vor allem der mesio-temporalen Strukturen, assoziiert (S.S. Keller & Roberts, 2008). Auch dies mag ein Grund dafür sein, dass vorrangig Berichte über Reduktionen existieren. Hervorzuheben ist jedoch, dass die in der Literatur beschriebenen Reduktionen sich immer auf den Vergleich zwischen Gesunden und TLE-Patienten beziehen. Die vorliegende VBM-Studie ist die erste, in welcher der direkte Vergleich der Gruppen mit unterschiedlichem Erkrankungsalter adressiert wurde. So ist es durchaus denkbar, dass sich die Gruppen mit dem frühen und späten Erkrankungsalter durch eine regionale Volumenzunahme unterscheiden, während für die Gesamtgruppe- wie auch bei den vorliegenden Ergebnissen der Fall- eine Reduktion der grauen Substanz im Vergleich zu den Gesunden feststellbar ist.

Weiterhin folgt aus den Ergebnissen der VBM-Analysen, dass Hypothese 5 angenommen werden kann, da in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Cormack und Kollegen an Kindern mit TLE besonders Strukturen betroffen sind, die in funktioneller oder struktureller Beziehung zum limbischen System stehen (Cormack et al., 2005). Die Tatsache, dass diese Defizite schon bei Kindern vorhanden sind, die sich im Gegensatz zu Erwachsenen durch eine kurze Epilepsiedauer auszeichnen, ist einmal mehr ein Argument gegen eine längere Krankheitsdauer als adverse Variable im Gesamtgeschehen (Cormack et al., 2005). Viel mehr sprechen die Befunde dafür, dass diese Veränderungen schon relativ früh im Krankheitsverlauf existent sind. Zum einen könnte dies bedeuten, dass diese Veränderungen schon zu Beginn der Epilepsie vorhanden und vielleicht sogar ursächlich für ihre Genese sind. Andererseits könnte es aber auch sein, dass in diesen Befunden der adverse Einfluss der TLE auf das reifende Gehirn (im Sinne einer Entwicklungsbehinderung) zum Ausdruck kommt.

Im Rahmen dieser Arbeit hat die Anwendung der zwei unterschiedlichen morphometrischen Methoden zum Erkenntnisgewinn beigetragen. Während in den voxel-basierten Analysen die extra-temporalen Regionen im Fokus standen, weil die Anwendung von VBM in atrophierten Hirnstrukturen problembehaftet ist, bot die volumetrische Analyse die Möglichkeit, auch die temporo-mesialen Strukturen zu analysieren.

In Hypothese 6 wurde postuliert, dass sich der Einfluss des Erkrankungsalters eher in den mittels VBM untersuchten extra-temporalen Regionen abbilden sollte als in den volumetrisch analysierten temporo-mesialen Strukturen. Die zugrundeliegende Rationale für diese Annahme war, dass in einer früheren Studie kein Einfluss des Erkrankungsalters bezüglich der mit den temporo-mesialen Strukturen assoziierten Verbalgedächtnisleistungen beobachtet wurde. Dahingegen zeigte sich ein Einfluss eines frühen Erkrankungsalters auf die Intelligenzleistungen, die mit neokortikalen Strukturen in Verbindung gebracht werden (Helmstaedter, 2005). Die Tatsache, dass die temporo-mesialen Volumina nicht mit dem Alter zum Erkrankungszeitpunkt assoziiert sind, spricht gegen einen adversen, progressiven Einfluss einer längeren Dauer auf die mesialen Strukturen und bestätigt damit Hypothese 6. Es zeigte sich also weder ein Einfluss des Erkrankungsbeginns auf die Struktur, noch auf die Funktion (Verbalgedächtnis) der temporo-mesialen Regionen.

Im Gegensatz zu morphometrischen Befunden bei Gesunden (Shaw, 2007; Shaw et al., 2006; Wilke et al., 2003) konnte allerdings in der vorliegenden Studie kein direkter Zusammenhang zwischen dem HAWIE-IQ und dem regionalen Volumen grauer Substanz beobachtet werden. In Bezug auf die kristalline Intelligenz, operationalisiert über einen Wortschatztest, zeigten sich hingegen Hinweise auf eine negative Korrelation mit dem frontalen Volumen grauer Substanz. Es bleibt unklar, warum dieser letzte Beweis für den HAWIE-IQ nicht gelingt. Andererseits muss eine bei Gesunden gefundene Korrelation nicht zwingend auch im pathologischen Gehirn existieren. In Studien an gesunden Probanden konnte gezeigt werden, dass es sich bei der Korrelation zwischen IQ und Morphologie um einen dynamischen, nicht-linearen Prozess handelt. Die positiven Korrelationen zwischen Hirnstruktur und Intelligenz sind auch bei Gesunden moderat ($r=.33$) und werden generell mit zunehmendem Alter stärker. Weiterhin hat wahrscheinlich die Heterogenität hinsichtlich der

Intelligenzleistungen in den Gruppen dazu beigetragen, dass sich diese Beziehung nicht statistisch signifikant und linear abbildet. Dennoch ist auffällig, dass die Veränderungen der grauen Substanz vorrangig in frontalen Strukturen beobachtet wurden, die immer wieder mit Intelligenz in Verbindung gebracht werden (Jung & Haier, 2007).

Zusammenfassend konnten alle Hypothesen angenommen werden. Es findet sich ein niedrigeres Ausbildungsniveau (Hypothese 1) und eine signifikant schlechtere Intelligenzleistung (Hypothese 2) in der Gruppe mit dem frühen Erkrankungsalter. Hinsichtlich der Gedächtnisparameter zeigen sich die Intelligenz-abhängigen Gedächtnisparameter eher vom Erkrankungsalter affektiert als die von Intelligenz unabhängigeren Parameter wie der verbale Verlust (Hypothese 3). Wie in Hypothese 4 postuliert, bildet sich in den voxel-basierten Analysen der negative Einfluss eines frühen Erkrankungsalters in der Hirnmorphologie ab. Es lässt sich jedoch auf Basis dieser Daten nicht endgültig bestimmen, ob dies das Resultat einer Entwicklungsbehinderung ist oder das frühe Erkrankungsalter und die niedrigere Intelligenz Folge einer gestörten Hirnentwicklung sind. Auch die Annahme aus Hypothese 5, dass besonders Strukturen affektiert sind, die mit dem Hippocampus in struktureller und funktioneller Verbindung stehen, hat sich bestätigt. Hypothese 6 in welcher formuliert wurde, dass sich der Einfluss des Erkrankungsalters eher in den extra-temporalen Strukturen als in den temporo-mesialen Regionen zeigt, wird ebenfalls angenommen.

8.3 Übergreifende Interpretation aller Ergebnisse und Schlussfolgerung

Aus theoretischer Sicht lassen sich die vorliegenden Ergebnisse vor dem Hintergrund des entwicklungsneuropsychologischen Ansatzes dieser Arbeit durch zwei Hypothesen erklären, die im Folgenden genauer ausgeführt werden:

1. Die „zurückgebliebene“ graue Substanz, die signifikant verminderte Intelligenz sowie der niedrigere Ausbildungsstatus, sind Ausdruck einer Störung der Hirnentwicklung. Das bedeutet, dass die TLE mit erfahrungsabhängigen „Pruning“-Prozessen

interferiert und sozusagen „dysfunktionales“ Gewebe zurückbleibt. Dies könnte somit auch als Ausdruck einer „sekundären kortikalen Dysplasie“ in dieser Gruppe diskutiert werden.

2. Es könnte allerdings auch sein, dass die schlechtere Intelligenzleistung und das frühere Erkrankungsalter aus einer subliminalen kortikalen Pathologie, z.B. einer Dysplasie resultieren, welche über den affektierten Hippocampus hinausgeht und auch extratemporale Regionen mit einschließt (Cepeda et al., 2006; Mathern et al., 2007).

Dank längsschnittlicher Bildgebungsstudien hat man in den letzten Jahren neue Erkenntnisse darüber gewinnen können, wie die „normale“ Hirnentwicklung bei Gesunden verläuft (Sowell, Thompson, Tessner, & Toga, 2001; Thompson et al., 2000; Toga et al., 2006). Dieser Prozess ist hochkomplex, er ist nicht-linear und dynamisch. So können Volumen- bzw. Dichtezunahmen zur gleichen Zeit in unterschiedlichen Hirnregionen stattfinden. Die Phasen der Synapsenvermehrung und -reduktion können also je nach Kortexareal zu gänzlich unterschiedlichen Zeitpunkten stattfinden. Die frühe Hirnentwicklung ist zwar genetisch programmiert, kann aber durch prä- oder perinatale Faktoren mitbestimmt werden. Postnatal ist die erfahrungsgesteuerte neuronale Plastizität ein entscheidender Faktor für die Hirnentwicklung. Während der frühen Hirnentwicklung erfolgt eine initiale Zunahme der grauen Substanz in Regionen, die Entwicklungsschübe durchlaufen. Dahingegen ist die spätere Hirnentwicklung vor allen Dingen geprägt durch die erfahrungsabhängige Ausformung neuronaler Schaltkreise und Netzwerke. Durch Pruning werden redundante Synapsen zugunsten von häufiger aktivierten Synapsen, welche im Netzwerk verbleiben, eliminiert (Herschkowitz, 1988). In post-mortem Studien machte Huttenlocher schon 1979 in Bezug auf den medialen frontalen Kortex die Entdeckung, dass die synaptische Dichte und in geringerer Ausprägung auch die neuronale Dichte zwischen dem 2. und dem 16. Lebensjahr abnimmt (Huttenlocher, 1979). Bildgebungsstudien an gesunden Kindern haben außerdem gezeigt, dass es besonders die sich erst spät entwickelnden frontalen Regionen sind, die während der Reifung kortikaler Ausdünnung unterzogen werden (Sowell et al., 2004). Das könnte für die vorliegenden Daten bedeuten, dass dieser Reifungsprozess in der Gruppe mit dem frühen

Erkrankungsalter nicht oder nur reduziert stattgefunden hat. Diese Reifungsprozesse wiederum korrelieren mit der Intelligenzentwicklung: So ist bei gesunden Kindern eine Zunahme des Verbal-IQ mit einer größeren kortikalen Ausdünnung links dorso-frontaler und parietaler Regionen assoziiert (Sowell et al., 2004). In einer lesenswerten in „Nature“ publizierten Studie von Shaw und Kollegen konnte demonstriert werden, dass die positiven Korrelationen zwischen IQ und Hirnstruktur erst in der späten Kindheit evident wird. Die Analyse der kortikalen Dicke zeigte außerdem, dass die Gruppe der Kinder mit der höchsten Intelligenz einen dünneren superioren präfrontalen Kortex im Alter von sieben Jahren aufweist. Dann folgt eine Zunahme der kortikalen Dicke bis ungefähr zum 13. Lebensjahr, gefolgt von einer wiederum stärkeren Abnahme der Kortexdicke im Vergleich zu den anderen Gruppen (Shaw et al., 2006).

