

**Darstellung von Veränderungen der Fraktionellen Anisotropie großer
Fasertrakte bei Temporallappenepilepsie
mit Hilfe von DTI und TBSS**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn**

Jan-Christoph Schöne-Bake

aus Hamburg

2010

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr.med. Bernd Weber
2. Gutachter: Prof. Dr.med. Volker A. Coenen

Tag der Mündlichen Prüfung: 02.09.2010

Aus der Klinik und Poliklinik für Epileptologie der Universität Bonn

Direktor: Professor Dr. med. C. E. Elger, FRCP

und dem

Life & Brain Forschungszentrum Bonn, Bereich NeuroCognition – Imaging

Leiter: Professor Dr. med. B. Weber

Meinen Großeltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung	8
2. Theoretische Grundlagen	10
2.1 Epilepsie	10
2.1.1 Klinik, Anfallssemiologie und Pathophysiologie	11
2.1.2 Medikamentöse Therapie	15
2.1.3 Chirurgische Therapie	15
2.2 Kraniale Magnetresonanztomographie	17
2.2.1 Allgemeine physikalische Grundlagen der strukturellen MRT	17
2.2.2 Diffusionsgewichtetes MRT	18
2.2.3 Diffusion Tensor Imaging	20
2.2.4 Indikatoren und Kennwerte des Diffusion Tensor Imaging	22
2.2.4.1 Apparenter Diffusionskoeffizient (Apparent Diffusion Coefficient; ADC)	22
2.2.4.2 Trace	23
2.2.4.3 Mittlere Diffusivität (Mean Diffusivity; MD)	23
2.2.4.4 Fraktionelle Anisotropie (Fractional Anisotropy; FA)	23
2.2.4.5 Relative Anisotropie (Relative Anisotropy; RA)	23
2.2.4.6 Visuelle Darstellung der verschiedenen DTI-Indices	24
2.2.5 Voxelbasierte Morphometrie	27
2.2.6 Tract Based Spatial Statistics	28
3. Methoden	34
3.1 Patientenkollektiv	34
3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	34
3.1.2 Statistische Daten der Patientengruppe	35
3.2 Kontrollgruppe	35
3.3 Kraniale Magnetresonanztomographie	35
3.3.1 MRT-Protokoll	35
3.3.2 Verarbeitung der MRT-Daten	36
3.3.2 Läsions-Volumetrie	39
3.4 Klinische Parameter	39

4. Ergebnisse	43
4.1 Klinische Daten	43
4.2 Allgemeine Analyse der Diffusionsparameter	44
4.3 FA-Veränderungen bei linksseitiger Hippocampussklerose und Operation	45
4.4 FA-Veränderungen bei rechtsseitiger Hippocampussklerose und Operation	47
5. Diskussion	52
<i>FA-Veränderungen im Bereich der Temporallappen</i>	53
<i>Affektionen von direkt mit dem Temporallappen verbundenen Fasertrakten</i>	55
<i>Affektionen extratemporaler Kommissurenbahnen und Assoziationsfasern</i>	57
<i>Affektionen extratemporaler Anteile des limbischen Systems</i>	61
<i>Ursachen von FA-Veränderungen</i>	63
<i>Postoperatives Anfalls-Outcome</i>	64
6. Zusammenfassung	66
7. Abstract	67
8. Literaturverzeichnis	68
9. Danksagung	76
Auflistung der Originalarbeiten	78

Abkürzungsverzeichnis

ADC	Apparent Diffusion Coefficient
AED	Anti-Epileptic Drug (Antiepileptikum)
AF	Fasciculus arcuatus
AHS/HS	Ammonshornsklerose / Hippocampussklerose
ATR	Anterior Thalamic Radiation (Vordere Thalamusstrahlung)
CB	Cingulum
CC	Corpus callosum (Balken)
CNR	Contrast-noise-ratio, Kontrast-Rauschen-Verhältnis
CSF	Cerebrospinal fluid (Liquor)
DTI	Diffusion Tensor Imaging / Diffusionstensorbildgebung
DWI	Diffusion weighed Imaging / Diffusionsgewichtete Bildgebung
EPI	Echo-planar imaging (Echoplanare Bildgebung)
FA	Fractional Anisotropy (Fraktionelle Anisotropie)
FDT	FSL Diffusion Toolkit
FMT	Fast-Marching-Traktographie
FSL	Functional Software Library
FOF	Fasciculus occipitofrontalis
GM	Grey Matter (Graue Substanz)
GPH	Gyrus parahippocampalis
IFOF	Fasciculus occipitofrontalis inferior
ILF	Fasciculus longitudinalis inferior
LHS/RHS	Links-/rechtsseitige Hippocampussklerose
MRT	Magnetresonanztomographie
MTL	Medialer/mesialer Temporallappen
MTLE	Mesiale Temporallappenepilepsie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
RF-Puls	Radiofrequency-pulse, Hochfrequenz-Puls
ROI	Region of interest
SAH	Selektive Amygdalahippocampektomie
SENSE	Sensitivity Encoding
SI	Signalintensität
SLF	Fasciculus longitudinalis superior
SNR	Signal-noise-ratio (Signal-Rauschen-Verhältnis)
SPECT	Single Photon Emission Tomography
TBSS	Tract Based Spatial Statistics
TE	Echo time (Echozeit)
TLE	Temporallappenepilepsie
TR	Repetition time, Repetitionszeit
UF	Fasciculus uncinatus
VBM	Voxelbasierte Morphometrie
WM	White Matter (Weiße Substanz)

1. Einleitung

Ein Großteil der Kenntnisse, die wir über die Anatomie der Fasertraktsysteme im menschlichen Gehirn und ihre Funktion besitzen, stammt aus post-mortem Studien, wie sie schon seit Jahrhunderten durchgeführt wurden. Ausgehend von einem neurologischen Befund wurden die Patienten nach ihrem Tode autopsiert und die dabei erhobenen (neuro-) pathologischen Daten mit den klinischen Befunden in Zusammenhang gebracht. So hat zum Beispiel der Pariser Anthropologe und Arzt Pierre Paul Broca 1861 beschrieben, wie zwei Patienten nach Kopfverletzungen die Fähigkeit zu sprechen verloren hatten. Zu Lebzeiten der beiden Patienten konnte er zwar die Symptomatik erkennen und beschreiben – ein Krankheitsbild, das wir heute als motorische oder Broca-Aphasie kennen – nicht jedoch den Bereich der genauen Schädigung lokalisieren. Erst in der Autopsie konnte er die Schädigung des postero-inferio-frontalen Gyrus, heutzutage auch Broca-Areal genannt, feststellen. Solche Schädigungen können heute mithilfe von modernen Bildgebungsverfahren lokalisiert werden und in vielen Fällen sogar ihre Genese und Prognose beurteilt werden. Eine interessante Verbindung zwischen Läsionsstudie und moderner MR-Bildgebung haben zum Beispiel Dronkers et al. (2007) geschaffen, indem sie die Originalgehirne von Brocas Patienten mit hochauflösendem MR nachuntersucht und hierbei Traktverläufe dargestellt haben. Diese Untersuchungen sind nicht nur an anatomischen Präparaten möglich, sondern können auch in vivo am Menschen durchgeführt werden und bieten damit die Möglichkeit, Fasertraktsysteme am lebenden Objekt darzustellen.

Epilepsien sind die häufigsten neurologischen Erkrankungen und betreffen ca. 0,8-1 % der Bevölkerung mit einer Inzidenz von 30,9 bis 56,8 pro 100.000 Einwohner. Ein epileptischer