Unter Annahme **der ersten Hypothese könnte die Zunahme an grauer Substanz** somit durch inadäquates Pruning bedingt sein. Dies würde bedeuten, dass in der Gruppe mit dem frühen Erkrankungsalter graue Substanz „zurückgeblieben“ ist, die normalerweise während der Adoleszenz Pruningprozessen zum Opfer gefallen wäre. Folglich wäre die Volumenzunahme als dysfunktionales Gewebe zu sehen. So führte beispielsweise im Tiermodell Deprivation dazu, dass im Gehirn von Ratten oder Haushuhnküken eine erhöhte Synapsendichte im präfrontalen Kortex gefunden wurde (Braun & Bogerts, 2001). Ein weiterer wichtiger Punkt bezüglich der Ergebnisse ist, dass sie die These einer „sekundären kortikalen Dysplasie“ stützen (Hack and Taylor, 2000). Als sekundäre kortikale Dysplasie wird der Befund einer Entwicklungsbehinderung distanter Strukturen bedingt durch die reziproke Verbindung zu einer fokalen Läsion bezeichnet. So könnte beispielsweise der Verlust synaptischen Inputs aus dem pathologischen Hippocampus (Cormack et al., 2005) zu einer Entwicklungsbehinderung frontaler Strukturen führen, die sich noch in der Entwicklung befinden.

Konkret würden die vorangegangenen Erläuterungen für die beobachteten Ergebnisse bedeuten, dass die hier und in anderen Studien beobachtete schlechtere neuropsychologische Leistung in der Gruppe mit dem frühen Beginn (Cormack et al., 2007; Dikmen et al., 1977; B.P. Hermann et al., 2002)

aus einer Interferenz bereits existierender Läsionen oder der aktiven Epilepsie mit der Entwicklung für Kognition relevanter neuronaler Kreise resultiert (Hua & Smith, 2004; Swann, 2004). Somit könnte die frontale Volumenzunahme grauer Substanz das morphologische Korrelat der Entwicklungsbehinderung kognitiver Funktionen bei Patienten mit TLE repräsentieren.

Ein Grund dafür, warum vor allem frontale Regionen von der Volumenzunahme betroffen sind könnte darin zu finden sein, dass sich diese bis in die frühen zwanzigsten Lebensjahre hinein als letzte Strukturen des Gehirnes entwickeln (Sowell et al., 2001). Dahingegen ist die Reifung des Hippocampus relativ früh (1. Lebensjahr) abgeschlossen (Gleissner, 2007). Geht man nun von einem adversen Effekt der Epilepsie auf die Hirnentwicklung aus, sollte sich dieser Effekt stärker auf die noch in Entwicklung befindlichen Hirnstrukturen auswirken. Die Tatsache, dass der Hippocampus relativ früh ausgereift ist, könnte das Ergebnis der kognitiven Analysen erklären, in denen gezeigt wurde, dass die Gedächtnisfunktionen vom Alter zum Erkrankungszeitpunkt weniger affektiert zu sein scheinen. Die Verbindung zwischen frontalen und temporalen Strukturen könnte ein weiterer Grund dafür sein, dass sich in dieser Arbeit vor allem die frontalen Regionen als auffällig erwiesen haben. Der Hippocampus ist, wie im einleitenden Teil dieser Arbeit beschrieben, mit einer Vielzahl an Strukturen afferent und efferent verbunden. Er erhält über den entorhinalen Kortex Input aus den Assoziationsarealen des Okzipital- und Temporallappens sowie dem posterioren cingulären Kortex. Eine direkte Verbindung besteht zum Temporal- und Parietallappen. Die hippocampalen Efferenzen ziehen über den Thalamus zu frontalen Regionen, wie beispielsweise dem Gyrus cinguli oder dem orbito-frontalen Kortex (Cormack et al., 2005).

Die Relevanz dieser fronto-temporalen Verbindungen für Patienten mit TLE steht im Fokus eines Artikels von Suzanne Corkin mit dem Titel „Vorsicht vor Frontallappendefiziten in hippocampaler Verkleidung“ (Beware of frontal lobe deficits in hippocampal clothing). Dort wird beschrieben, dass der „Wisconsin card sorting test“ (WCST), welcher häufigen Einsatz zur Überprüfung frontaler, exekutiver Funktionen findet, manchmal auch bei Patienten auffällig ist, die Läsionen außerhalb des Frontallappens haben (Corkin, 2001). Als Ursache dafür wurde unter anderem eine hippocampale Schädigung diskutiert. Da allerdings Patienten mit einer beidseitigen mesio-temporalen Schädigung keine

Beeinträchtigung in diesem Test aufwies, ist eine Alternativhypothese, dass die bei TLE-Patienten beobachteten Defizite im WCST durch abnormale epileptische Aktivität, die vom Hippocampus zum Frontallappen propagiert, bedingt sind.

Die Involvierung der fronto-temporalen Verbindung bei TLE hat sich beispielsweise auch mit Hilfe von Tiefenelektroden nachweisen lassen. So zeigte sich, dass der bevorzugte Propagationsweg ictaler Aktivität von den affektierten, temporalen Strukturen zu den ipsilateralen frontalen Regionen zieht. Auch in PET-Studien wurde ein interiktaler Hypometabolismus häufig in fronto-insulären-operkulären Regionen beobachtet (Lin, Riley, Juranek, & Cramer, 2008). Aufgrund dieser Befunde und der Annahme, dass die fronto-temporalen Faserbahnen im Verlauf der TLE affektiert werden könnten, haben Lin und Kollegen die beiden wichtigsten fronto-temporalen Faserbahnen, den Fasciculus uncinatus (FU) und den Fasciculus arcuatus (FA), mit „Diffusion-Tensor-Imaging“ (DTI) untersucht. Aus den Analysen resultiert u.a. die sogenannte „fraktionale Anisotropie“ (FA), ein Maß für die Diffusionsrichtung. Kleine FA-Werte indizieren degenerierte Faserbahnen. So können bereits Veränderungen detektiert werden, die strukturell noch nicht sichtbar sind. Die FA und auch der apparente Diffusionskoeffizient (zeigen pathologische Gewebe an, apparent diffusion coefficient, ADC) erwiesen sich als auffällig ipsilateral zur Seite des Anfallsursprungs. Der spannendste Befund dieser Untersuchung ist jedoch, dass sich die fraktionale Anisotropie des Fasciculus uncinatus als positiv mit einem früheren Erkrankungsalter assoziiert zeigte. Die Autoren diskutieren dieses Ergebnis unter einer Entwicklungsperspektive und wollen in einer Folgestudie Kindern mit gerade erst diagnostizierter TLE mit Gesunden vergleichen, um den Einfluss des Erkrankungsalters auf die Integrität dieser Faserbahnen zu untersuchen. Die spezielle Verbindung zwischen (mesio-) temporalen und frontalen Regionen wird aber nicht nur in der Epilepsieforschung evident. So konnte auch für die Demenz vom Alzheimer-Typ die Wichtigkeit dieser Regionen und deren Verbindung für Gedächtnisprozesse gezeigt werden. Bei Alzheimer-Patienten sind es ebenfalls die temporalen Strukturen, die relativ früh im Erkrankungsverlauf beeinträchtigt sind. Es konnte gezeigt werden, dass eine reduzierte Konnektivität in diesen temporalen Regionen mit einer erhöhten Konnektivität in frontalen Hirnbereichen vergesellschaftet ist (Grady, Furey, Pietrini, Horwitz, & Rapoport, 2001).

Eine **zweite Erklärung für die beobachtete Volumenzunahme** grauer Substanz könnte sein, dass es sich dabei sozusagen um eine „*primäre*“ *kortikale Pathologie* (z.B. *Dysplasie*) handelt, die jedoch so subtil ist, dass sie bei visueller Inspektion der MRT-Bilder nicht detektiert werden kann. Dafür sind spezielle quantitative Analysemethoden notwendig.

In dieser Hinsicht hat sich VBM als eine sensitive Methode erwiesen, diesen Überschuss an grauer Substanz, der bei Patienten mit der Diagnose einer fokalen kortikalen Dysplasie beobachtet wird, sichtbar zu machen (Bonilha et al., 2006; Focke, Symms, Burdett, & Duncan, 2008). Außerdem hat man zeigen können, dass AHS häufig mit fokalen kortikalen Dysplasien (FCD) vergesellschaftet sind (Blumcke et al., 2007). Diese „duale Pathologie“ bleibt wahrscheinlich in vielen Fällen unerkannt. Sollte der Überschuss grauer Substanz tatsächlich eine primäre kortikale Dysplasie repräsentieren, so ließe sich schlussfolgern, dass die subtile Dysplasie neben der temporalen Pathologie den Beginn der Epilepsie und vielleicht auch die Entwicklung kognitiver Funktionen mit beeinflusst. Diese Annahme wäre konkordant mit der sogenannten „Dysmature Cerebral Developmental Hypothesis“ von Gary Mathern und Kollegen (Cepeda et al., 2006; Mathern et al., 2007). Die Gewebeuntersuchungen an Patienten mit FCD zeigen, dass mehr Neuronen erhalten geblieben sind, als dies bei einer normalen Entwicklung der Fall wäre. Diese wohl pränatalen Zellen zeichnen sich durch unreife zelluläre und synaptische Eigenschaften aus. Die Annahme ist nun, dass diese unreifen Zellen mit den normal entwickelten postnatalen Neuronen interagieren und Epileptogenese bewirken. Eine weitere Hypothese aus dieser Arbeitsgruppe ist, dass mehr ausgedehnte Dysplasien einen früheren Erkrankungsbeginn und eine schlechtere Prognose bedingen (Cepeda et al., 2006; Mathern et al., 2007).

Aufgrund des querschnittlichen Studiendesigns kann keine endgültige Aussage darüber getroffen werden, welche der beiden Hypothesen für die beobachteten Volumenzunahmen der grauen Substanz wohl zutreffender sein mag. In Ermangelung längsschnittlicher Daten kann daher auch in dieser Arbeit die Entscheidung, ob man das frühe Erkrankungsalter als ursächlich für die beobachteten kognitiven und morphologischen Effekte sieht, nur aufgrund „theoretischer und praktischer Plausibilität“ (Helmstaedter, 2005) getroffen

werden. Wie bereits dargelegt, gibt es einige Argumente dafür, dass ein frühes Erkrankungsalter mit der Hirn- und Intelligenzentwicklung interferiert: Zum einen, dass eben nicht vorrangig Gedächtnisfunktionen betroffen sind, die auf die primär betroffenen Temporallappenstrukturen zurückzuführen sind. Stattdessen zeigen sich Defizite hinsichtlich der Intelligenzfunktionen, welche mit vielen über das Gehirn verteilten Regionen assoziiert sind, wenn auch mit einem frontalen Fokus. Ein weiteres Argument betrifft die Bildung: Die kürzere Ausbildungsdauer in der Gruppe mit dem frühen Beginn ist wohl eher als ein Indikator dafür zu sehen, dass die Probleme schon zu Beginn der Erkrankung bestanden haben. Ein weiterer wichtiger Punkt betrifft das Ergebnis einer niedrigeren Intelligenz in der Gruppe mit einem frühen Erkrankungsalter und den daneben stehenden Befund einer Zunahme der grauen Substanz, vor allem in Regionen, die mit Intelligenz assoziiert sind. Auch dies spricht eher dafür, dass die Epilepsie negativ mit dem reifenden Gehirn interferiert und neuronale Kreise, die Intelligenz mit bedingen, nicht optimal ausgeformt werden konnten. Auf Basis der theoretischen und praktischen Plausibilität wird von den beiden Erklärungsansätzen die Annahme einer Entwicklungshinderung vorrangig in den sich spät entwickelnden Strukturen präferiert.

Es bleibt darauf hinzuweisen, dass auch wenn in dieser Arbeit die Analysen für den Einfluss der Dauer korrigiert wurden und die Ergebnisse deutlich den negativen Einfluss eines frühen Erkrankungsalters abbilden, man letztlich wohl nicht umhin kommen wird, auch der Dauer einen gewissen Einfluss auf das neuropsychologische Profil bei TLE-Patienten zugestehen zu müssen. Roesche und Kollegen (2003) gehen davon aus, dass „die Kombination aus Alter und zunehmender Dauer des Krankheitsprozesses vermutlich zu einer progredienten kognitiven Leistungsminderung bei Patienten mit therapierefraktärer Epilepsie führt“. Auch neueste Befunde aus der Bonner Klinik für Epileptologie bezüglich der Gedächtnisleistungen bei TLE legen viel mehr nahe, dass der negative Einfluss einer längeren Epilepsiedauer vor allem auf eine Interaktion der bereits bestehenden Defizite/Schädigung mit dem natürlichen Alterungsprozess zurückzuführen und Ausdruck einer verminderten kognitiven Reservekapazität ist (Helmstaedter & Elger, 2009). Von einer bis heute immer wieder kontrovers diskutierten Annahme einer „progressiv-

dementiellen Entwicklung bei Patienten mit Temporallappenepilepsie“ kann jedoch keine Rede sein.

In zwei erst kürzlich veröffentlichten Studien konnte abermals gezeigt werden, dass ein frühes Erkrankungsalter neben anderen Faktoren (Fieberkrämpfe, MTS, interiktale epileptiforme Aktivität, mentale Retardierung, etc.) einen negativen Faktor für die Prognose darstellt (Pittau et al., 2009; Varoglu, Saygi, Acemoglu, & Ciger, 2009). Diese Befunde unterstreichen einmal mehr, dass der Einfluss des Erkrankungsalters ein aktuelles Thema darstellt, welches die Wissenschaft auch in Zukunft weiter beschäftigen wird. Nicht zuletzt, weil Epilepsie als die häufigste schwere neurologische Erkrankung des Kindesalters gilt.

Unabhängig davon, welcher der beiden obengenannten Erklärungsansätze sich in der Zukunft als richtig erweisen wird, unterstreichen diese Ergebnisse einmal mehr die Wichtigkeit einer frühen Intervention bei Kindern mit refraktärer Temporallappenepilepsie.

8.4 Methodische Einschränkungen und Ausblick

Wie ausführlich dargelegt, unterlaufen sowohl die Hirn- als auch die Intelligenzentwicklung dynamische und zum Teil nicht-lineare Prozesse. Man könnte daher argumentieren, dass die vorliegenden Ergebnisse lediglich unterschiedliche Hirnentwicklungsstadien repräsentieren. Diesem Argument wurde jedoch zuvorgekommen, indem nur Patienten mit einem Alter über 18 Jahren überhaupt in die Studie eingeschlossen wurden. Somit kann davon ausgegangen werden, dass die Hirnentwicklung weitgehend abgeschlossen ist. Weiterhin hat sich in den demographischen Analysen zeigen lassen, dass sich die beiden Gruppen nicht hinsichtlich des Alters zum Untersuchungszeitpunkt unterscheiden. Es ist somit unwahrscheinlich, dass die beobachteten Volumenzunahmen der grauen Substanz auf Alterseffekte zurückzuführen sind. Es wurde außerdem diskutiert, dass ein Matching hinsichtlich des Alters aufgrund der Fragestellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen ist.

Ein weiteres Problem betrifft die Schwierigkeit, das Erkrankungsalter vom Zeitpunkt des Auftretens der Läsion zu trennen (Kaaden & Helmstaedter, 2009). Die Bestimmung des Erkrankungsalters erfolgte in dieser Arbeit retrospektiv.

Diese Information wurde entweder den Aussagen von Patienten oder den Patientenakten entnommen und ist dadurch mit Ungenauigkeiten behaftet.

Diese Arbeit hat sich mit den strukturellen Auffälligkeiten bei TLE in Abhängigkeit vom Erkrankungsalter auseinandergesetzt. Die Prozesse auf der mikroskopischen Ebene bleiben jedoch unklar, endgültigen Aufschluss könnten hier nur histologische Analysen geben. Die in post-mortem Studien untersuchten Gewebe können leider auf die Frage danach, ob diese Veränderungen schon in der Kindheit oder Adoleszenz bestanden haben, keine Antwort geben. Es bleibt die zelluläre Ebene als wissenschaftliche Herausforderung für die Zukunft. Somit erfordert die Erforschung dieser Zusammenhänge in vivo noch ausgereifere Bildgebungsanalysen mit höherer Auflösung. In zukünftigen Studien könnten beispielsweise Analysen der kortikalen Dicke helfen, entwicklungsneuropsychologischen Fragestellungen weiter nachzugehen. Bei diesen Analysen wird die Distanz zwischen der inneren und äußeren Oberfläche des Kortex berechnet. Manche Autoren argumentieren, dass dieses Maß mehr detaillierte Informationen bezüglich der zugrundeliegenden Morphologie liefern kann (Narr et al., 2007). Sie spiegeln die kolumnare Zytoarchitektur besser wider, was einen Vorteil gegenüber der VBM ausmacht und erscheinen daher für Fragestellungen, die sich mit Entwicklungsprozessen beschäftigen, gut geeignet. Gegenwärtig werden diese Analysen für die im Rahmen dieser Dissertation untersuchten Patientenstichprobe durchgeführt, die Ergebnisse stehen jedoch noch aus.

Die Weiterentwicklung der bildgebenden Verfahren erlaubt seit einiger Zeit auch Untersuchungen der funktionalen Konnektivität von Hirnregionen. Erst damit können in Zukunft die postulierten Netzwerke, die oftmals an Gesunden generiert wurden und welche im pathologischen Gehirn durchaus alteriert sein können, eingehend untersucht und überprüft werden. Für solche Untersuchungen sind allerdings spezielle Datensätze notwendig, um beispielsweise sogenannte DTI-Analysen durchführen zu können. Diese neuen Methoden werden die Forschung in den kommenden Jahren prägen und helfen, die Entwicklung weg von der lokalisationistischen Sichtweise weiter in Richtung von elaborierten (und wohl hochkomplexen) Netzwerkmodellen voran zu treiben.

9. Zusammenfassung

Ziel dieses Forschungsvorhabens war es, klärend zu der Diskussion beizutragen, ob die kognitiven Leistungen von Patienten mit chronischer TLE Ausdruck einer Entwicklungsbehinderung oder eines Abbauprozesses sind.

Ein frühes Erkrankungsalter bei Temporallappenepilepsie (TLE) wird seit längerem mit einem negativen Einfluss auf Kognition und Hirnentwicklung in Verbindung gebracht. Demgegenüber steht die Annahme, dass es sich bei dem beobachteten adversen Einfluss des früheren Erkrankungsalters um einen Effekt der längeren Dauer in der Gruppe der Patienten mit einem früheren Erkrankungsbeginn handelt.

In dieser querschnittlichen Studie wurden das neuropsychologische Profil sowie die Hirnmorphologie von Patienten mit Temporallappenepilepsie untersucht. Die zugrundeliegende Annahme war, dass ein frühes, im Gegensatz zu einem späteren Erkrankungsalter, einen entwicklungsbehindernden Effekt zum einen auf die Kognition (hier vor allem die Intelligenzleistungen), zum anderen auf distante, extra-temporale, noch in der Entwicklung befindliche, Hirnstrukturen hat.

110 Patienten mit TLE wurden in die Studie eingeschlossen und in eine Gruppe mit einem frühen (≤ 14 Jahre, $n=58$) und einem späten Erkrankungsalter (>15 Jahre, $n=52$) unterteilt. Ein Mindestalter von 18 Jahren war ein wichtiges Studieneinschlusskriterium, um eine möglichst abgeschlossene Hirnreifung zu gewährleisten. Die beiden Patientengruppen wurden hinsichtlich ihrer Intelligenz- und Gedächtnisleistungen (verbal und non-verbal) verglichen. Außerdem wurde die Ausbildungsdauer analysiert da man davon ausgehen kann, dass dieses Maß von der Erkrankungsdauer weitgehend unabhängig ist und somit ein Indikator für das prämorbidem Leistungsniveau darstellt. Die Analyse der strukturellen MRT-Datensätze mittels voxel-basierter Morphometrie zielte explizit auf die Untersuchung extra-temporalen Veränderungen der grauen Substanz ab vor allem deswegen, weil die Verwendung von VBM bei atrophierten Gehirnen (in diesem Fall der Temporallappen) nicht unproblematisch ist. Die Daten wurden korrigiert für die Epilepsiedauer, Alter, Geschlecht und den Einfluss der zwei verwendeten Scanner. Zur Ergänzung der VBM wurde die manuelle Volumetrie verwendet, um den Einfluss des

Erkrankungsalters auf die Morphologie der temporo-mesialen Strukturen (Amygdala und Hippocampus) untersuchen zu können.

In den VBM-Analysen zeigten sich vom Erkrankungsalter abhängige Veränderungen im Sinne einer Volumenzunahme der grauen Substanz über einige Hirnstrukturen, jedoch mit einem frontalen Fokus in der Gruppe mit dem frühen Beginn. Demgegenüber konnte in den volumetrischen Analysen kein Einfluss des Erkrankungsalters auf die mesialen Strukturen beobachtet werden.

Ein Überschuss an grauer Substanz ist ein auf den ersten Blick ungewöhnlicher Befund bei Patienten mit TLE, da sich bei diesen Patienten im Vergleich mit Gesunden zumeist Reduktionen der grauen Substanz zeigen lassen. Vor dem entwicklungsneuropsychologischen Hintergrund dieser Arbeit könnte diese Vermehrung der grauen Substanz eine negative Interferenz der TLE mit der Hirnentwicklung und der erfahrungsabhängigen Ausformung neuraler kognitiver Kreise reflektieren. Die Volumenzunahmen würden somit dysfunktionales Gewebe repräsentieren, welches normalerweise durch Reifungsprozesse (Pruning) eliminiert worden wäre. Interessanterweise sind die Volumenzunahmen zum Großteil in Regionen lokalisiert, die mit Intelligenzleistungen in Verbindung gebracht werden. Dies erhält weitere Bedeutung durch den Befund einer reduzierten Intelligenz in der Gruppe mit dem frühen Erkrankungsalter. Dahingegen weisen die Gedächtnisfunktionen des primär affektierten Temporallappens lediglich eine schwache Assoziation zu dem Erkrankungszeitpunkt auf. Diese Assoziation zeigte sich vorzugsweise bezüglich der von Intelligenzleistungen abhängigen Gedächtnisparameter, nicht aber für den Verlust von Gelerntem als Intelligenz-unabhängigsten Parameter und Indikator für mesiales Funktionieren. Diese Ergebnisse sind auch konkordant mit der Diskussion bezüglich einer sekundären kortikalen Dysplasie bei TLE.

Eine zweite Erklärung für die beobachtete Volumenzunahme in der Gruppe mit dem frühen Erkrankungsalter könnte sein, dass es sich um eine primäre kortikale Dysplasie handelt. Sie ist möglicherweise zu subtil, um per visueller MRT-Inspektion festgestellt zu werden, ist aber mit Hilfe von VBM detektierbar.

Auf Basis der theoretischen und praktischen Plausibilität wird die Annahme einer Entwicklungshinderung vorrangig in den sich spät entwickelnden Strukturen favorisiert.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen einmal mehr die Wichtigkeit quantitativer Analysemethoden für die Detektierung von subliminalen, extratemporalen, sekundären Pathologien bei Patienten mit fokaler Epilepsie.

Unabhängig davon, welcher Erklärungsansatz sich womöglich zukünftig als zutreffend herausstellen wird, unterstreichen die Ergebnisse die Wichtigkeit einer frühestmöglichen Intervention bei Kindern mit therapieresistenter Temporallappenepilepsie.

Literatur

- Aikia, M., Salmenpera, T., Partanen, K., & Kalviainen, R. (2001). Verbal Memory in Newly Diagnosed Patients and Patients with Chronic Left Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2(1), 20-27.
- Anderson, V., Northam, E., Hendy, J., & Wrennall, J. (2005). *Developmental neuropsychology. A clinical approach*. Hove New York: Psychology Press.
- Angers, W. P., & Dennerll, R. D. (1962). Intelligence quotients of institutionalized and non-institutionalized epileptics. *J psychol Stud*, 13, 152.
- Arruda, F., Cendes, F., Andermann, F., Dubeau, F., Villemure, J. G., Jones-Gotman, M., et al. (1996). Mesial atrophy and outcome after amygdalohippocampectomy or temporal lobe removal. *Ann Neurol*, 40(3), 446-450.
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2000). Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage*, 11(6 Pt 1), 805-821.
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2007). Voxel-Based Morphometry. In K. J. Friston, J. Ashburner, S. J. Kiebel, T. E. Nichols & W. D. Penny (Eds.), *Statistical Parametric Mapping. The Analysis of Functional Brain Images.*: Academic Press.
- Bauer, J. (2002). *Epilepsie. Nützliches zu Behandlung und Beratung*. Darmstadt: Steinkopff-Verlag.
- Ben-Ari, Y. (2006). Basic developmental rules and their implications for epilepsy in the immature brain. *Epileptic Disord*, 8(2), 91-102.
- Ben-Ari, Y., & Holmes, G. L. (2006). Effects of seizures on developmental processes in the immature brain. *Lancet Neurol*, 5(12), 1055-1063.
- Bernasconi, N., Bernasconi, A., Andermann, F., Dubeau, F., Feindel, W., & Reutens, D. C. (1999). Entorhinal cortex in temporal lobe epilepsy: a quantitative MRI study. *Neurology*, 52(9), 1870-1876.
- Bernasconi, N., Bernasconi, A., Caramanos, Z., Antel, S. B., Andermann, F., & Arnold, D. L. (2003). Mesial temporal damage in temporal lobe epilepsy: a volumetric MRI study of the hippocampus, amygdala and parahippocampal region. *Brain*, 126(Pt 2), 462-469.

- Bernasconi, N., Duchesne, S., Janke, A., Lerch, J., Collins, D. L., & Bernasconi, A. (2004). Whole-brain voxel-based statistical analysis of gray matter and white matter in temporal lobe epilepsy. *Neuroimage*, 23(2), 717-723.
- Birbaumer, N., & Schmidt, R. F. (1996). *Biologische Psychologie* (3. Auflage ed.). Berlin Heidelberg New York: Springer.
- Blakemore, S. J., & Choudhury, S. (2006). Development of the adolescent brain: implications for executive function and social cognition. *J Child Psychol Psychiatry*, 47(3-4), 296-312.
- Blumcke, I., Pauli, E., Clusmann, H., Schramm, J., Becker, A., Elger, C., et al. (2007). A new clinico-pathological classification system for mesial temporal sclerosis. *Acta Neuropathol*, 113(3), 235-244.
- Blumcke, I., Thom, M., & Wiestler, O. D. (2002). Ammon's horn sclerosis: a maldevelopmental disorder associated with temporal lobe epilepsy. *Brain Pathol*, 12(2), 199-211.
- Bonilha, L., & Halford, J. J. (2009). Network atrophy in temporal lobe epilepsy: a voxel-based morphometry study. *Neurology*, 72(23), 2052; author reply 2052.
- Bonilha, L., Montenegro, M. A., Rorden, C., Castellano, G., Guerreiro, M. M., Cendes, F., et al. (2006). Voxel-based morphometry reveals excess gray matter concentration in patients with focal cortical dysplasia. *Epilepsia*, 47(5), 908-915.
- Bonilha, L., Rorden, C., Castellano, G., Pereira, F., Rio, P. A., Cendes, F., et al. (2004). Voxel-based morphometry reveals gray matter network atrophy in refractory medial temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol*, 61(9), 1379-1384.
- Bourgeois, B. F., Prenskey, A. L., Palkes, H. S., Talent, B. K., & Busch, S. G. (1983). Intelligence in epilepsy: a prospective study in children. *Ann Neurol*, 14(4), 438-444.
- Braun, K., & Bogerts, B. (2001). Erfahrungsgesteuerte neuronale Plastizität. Bedeutung für Pathogenese und Therapie psychischer Erkrankungen. *Der Nervenarzt*, 72(1), 3-10.
- Brett, M., Penny, W. D., & Kiebel, S. J. (2007). Parametric Procedures. In K. J. Friston, J. Ashburner, S. J. Kiebel, T. E. Nichols & W. D. Penny (Eds.), *Statistical Parametric Mapping. The Analysis of Functional Brain Images.*: Academic Press.
- Brown, S. (2006). Deterioration. *Epilepsia*, 47 Suppl 2, 19-23.

- Cendes, F., Andermann, F., Dubeau, F., Gloor, P., Evans, A., Jones-Gotman, M., et al. (1993). Early childhood prolonged febrile convulsions, atrophy and sclerosis of mesial structures, and temporal lobe epilepsy: an MRI volumetric study. *Neurology*, *43*(6), 1083-1087.
- Cendes, F., Andermann, F., Gloor, P., Lopes-Cendes, I., Andermann, E., Melanson, D., et al. (1993). Atrophy of mesial structures in patients with temporal lobe epilepsy: cause or consequence of repeated seizures? *Ann Neurol*, *34*(6), 795-801.
- Cepeda, C., Andre, V. M., Levine, M. S., Salamon, N., Miyata, H., Vinters, H. V., et al. (2006). Epileptogenesis in pediatric cortical dysplasia: the dysmature cerebral developmental hypothesis. *Epilepsy Behav*, *9*(2), 219-235.
- Choudhury, S., Blakemore, S. J., & Charman, T. (2006). Social cognitive development during adolescence. *Soc Cogn Affect Neurosci*, *1*(3), 165-174.
- Christopherson, K. S., Ullian, E. M., Stokes, C. C., Mallowney, C. E., Hell, J. W., Agah, A., et al. (2005). Thrombospondins are astrocyte-secreted proteins that promote CNS synaptogenesis. *Cell*, *120*(3), 421-433.
- Corkin, S. (2001). Beware of frontal lobe deficits in hippocampal clothing. *Trends Cogn Sci*, *5*(8), 321-323.
- Cormack, F., Cross, J. H., Isaacs, E., Harkness, W., Wright, I., Vargha-Khadem, F., et al. (2007). The development of intellectual abilities in pediatric temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, *48*(1), 201-204.
- Cormack, F., Gadian, D. G., Vargha-Khadem, F., Cross, J. H., Connelly, A., & Baldeweg, T. (2005). Extra-hippocampal grey matter density abnormalities in paediatric mesial temporal sclerosis. *Neuroimage*, *27*(3), 635-643.
- Dikmen, S., Matthews, C. G., & Harley, J. P. (1975). The effect of early versus late onset of major motor epilepsy upon cognitive-intellectual performance. *Epilepsia*, *16*(1), 73-81.
- Dikmen, S., Matthews, C. G., & Harley, J. P. (1977). Effect of early versus late onset of major motor epilepsy on cognitive-intellectual performance: further considerations. *Epilepsia*, *18*(1), 31-36.
- Dodrill, C. B. (1986). Correlates of generalized tonic-clonic seizures with intellectual, neuropsychological, emotional, and social function in patients with epilepsy. *Epilepsia*, *27*(4), 399-411.

- Dodrill, C. B. (1992). Psychiatrische und neuropsychologische Störungen in Beziehung zu verschiedenen Krankheitsvariablen der Epilepsie. In A. A. Möller & W. Fröscher (Eds.), *Psychische Störungen bei Epilepsie* (pp. 123-130). Stuttgart, New York: Thieme.
- Doose, H. (1998). *Epilepsien im Kindes- und Jugendalter* (11. Auflage. Ratgeber für Ärzte ed.). Hamburg: Desitin Arzneimittel GmbH.
- Duvernoy, H. (1999). *The Human Brain. Surface, Three-Dimensional Sectional Anatomy with MRI, and Blood Supply* (2, überarbeitete und erweiterte Auflage ed.). Wien, New York: Springer.
- Duzel, E., Schiltz, K., Solbach, T., Peschel, T., Baldeweg, T., Kaufmann, J., et al. (2006). Hippocampal atrophy in temporal lobe epilepsy is correlated with limbic systems atrophy. *J Neurol*, 253(3), 294-300.
- Elger, C. E., Helmstaedter, C., & Kurthen, M. (2004). Chronic epilepsy and cognition. *Lancet Neurol*, 3(11), 663-672.
- Engel, J. (1993). Update on surgical treatment of the epilepsies: summary of the Second International Palm Desert Conference on the Surgical Treatment of the Epilepsies *Neurology*, 43, 1612-1617.
- Eriksson, S. H., Thom, M., Symms, M. R., Focke, N. K., Martinian, L., Sisodiya, S. M., et al. (2009). Cortical neuronal loss and hippocampal sclerosis are not detected by voxel-based morphometry in individual epilepsy surgery patients. *Hum Brain Mapp*.
- Fisher, R. S., Vickrey, B. G., Gibson, P., Hermann, B., Penovich, P., Scherer, A., et al. (2000). The impact of epilepsy from the patient's perspective II: views about therapy and health care. *Epilepsy Res*, 41(1), 53-61.
- Focke, N. K., Symms, M. R., Burdett, J. L., & Duncan, J. S. (2008). Voxel-based analysis of whole brain FLAIR at 3T detects focal cortical dysplasia. *Epilepsia*, 49(5), 786-793.
- Fox, J. T. (1924). The response of epileptic children to mental and educational tests. *British Journal of Medical Psychology*, 4, 235-248.
- Frangou, S., Chitins, X., & Williams, S. C. (2004). Mapping IQ and gray matter density in healthy young people. *NeuroImage*, 23, 800-805.
- Fröscher, W., Vassella, F., & Hufnagel, A. (2004). *Die Epilepsien*. Stuttgart, New York: Schattauer.
- Gazzaniga, M. S., Ivry, R. B., & Mangun, G. R. (2002). *Cognitive Neuroscience* (Second Edition ed.). New York London: W.W. Norton & Company.

- Geuze, E., Vermetten, E., & Bremner, J. D. (2005). MR-based in vivo hippocampal volumetrics: 1. Review of methodologies currently employed. *Mol Psychiatry*, *10*(2), 147-159.
- Giedd, J. N., Blumenthal, J., Jeffries, N. O., Castellanos, F. X., Liu, H., Zijdenbos, A., et al. (1999). Brain development during childhood and adolescence: A longitudinal MRI study. *Nat. Neurosci.*, *2*, 861-863.
- Giuliani, N. R., Calhoun, V. D., Pearlson, G. D., Francis, A., & Buchanan, R. W. (2005). Voxel-based morphometry versus region of interest: a comparison of two methods for analyzing gray matter differences in schizophrenia. *Schizophr Res*, *74*(2-3), 135-147.
- Gleissner, U. (2007). Lern- und Merkfähigkeit. In Hogrefe (Ed.), *Kognitive Entwicklungsneuropsychologie* (pp. 177-199). Göttingen
- Gleissner, U., Clusmann, H., Sassen, R., Elger, C. E., & Helmstaedter, C. (2006). Postsurgical Outcome in Pediatric Patients with Epilepsy: A Comparison of Patients with Intellectual Disabilities, Subaverage Intelligence, and Average-Range Intelligence. *Epilepsia*, *47*(2), 406-414.
- 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. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *65*(5), 665-669.
- Gleissner, U., Sassen, R., Lendt, M., Clusmann, H., Elger, C. E., & Helmstaedter, C. (2002). Pre- and postoperative verbal memory in pediatric patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*, *51*(3), 287-296.
- Goncalves Pereira, P. M., Oliveira, E., & Rosado, P. (2006). Relative localizing value of amygdalo-hippocampal MR biometry in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*, *69*(2), 147-164.
- Good, C. D., Johnsrude, I., Ashburner, J., Henson, R. N., Friston, K. J., & Frackowiak, R. S. (2001a). 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*(3), 685-700.
- Good, C. D., Johnsrude, I. S., Ashburner, J., Henson, R. N., Friston, K. J., & Frackowiak, R. S. (2001b). A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage*, *14*(1 Pt 1), 21-36.
- Grady, C. L., Furey, M. L., Pietrini, P., Horwitz, B., & Rapoport, S. I. (2001). Altered brain functional connectivity and impaired short-term memory in Alzheimer's disease. *Brain*, *124*(Pt 4), 739-756.

- Haier, R. J., Jung, R. E., Yeo, R. A., Head, K., & Alkire, M. T. (2004). Structural brain variation and general intelligence. *Neuroimage*, 23(1), 425-433.
- Helmstaedter, C. (2002). Effects of chronic epilepsy on declarative memory systems. In T. Sutula & A. Pitkänen (Eds.), *Do Seizures Damage the Brain. Progress in Brain Research* (Vol. 135, pp. 439-453). Amsterdam.
- Helmstaedter, C. (2005). Effects of chronic temporal lobe epilepsy on memory functions. In A. Arzimanoglou, A. Aldenkamp, H. Cross, M. Lassonde, S. L. Moshe & B. Schmitz (Eds.), *Cognitive Dysfunction in Children with Temporal Lobe Epilepsy*: John Libbey Eurotext Ltd.
- Helmstaedter, C., Brosch, T., Kurthen, M., & Elger, C. E. (2004). The impact of sex and language dominance on material-specific memory before and after left temporal lobe surgery. *Brain*, 127(Pt 7), 1518-1525.
- Helmstaedter, C., & Elger, C. E. (1999). The phantom of progressive dementia in epilepsy. *Lancet*, 354(9196), 2133-2134.
- Helmstaedter, C., & Elger, C. E. (2009). Chronic temporal lobe epilepsy: a neurodevelopmental or progressively dementing disease? *Brain*.
- Helmstaedter, C., & Kockelmann, E. (2006). Cognitive outcomes in patients with chronic temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 47 Suppl 2, 96-98.
- Helmstaedter, C., Kurthen, M., Linke, D. B., & Elger, C. E. (1997). Patterns of language dominance in focal left and right hemisphere epilepsies: relation to MRI findings, EEG, sex, and age at onset of epilepsy. *Brain Cogn*, 33(2), 135-150.
- Helmstaedter, C., Kurthen, M., Lux, S., Reuber, M., & Elger, C. E. (2003). Chronic epilepsy and cognition: a longitudinal study in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*, 54(4), 425-432.
- Helmstaedter, C., & Lendt, M. (2001). Neuropsychological outcome of temporal and extratemporal lobe resections in children. In *Neuropsychology of Childhood Epilepsy* (pp. 215-227). New York, Boston, Dordrecht, London, Moscow: Kluwer Academic/Plenum Publishers.
- Helmstaedter, C., Lendt, M., & Lux, S. (2001). *VLMT-verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest*. Hogrefe Verlag: Beltz Test GmbH.
- Helmstaedter, C., Pohl, C., Hufnagel, A., & Elger, C. E. (1991). Visual learning deficits in nonresected patients with right temporal lobe epilepsy. *Cortex*, 27(4), 547-555.
- Helmstaedter, C., Sonntag-Dillender, M., Hoppe, C., & Elger, C. E. (2004). Depressed mood and memory impairment in temporal lobe epilepsy as a

- function of focus lateralization and localization. *Epilepsy Behav*, 5(5), 696-701.
- Hermann, B. P., Seidenberg, M., Bell, B., Rutecki, P., Sheth, R., Ruggles, K., et al. (2002). The neurodevelopmental impact of childhood-onset temporal lobe epilepsy on brain structure and function. *Epilepsia*, 43(9), 1062-1071.
- Hermann, B. P., Seidenberg, M., Dow, C., Jones, J., Rutecki, P., Bhattacharya, A., et al. (2006). Cognitive prognosis in chronic temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*, 60(1), 80-87.
- Hermann, B. P., Seidenberg, M., Schoenfeld, J., & Davies, K. (1997). Neuropsychological characteristics of the syndrome of mesial temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol*, 54(4), 369-376.
- Herschkowitz, N. (1988). Brain development in the fetus, neonate and infant. *Biology of the Neonate*, 54(1), 1-19.
- Holmes, M. D., Dodrill, C. B., Wilkus, R. J., Ojemann, L. M., & Ojemann, G. A. (1998). Is partial epilepsy progressive? Ten-year follow-up of EEG and neuropsychological changes in adults with partial seizures. *Epilepsia*, 39(11), 1189-1193.
- Hua, J. Y., & Smith, S. J. (2004). Neural activity and the dynamics of central nervous system development. *Nat Neurosci*, 7(4), 327-332.
- Huttenlocher, P. R. (1979). Synaptic density in human frontal cortex - developmental changes and effects of aging. *Brain Res*, 163(2), 195-205.
- Jack, C. R., Jr., Sharbrough, F. W., Cascino, G. D., Hirschorn, K. A., O'Brien, P. C., & Marsh, W. R. (1992). Magnetic resonance image-based hippocampal volumetry: correlation with outcome after temporal lobectomy. *Ann Neurol*, 31(2), 138-146.
- Johnston, M. V. (1996). Developmental aspects of epileptogenesis. *Epilepsia*, 37 Suppl 1, S2-9.
- Jokeit, H., & Ebner, A. (1999). Long term effects of refractory temporal lobe epilepsy on cognitive abilities: a cross sectional study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 67(1), 44-50.
- Jokeit, H., & Ebner, A. (2002). Effects of chronic epilepsy on intellectual functions. *Prog Brain Res*, 135, 455-463.
- Jokeit, H., Ebner, A., Arnold, S., Schuller, M., Antke, C., Huang, Y., et al. (1999). Bilateral reductions of hippocampal volume, glucose metabolism,

and wada hemispheric memory performance are related to the duration of mesial temporal lobe epilepsy. *J Neurol*, 246(10), 926-933.

- Jokeit, H., Luerding, R., & Ebner, A. (2000). Cognitive impairment in temporal-lobe epilepsy. *Lancet*, 355(9208), 1018-1019.
- Jung, R. E., & Haier, R. J. (2007). The Parieto-Frontal Integration Theory (P-FIT) of intelligence: Converging neuroimaging evidence. *Behavioral and brain sciences* 30, 135-187.
- Kaaden, S., & Helmstaedter, C. (2009). Age at onset of epilepsy as a determinant of intellectual impairment in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*, 15(2), 213-217.
- Kalviainen, R., & Salmenpera, T. (2002). Do recurrent seizures cause neuronal damage? A series of studies with MRI volumetry in adults with partial epilepsy. *Prog Brain Res*, 135, 279-295.
- Keller, S. S., Mackay, C. E., Barrick, T. R., Wieshmann, U. C., Howard, M. A., & Roberts, N. (2002). Voxel-based morphometric comparison of hippocampal and extrahippocampal abnormalities in patients with left and right hippocampal atrophy. *Neuroimage*, 16(1), 23-31.
- Keller, S. S., & Roberts, N. (2008). Voxel-based morphometry of temporal lobe epilepsy: An introduction and review of the literature. *Epilepsia*, 49(5), 741-757.
- Keller, S. S., Wieshmann, U. C., Mackay, C. E., Denby, C. E., Webb, J., & Roberts, N. (2002). Voxel based morphometry of grey matter abnormalities in patients with medically intractable temporal lobe epilepsy: effects of side of seizure onset and epilepsy duration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 73(6), 648-655.
- Keller, S. S., Wilke, M., Wieshmann, U. C., Sluming, V. A., & Roberts, N. (2004). Comparison of standard and optimized voxel-based morphometry for analysis of brain changes associated with temporal lobe epilepsy. *Neuroimage*, 23(3), 860-868.
- Kitchen, N. D., Cook, M. J., Shorvon, S. D., Fish, D. R., & Thomas, D. G. (1994). Image guided audit of surgery for temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57(10), 1221-1227.
- Kodama, K., Murakami, A., Yamanouchi, N., Koseki, K., Iwasa, H., Okada, S., et al. (1995). MR in temporal lobe epilepsy: early childhood onset versus later onset. *AJNR Am J Neuroradiol*, 16(3), 523-529.

- Kubicki, M., Shenton, M. E., Salisbury, D. F., Hirayasu, Y., Kasai, K., Kikinis, R., et al. (2002). Voxel-based morphometric analysis of gray matter in first episode schizophrenia. *Neuroimage*, *17*(4), 1711-1719.
- Kukley, M., Capetillo-Zarate, E., & Dietrich, D. (2007). Vesicular glutamate release from axons in white matter. *Nat Neurosci*, *10*(3), 311-320.
- Kuruba, R., & Shetty, A. K. (2007). Could Hippocampal Neurogenesis be a Future Drug Target for Treating Temporal Lobe Epilepsy? *CNS Neurol Disord Drug Targets*, *6*(5), 342-357.
- Laakso, M. P., Juottonen, K., Partanen, K., Vainio, P., & Soininen, H. (1997). MRI volumetry of the hippocampus: the effect of slice thickness on volume formation. *Magn Reson Imaging*, *15*(2), 263-265.
- Lambert, M. V., Brierley, B., Al-Sarraj, S., Shaw, P., Polkey, C. E., Chandler, C., et al. (2003). Quantitative magnetic resonance imaging of the amygdala in temporal lobe epilepsy-clinico-pathological correlations (a pilot study). *Epilepsy Res*, *53*(1-2), 39-46.
- Lin, J. J., Riley, J. D., Juranek, J., & Cramer, S. C. (2008). Vulnerability of the frontal-temporal connections in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*, *82*(2-3), 162-170.
- Lin, J. J., Salamon, N., Lee, A. D., Dutton, R. A., Geaga, J. A., Hayashi, K. M., et al. (2007). Reduced neocortical thickness and complexity mapped in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Cereb Cortex*, *17*(9), 2007-2018.
- Liu, R. S., Lemieux, L., Bell, G. S., Sisodiya, S. M., Bartlett, P. A., Shorvon, S. D., et al. (2002). The structural consequences of newly diagnosed seizures. *Ann Neurol*, *52*(5), 573-580.
- Lossius, M. I., Hessen, E., Mowinckel, P., Stavem, K., Erikssen, J., Gulbrandsen, P., et al. (2008). Consequences of antiepileptic drug withdrawal: a randomized, double-blind study (Akershus Study). *Epilepsia*, *49*(3), 455-463.
- Lupien, S. J., McEwen, B. S., Gunnar, M. R., & Heim, C. (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci*, *10*(6), 434-445.
- Lutz, M. T., Elger, C. E., & Helmstaedter, C. (2004). Effects of age at onset and duration of epilepsy on cognition in the framework of Cattell's theory of fluid and cristallized abilities. *Epilepsia*, *45*(Suppl. 7), 345-346.

- Marin-Padilla, M. (1990). Origin, formation, and prenatal maturation of the human cerebral cortex: an overview. *J Craniofac Genet Dev Biol*, 10(2), 137-146.
- Mathern, G. W., Andres, M., Salamon, N., Chandra, P. S., Andre, V. M., Cepeda, C., et al. (2007). A hypothesis regarding the pathogenesis and epileptogenesis of pediatric cortical dysplasia and hemimegalencephaly based on MRI cerebral volumes and NeuN cortical cell densities. *Epilepsia*, 48 Suppl 5, 74-78.
- Mathern, G. W., Pretorius, J. K., & Babb, T. L. (1995). Influence of the type of initial precipitating injury and at what age it occurs on course and outcome in patients with temporal lobe seizures. *J Neurosurg*, 82(2), 220-227.
- Matthes, A., & Schneble, H. (1999). *Epilepsien: Diagnostik und Therapie für Klinik und Praxis* (5., neubearb. und erw. Aufl. ed.). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- May, A., Hajak, G., Ganssbauer, S., Steffens, T., Langguth, B., Kleinjung, T., et al. (2007). Structural brain alterations following 5 days of intervention: dynamic aspects of neuroplasticity. *Cereb Cortex*, 17(1), 205-210.
- Mayer, H., & Haverkamp, F. (2001). Entwicklungsneuropsychologische Aspekte kindlicher Epilepsien. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 12(3), 232-238.
- Mayhew, T. M. (1992). A review of recent advances in stereology for quantifying neural structure. *J Neurocytol*, 21(5), 313-328.
- McDaniel, M. (2005). Big-brained people are smarter. *Intelligence*, 33, 337-346.
- Mechanic-Hamilton, D., Korczykowski, M., Yushkevich, P. A., Lawler, K., Pluta, J., Glynn, S., et al. (2009). Hippocampal volumetry and functional MRI of memory in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*.
- Mechelli, A., Price, C. J., Friston, K. J., & Ashburner, J. (2005). Voxel-Based-Morphometry of the Human Brain: Methods and Applications. *Current Medical Imaging Reviews*, 1(2), 105-113.
- Miller, E. M. (1994). Intelligence and brain myelination: A hypothesis. . *Personality and Individual Differences*, 17, 803-833.
- Moran, N. F., Lemieux, L., Maudgil, D., Kitchen, N. D., Fish, D. R., & Shorvon, S. D. (1999). Analysis of temporal lobe resections in MR images. *Epilepsia*, 40(8), 1077-1084.
- Morrell, M. J. (2002). Stigma and epilepsy. *Epilepsy Behav*, 3(6S2), 21-25.

- Mueller, C. A., Kaaden, S., Scorzin, J., Urbach, H., Fimmers, R., Helmstaedter, C., et al. (2009). Shrinkage of the hippocampal remnant after surgery for temporal lobe epilepsy: impact on seizure and neuropsychological outcomes. *Epilepsy Behav*, *14*(2), 379-386.
- Mueller, C. A., Scorzin, J., Koenig, R., Urbach, H., Fimmers, R., Zentner, J., et al. (2007). Comparison of manual tracing versus a semiautomatic radial measurement method in temporal lobe MRI volumetry for pharmaco-resistant epilepsy. *Neuroradiology*, *49*(3), 189-201.
- Mueller, S. G., Laxer, K. D., Cashdollar, N., Flenniken, D. L., Matson, G. B., & Weiner, M. W. (2004). Identification of abnormal neuronal metabolism outside the seizure focus in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, *45*(4), 355-366.
- Narr, K. L., Woods, R. P., Thompson, P. M., Szeszko, P., Robinson, D., Dimtcheva, T., et al. (2007). Relationships between IQ and regional cortical gray matter thickness in healthy adults. *Cereb Cortex*, *17*(9), 2163-2171.
- Neubauer, A. C., & Fink, A. (2005). Basic information Processing and the Psychophysiology of Intelligence. In R. J. Sternberg & J. E. Pretz (Eds.), *Cognition and intelligence* (pp. 68-87). New York: Cambridge University Press.
- Nolan, M. A., Redoblado, M. A., Lah, S., Sabaz, M., Lawson, J. A., Cunningham, A. M., et al. (2003). Intelligence in childhood epilepsy syndromes. *Epilepsy Res*, *53*(1-2), 139-150.
- Oyegbile, T. O., Dow, C., Jones, J., Bell, B., Rutecki, P., Sheth, R., et al. (2004). The nature and course of neuropsychological morbidity in chronic temporal lobe epilepsy. *Neurology*, *62*(10), 1736-1742.
- Palmini, A., Najm, I., Avanzini, G., Babb, T., Guerrini, R., Foldvary-Schaefer, N., et al. (2004). Terminology and classification of the cortical dysplasias. *Neurology*, *62*(6 Suppl 3), S2-8.
- Pantel, J. (1998). Hippocampus Tracing Guidelines. from <http://moniz.psychiatry.uiowa.edu/>
- Pantel, J., O'Leary, D. S., Cretsingher, K., Bockholt, H. J., Keefe, H., Magnotta, V. A., et al. (2000). A new method for the in vivo volumetric measurement of the human hippocampus with high neuroanatomical accuracy. *Hippocampus*, *10*(6), 752-758.
- Pardoe, H. R., Pell, G. S., Abbott, D. F., & Jackson, G. D. (2009). Hippocampal volume assessment in temporal lobe epilepsy: How good is automated segmentation? *Epilepsia*.

- Pittau, F., Bisulli, F., Mai, R., Fares, J. E., Vignatelli, L., Labate, A., et al. (2009). Prognostic factors in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 50 Suppl 1, 41-44.
- Pruessner, J. C., Li, L. M., Serles, W., Pruessner, M., Collins, D. L., Kabani, N., et al. (2000). Volumetry of hippocampus and amygdala with high-resolution MRI and three-dimensional analysis software: minimizing the discrepancies between laboratories. *Cereb Cortex*, 10(4), 433-442.
- Quigg, M., Bertram, E. H., & Jackson, T. (1997). Longitudinal distribution of hippocampal atrophy in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*, 27(2), 101-110.
- Rabinowicz, T., de Courten-Myers, G. M., Petetot, J. M., Xi, G., & de los Reyes, E. (1996). Human cortex development: estimates of neuronal numbers indicate major loss late during gestation. *J Neuropathol Exp Neurol*, 55(3), 320-328.
- Ridgway, G. R., Henley, S. M., Rohrer, J. D., Scahill, R. I., Warren, J. D., & Fox, N. C. (2008). Ten simple rules for reporting voxel-based morphometry studies. *Neuroimage*, 40(4), 1429-1435.
- Riederer, F., Lanzenberger, R., Kaya, M., Prayer, D., Serles, W., & Baumgartner, C. (2008). Network atrophy in temporal lobe epilepsy: a voxel-based morphometry study. *Neurology*, 71(6), 419-425.
- Robb, R. A. (2001). The biomedical imaging resource at Mayo Clinic. *IEEE Trans Med Imaging*, 20(9), 854-867.
- Roesche, J., Uhlmann, C., & Weber, R. (2003). [Influence of age at onset, age and duration of illness on cognitive abilities in patients with refractory epilepsy]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 71(11), 595-599.
- Rohen, J. W. (2001). *Funktionelle Neuroanatomie. Lehrbuch und Atlas*. (6. Auflage ed.): Schattauer.
- Rooney, W. D., Johnson, G., Li, X., Cohen, E. R., Kim, S. G., Ugurbil, K., et al. (2007). Magnetic field and tissue dependencies of human brain longitudinal 1H2O relaxation in vivo. *Magn Reson Med*, 57(2), 308-318.
- Rorden, C., & Brett, M. (2000). Stereotaxic display of brain lesions. *Behavioural Neurology*, 12, 191-200.
- Röschl-Heils, A., Bledowski, C., Elger, C. E., Heils, A., & Helmstaedter, C. (2002). Neuropsychological functioning among 32 patients with temporal lobe epilepsy and their discordant siblings. *Epilepsia*, 43, Suppl.7, 185.

- Salmond, C. H., Ashburner, J., Vargha-Khadem, F., Connelly, A., Gadian, D. G., & Friston, K. J. (2002). Distributional assumptions in voxel-based morphometry. *Neuroimage*, *17*(2), 1027-1030.
- Schmahmann, J. D., Doyon, J., McDonald, D., Holmes, C., Lavoie, K., Hurwitz, A. S., et al. (1999). Three-dimensional MRI atlas of the human cerebellum in proportional stereotaxic space. *Neuroimage*, *10*(3 Pt 1), 233-260.
- Schwarzkopf-Streit, C. (2000). Die Schätzung der Gesamtintelligenz aus Testkurzformen im Intelligenzkonzept nach Wechsler. Unpublished Unpublished Dissertation. Medizinische Hochschule.
- Scoville, W. B., & Milner, B. (2000). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. 1957. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, *12*(1), 103-113.
- Seeck, M., Lazeyras, F., Murphy, K., Naimi, A., Pizzolatto, G. P., de Tribolet, N., et al. (1999). Psychosocial functioning in chronic epilepsy: relation to hippocampal volume and histopathological findings. *Epileptic Disord*, *1*(3), 179-185.
- Seidenberg, M., Hermann, B., Haltiner, A., & Wyler, A. (1993). Verbal recognition memory performance in unilateral temporal lobe epilepsy. *Brain Lang*, *44*(2), 191-200.
- Seidenberg, M., Kelly, K. G., Parrish, J., Geary, E., Dow, C., Rutecki, P., et al. (2005). Ipsilateral and contralateral MRI volumetric abnormalities in chronic unilateral temporal lobe epilepsy and their clinical correlates. *Epilepsia*, *46*(3), 420-430.
- Shaw, P. (2007). Intelligence and the developing human brain. *Bioessays*, *29*(10), 962-973.
- Shaw, P., Greenstein, D., Lerch, J., Clasen, L., Lenroot, R., Gogtay, N., et al. (2006). Intellectual ability and cortical development in children and adolescents. *Nature*, *440*(7084), 676-679.
- Sheline, Y. I., Wang, P. W., Gado, M. H., Csernansky, J. G., & Vannier, M. W. (1996). Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *93*(9), 3908-3913.
- Silbernagl, S., & Lang, F. (1998). *Taschenatlas der Pathophysiologie*. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag.
- Sillanpää, M. (2000). Long-term outcome of epilepsy. *Epileptic Disord*, *2*, 79-88.

- Smith, S. M. (2002). Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp*, 17(3), 143-155.
- Sowell, E. R., Thompson, P. M., Leonard, C. M., Welcome, S. E., Kan, E., & Toga, A. W. (2004). Longitudinal mapping of cortical thickness and brain growth in normal children. *J. Neurosci.*, 24, 8223-8231.
- Sowell, E. R., Thompson, P. M., Tessner, K. D., & Toga, A. W. (2001). Mapping continued brain growth and gray matter density reduction in dorsal frontal cortex: Inverse relationships during postadolescent brain maturation. *J Neurosci*, 21(22), 8819-8829.
- Spanaki, M. V., Kopylev, L., Liow, K., DeCarli, C., Fazilat, S., Gaillard, W. D., et al. (2000). Relationship of seizure frequency to hippocampus volume and metabolism in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 41(9), 1227-1229.
- Squire, L. R., & 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.
- Stafstrom, C. E., & Holmes, G. L. (2001). Effects of uncontrolled seizures. Neural changes in animal models. *Adv Exp Biol* 497, 171-194.
- Stefan, H., Andermann, F., Chauvel, P., & Shorvon, S. D. (1999). *Plasticity in Epilepsy; Dynamic aspects of brain function* (Vol. 81). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Stefan, H., & Pauli, E. (2002). Progressive cognitive decline in epilepsy: an indication of ongoing plasticity. *Prog Brain Res*, 135, 409-417.
- Stefan, H., & Pauli, E. (2008). Kognition und Epilepsien. *Der Nervenarzt, Suppl.* 2, 1-16.
- Strauss, E., Loring, D., Chelune, G., Hunter, M., Hermann, B., Perrine, K., et al. (1995). Predicting cognitive impairment in epilepsy: findings from the Bozeman epilepsy consortium. *J Clin Exp Neuropsychol*, 17(6), 909-917.
- Sutula, T., & Pitkänen, A. (2002). *Do seizures damage the brain*. Amsterdam: Elsevier.
- Swann, J. W. (2004). The effects of seizures on the connectivity and circuitry of the developing brain. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 10(2), 96-100.
- Thomas, M. S. C., & Johnson, M. H. (2008). New advances in understanding sensitive periods in brain development. *Current Directions in Psychological Science*, 17(1), 1-5.

- Thompson, P. M., & Duncan, J. S. (2005). Cognitive Decline in Severe Intractable Epilepsy. *Epilepsia*, *46*(11), 1780-1787.
- Thompson, P. M., Giedd, J. N., Woods, R. P., MacDonald, D., Evans, A. C., & Toga, A. W. (2000). Growth patterns in the developing brain detected by using continuum mechanical tensor maps. *Nature*, *404*(6774), 190-193.
- Tittgemeyer, M., & von Cramon, D. Y. (2004). [Mrt-based morphometry. A current assessment]. *Nervenarzt*, *75*(12), 1172-1178.
- Toga, A. W., Thompson, P. M., & Sowell, E. R. (2006). Mapping brain maturation. *Trends Neurosci*, *29*(3), 148-159.
- Trener, M. R., Jack, C. R., Jr., Sharbrough, F. W., Cascino, G. D., Hirschorn, K. A., Marsh, W. R., et al. (1993). Quantitative MRI hippocampal volumes: association with onset and duration of epilepsy, and febrile convulsions in temporal lobectomy patients. *Epilepsy Res*, *15*(3), 247-252.
- Trepel, M. (2004). *Neuroanatomie. Struktur und Funktion*. (3. Auflage ed.). Jena, München: Urban & Fischer.
- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., et al. (2002). Automated Anatomical Labeling of Activations in SPM Using a Macroscopic Anatomical Parcellation of the MNI MRI Single-Subject Brain. *Neuroimage*, *15*, 273-289.
- Urbach, H. (2006). Der Hippokampus. *Radiologie up2date*, *6*, 359-368.
- Urbach, H., Hattingen, J., von Oertzen, J., Luyken, C., Clusmann, H., Kral, T., et al. (2004). MR imaging in the presurgical workup of patients with drug-resistant epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol*, *25*, 919-926.
- Urbach, H., Siebenhaar, G., Koenig, R., von Oertzen, J., Scorzin, J., Kurthen, M., et al. (2005). Limbic system abnormalities associated with Ammon's horn sclerosis do not alter seizure outcome after amygdalohippocampectomy. *Epilepsia*, *46*(4), 549-555.
- Vargha-Khadem, F., Gadian, D. G., Watkins, K. E., Connelly, A., Van Paesschen, W., & Mishkin, M. (1997). Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. *Science*, *277*(5324), 376-380.
- Varoglu, A. O., Saygi, S., Acemoglu, H., & Ciger, A. (2009). Prognosis of patients with mesial temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis. *Epilepsy Res*.

- Vasconcellos, E., Wyllie, E., Sullivan, S., Stanford, L., Bulacio, J., Kotagal, P., et al. (2001). Mental retardation in pediatric candidates for epilepsy surgery: the role of early seizure onset. *Epilepsia*, 42(2), 268-274.
- Wechsler, D. (1939). *The measurement of adult intelligence*. Baltimore: Williams & Wilkins.
- Weidlich, S., Lamberti, G., & Hartje, W. (2001). *DCS. Diagnosticum für Cerebralschädigungen. Ein visueller Lern- und Gedächtnistest nach F. Hillers*. Göttingen: Hogrefe.
- Weishaupt, D., Köchli, V. D., & Marincek, B. (2006). *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*. (5. Auflage ed.). Heidelberg: Springer.
- Wieser, H. G. (2004). ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia*, 45(6), 695-714.
- Wilke, M., Sohn, J. H., Byars, A. W., & Holland, S. K. (2003). Bright spots: correlations of gray matter volume with IQ in a normal pediatric population. *Neuroimage*, 20(1), 202-215.
- Woermann, F. G. (2001). Stellenwert der Bildgebung in der Diagnostik der Epilepsien. *Therapeutische Umschau*, 58(11), 645-649.
- Yurgelun-Todd, D. (2007). Emotional and cognitive changes during adolescence. *Curr Opin Neurobiol*, 17(2), 251-257.

Anhang

Tabelle A-1: Demographische und klinische Charakteristika der nach dem Erkrankungsalter aufgeteilten Gruppen und der Kontrollen

	Beginn ≤14	Beginn >15	KG	Test-Statistik (t/Chi-Quadrat)	
				a	b
N	58	52	34	/	/
Alter	38.0 (11.4)	40.1 (12.6)	33.8 (9.8)	1.79, n.s.	2.44*
Geschlecht (männlich/ weiblich)¹	27/31	26/26	20/14	1.29, n.s.	0.64, n.s.
Seite der Pathologie (rechts/links)¹	22/36	27/25	/	/	/
Beginn der Epilepsie (Jahre)	6.5 (4.5)	27.4 (10.8)	/	/	/
Dauer der Epilepsie (Jahre)	31.5 (12.0)	12.6 (9.9)	/	/	/
IQ	86 (15)	98 (17)	120 (13)	-11.12***	-6.5***
Bildung (</>10 Jahre)¹	38/20	23/29	2/32	31.02***	14.66***
MRT Diagnose MTLE/TLE¹	40/18	32/20	/	/	/

Anmerkungen: Die Zahlen repräsentieren Mittelwerte und Standardabweichungen (in Klammern), die restlichen Häufigkeiten. KG= Kontrollgruppe, MTLE= mesiale Temporallappenepilepsie, TLE= Temporallappenepilepsie. ^aBeginn ≤14 Jahre versus Kontrollen, ^bBeginn >15 Jahre versus Kontrollen; ¹Chi-Quadrat-Statistik; *signifikant auf p<0.05 Niveau, **signifikant auf p<0.01 Niveau, ***signifikant auf p<0.001 Niveau.

Tabelle A-2: Demographische und klinische Charakteristika der nach dem Erkrankungsalter aufgeteilten Gruppen und der Kontrollen für die volumetrisch analysierte Subgruppe

	Beginn ≤14	Beginn >15	KG	Test-Statistik (t/Chi-Quadrat)		
				a	b	c
N	40	30	34	/	/	/
Alter	38.4 (11.6)	42.6 (12.4)	33.8 (9.8)	-1.44, n.s.	1.83 n.s.	3.15**
Geschlecht (männlich/ weiblich)¹	19/21	15/15	20/14	0.04, n.s.	0.95, n.s.	0.50, n.s.
Seite der Pathologie (rechts/links)¹	18/22	15/15	/	0.17, n.s.	/	/
Beginn der Epilepsie (Jahre)	6.6 (4.5)	27.5 (10.0)	/	-11.75***	/	/
Dauer der Epilepsie (Jahre)	31.8 (12.3)	15.0 (11.0)	/	5.92***	/	/
IQ	87.0 (14.8)	98.0 (17.4)	119.9 (12.6)	-2.84**	-10.2***	-5.85***
Bildung (</>10 Jahre)¹	24/16	15/15	2/32	0.70, n.s.	23.6***	15.9***
MRT Diagnose					/	/
MTLE/TLE	34/6	27/3	/	0.38, n.s.		
(AHS/ AHS plus/ keine AHS)¹	33/2/5	24/1/5	/	0.33, n.s.		

Anmerkungen: Die Zahlen repräsentieren Mittelwerte und Standardabweichungen (in Klammern), die restlichen Häufigkeiten. KG= Kontrollgruppe, MTLE= mesiale Temporallappenepilepsie, TLE= Temporallappenepilepsie. ^aBeginn ≤14 vs. >15 Jahre, ^bBeginn ≤14 Jahre versus Kontrollen, ^cBeginn >15 Jahre versus Kontrollen; ¹Chi-Quadrat-Statistik; *signifikant auf p<0.05 Niveau, **signifikant auf p<0.01 Niveau, ***signifikant auf p<0.001 Niveau.

Mesiale Volumina in Abhängigkeit vom Erkrankungsalter und der Seite der Pathologie

Für die Gruppe mit einem frühen Erkrankungsalter und linksseitiger Pathologie erweist sich sowohl das Hippocampusvolumen auf der ipsilateralen Seite, als auch auf der kontralateralen Seite sowie das Ganzhirnvolumen als signifikant verkleinert im Vergleich mit den Gesunden. Die linksseitige Pathologie ist deutlich im Volumenunterschied des ipsi- und kontralateralen Hippocampus erkennbar (1530 mm³ versus 2051 mm³). Ein frühes Erkrankungsalter und rechtsseitige Pathologie sind mit einer Verkleinerung aller Volumina im Vergleich zu den Gesunden assoziiert. Der Seitenunterschied ipsi- zu kontralateral ist wieder zu beobachten (1539 mm³ versus 2134 mm³).

Tabelle A-3: Volumetrisch segmentierte mesiale Volumina

Regionen	≤14; links	≤14; rechts	>15; links	>15; rechts	Gesunde
N	22	18	15	15	34
Amygdala links	1289 (330)	1187 (322)**	1237 (423)	1283 (351)	1415 (212)
Amygdala rechts	1453 (322)	1129 (401)***	1405 (331)	1291 (360)*	1491 (259)
Hippocampus links	1530 (398)***	2134 (487)***	1475 (474)***	1971 (598)***	2700 (364)
Hippocampus rechts	2051 (404)***	1539 (246)***	1960 (409)***	1445 (510)***	2566 (334)
Ganzhirnvolumen	1255782*** (153877)	1296973*** (115381)	1300466** (110293)	1350332 (224719)	1437548 (129712)

Anmerkungen: Die Zahlen repräsentieren Mittelwerte und Standardabweichungen (in Klammern). Die Einheit ist mm³. Die Signifikanzen geben die Mittelwertsunterschiede zu den gesunden Kontrollen an. ***=p<0.000, **=p<0.01, *=p<0.05.

Bezüglich der Gruppe mit einem späteren Erkrankungsalter und linksseitiger Pathologie erweisen sich Hippocampus links und rechts sowie das Ganzhirnvolumen als signifikant verkleinert im Vergleich zu den gesunden Kontrollen, der Seitenunterschied wird erneut deutlich (1475 mm³ versus 1960 mm³). Ein späterer Erkrankungsbeginn und rechtsseitige Pathologie sind im Vergleich zu Gesunden mit einer signifikanten Verkleinerung der rechten Amygdala sowie beider Hippocampus assoziiert, der pathologische Hippocampus (1445 mm³) ist wiederum deutlich kleiner.

Tabelle A-4: Auflistung sämtlicher Regionen mit einer Zunahme der grauen Substanz in der Gruppe mit dem frühen Erkrankungsalter

MNI-Koordinaten			Region	Seite	Cluster-Level	Voxel-Level		
X	Y	Z	Volumenzunahme der grauen Substanz (früh>spät)		p (korr.)	Größe	p (FWE)	T-value
-29	58	2	Gyrus frontalis superior, pars medialis	L&R	0.000	159517	0.000	7.32
			Gyrus frontalis medius	L&R				
			Gyrus frontalis superior	L&R				
			Gyrus precentralis	L&R				
			Gyrus frontalis inferior, pars triangularis	L&R				
			Gyrus postcentralis	L&R				
			Cingulum, anterior	L&R				
			Gyrus angularis	L&R				
			Gyrus frontalis medius pars orbitalis	L&R				
			supplementärmotorischer Kortex	L&R				
			Gyrus parietalis inferior	L&R				
			Gyrus frontalis inferior, pars opercularis	L&R				
			Insula	L&R				
			Gyrus paracentralis	L&R				
			Cingulum (medius)	L&R				
			Gyrus occipitalis medius	L&R				
			Gyrus parietalis superior	R				
			Gyrus rectus	L&R				
			Gyrus temporalis superior	L&R				
			Gyrus frontalis superior, pars orbitalis	L&R				
			Gyrus frontalis inferior, pars orbitalis	L&R				
			Gyrus supramarginalis	L&R				
			Operculum Rolando	L&R				
			Gyri temporales transversi	L				
			Gyrus occipitalis superior	L&R				
			Polus temporalis superior	L				
			Gyrus temporalis medius	L				
			Precuneus	L				
8	-84	-18	Cerebellum_6	R	0.003	396	0.004	5.46
			Crus1 (cerebelli)	R				
			Vermis 6 (cerebelli)					
			Vermis 7(cerebelli)					
			Gyrus lingualis	R				
-28	-42	56	Gyrus postcentralis	L	0.001	550	0.005	5.39
			Gyrus parietalis inferior	L				
			Gyrus parietalis superior	L				
-55	-63	8	Gyrus temporalis medius	L	0.002	443	0.006	5.38
47	-5	13	Operculum Rolando	R	0.000	1224	0.007	5.33
			Gyrus temporalis superior	R				

Tabelle A-4 (Fortsetzung)							
			Gyri temporales transversi	R			
			Insula	R			
-2	16	-1	Nucleus caudatus	L	0.001	651	0.009 5.25
			Gyrus olfactorius	L&R			
9	-56	39	Precuneus	R	0.007	210	0.009 5.24
5	-67	53	Precuneus	L&R	0.000	959	0.021 5.02
48	-74	-9	Gyrus temporalis inferior	R	0.012	133	0.023 5.00
			Gyrus occipitalis inferior	R			

Anmerkungen: Die Ergebnisse sind FWE-korrigiert und auf dem $p^{\text{fwe}} < 0.05$ -Niveau signifikant (mindestens 100 Voxel mussten ein gemeinsames Cluster bilden). L=links, R=rechts. Die Tabelle zeigt das erste lokale Maximum pro Cluster. Die Bezeichnung der anatomischen Regionen erfolgte mit Hilfe des Programms Automated Anatomical Labelling (AAL) (Tzourio-Mazoyer et al., 2002). Die Nomenklatur des Cerebellums erfolgt dabei in Anlehnung an Schmahmann und Kollegen (Schmahmann et al., 1999).

Tabelle A-5: VBM korrelative Analyse: MWT-B IQ und Volumenzunahme der grauen Substanz

Cluster-Level		Voxel-Level		MNI Koordinaten			Seite	Region
p (korr.)	Größe	p (FWE-korr.)	T-Wert	X	Y	Z		
Inverse Korrelation (Kontrast 2) zwischen grauer Substanz und IQ								
0.000	19278	0.294	4.22	10	69	-2	Rechts	Gyrus frontalis medius pars orbitalis
		0.436	4.06	-3	63	-11	Links	Gyrus frontalis medius, pars orbitalis
		0.527	3.97	-28	62	1	Links	Gyrus frontalis superior
0.009	9717	0.295	4.22	66	-20	11	Rechts	Gyrus temporalis superior
		0.628	3.87	65	-7	-4	Rechts	Gyrus temporalis superior
		0.774	3.72	68	-30	17	Rechts	Gyrus temporalis superior
0.397	3131	0.296	4.22	-46	4	23	Links	Gyrus precentralis
		0.801	3.69	-50	19	22	Links	Gyrus frontalis inferior, pars triangularis
		0.920	3.53	-53	13	15	Links	Gyrus frontalis inferior, pars opercularis
0.251	3896	0.303	4.21	-30	-3	65	Links	Gyrus frontalis medius
		0.934	3.50	-23	-11	68	Links	Gyrus precentralis
		0.990	3.28	-16	23	61	Links	Gyrus frontalis superior
0.664	2176	0.523	3.97	-21	43	32	Links	Gyrus frontalis medius
		0.993	3.25	-22	29	47	Links	Gyrus frontalis superior
		1.000	2.68	-26	55	27	Links	Gyrus frontalis medius
0.098	5441	0.559	3.94	-42	27	5	Links	Gyrus frontalis inferior, pars triangularis
		0.948	3.46	-39	17	-15	Links	Gyrus frontalis inferior, pars orbitalis
		1.000	3.06	-42	11	-7	Links	Insula
0.929	1227	0.589	3.91	-14	-82	41	Links	Gyrus occipitalis superior
0.517	2662	0.701	3.80	21	-10	72	Rechts	Gyrus frontalis superior
		0.995	3.23	18	1	72	Rechts	Gyrus frontalis superior
		0.999	3.08	0	3	67	Links	supplementärmotorischer Kortex
0.952	1096	0.837	3.65	-33	41	-18	Links	Gyrus frontalis inferior, pars orbitalis
		1.000	2.93	-43	46	-14	Links	Gyrus frontalis inferior, pars orbitalis
0.990	736	0.950	3.46	38	-1	61	Rechts	Gyrus frontalis medius
		1.000	2.86	46	-5	56	Rechts	Gyrus frontalis medius
0.993	676	0.970	3.39	16	-61	61	Rechts	Gyrus parietalis superior
0.829	1637	0.984	3.33	13	-41	-25	Rechts	Cerebellum_3
		1.000	2.87	7	-77	-21	Rechts	Crus I (cerebelli)
1.000	310	0.993	3.26	30	-38	69	Rechts	Gyrus postcentralis
0.974	932	0.995	3.22	-31	-45	62	Links	Gyrus parietalis superior
		1.000	3.06	-38	-41	53	Links	Gyrus parietalis inferior
		1.000	2.81	-42	-48	53	Links	Gyrus parietalis inferior
0.996	596	0.998	3.17	-46	13	45	Links	Gyrus frontalis medius
1.000	235	0.998	3.15	62	-56	17	Rechts	Gyrus frontalis medius

Tabelle A-5 (Fortsetzung)								
0.948	1123	0.999	3.09	57	29	9	Rechts	Gyrus frontalis inferior, pars triangularis
		1.000	2.98	46	16	-9	Rechts	Insula
		1.000	2.88	52	24	1	Rechts	Gyrus frontalis inferior, pars triangularis
0.980	868	0.999	3.07	50	13	42	Rechts	Gyrus frontalis medius
		1.000	2.86	51	20	35	Rechts	Gyrus frontalis inferior, pars opercularis
0.890	1407	0.999	3.07	-1	-24	69	Rechts	Gyrus paracentralis
		1.000	2.99	5	-34	73	Rechts	Gyrus paracentralis
		1.000	2.95	1	-35	51	Rechts	Cingulum (medius)
0.975	926	1.000	3.06	-26	-35	-33	Links	Cerebellum_4_5
		1.000	2.85	-16	-36	-27	Links	Cerebellum_4_5
		1.000	2.69	-34	-45	-34	Links	Cerebellum_6
1.000	272	1.000	3.03	20	65	18	Rechts	Gyrus frontalis superior
1.000	146	1.000	3.02	-27	-85	19	Links	Gyrus occipitalis medius
0.994	655	1.000	2.98	5	14	2	Rechts	Nucleus caudatus
1.000	120	1.000	2.92	26	13	63	Rechts	Gyrus frontalis superior
1.000	300	1.000	2.86	-29	-25	66	Links	Gyrus precentralis
		1.000	2.81	-35	-24	60	Links	Gyrus precentralis
1.000	151	1.000	2.84	22	30	49	Rechts	Gyrus frontalis superior
1.000	113	1.000	2.83	0	-44	67	Links	Precuneus
0.999	392	1.000	2.81	-51	-50	-37	Links	Crus I (cerebelli)
			2.73	-47	-56	-33	Links	Crus I (cerebelli)

Anmerkungen: Die Ergebnisse sind unkorrigiert und auf dem $p^{\text{unkorr}} < 0.005$ -Niveau signifikant (mindestens 100 Voxel mussten ein gemeinsames Cluster bilden). Die Tabelle zeigt drei lokale Maxima mit mindestens 8 Millimeter Entfernung. Die Bezeichnung der anatomischen Regionen erfolgte mit Hilfe des Programms Automated Anatomical Labelling (AAL) (Tzourio-Mazoyer et al., 2002). Die Nomenklatur des Cerebellums erfolgt dabei in Anlehnung an Schmahmann und Kollegen (Schmahmann et al., 1999).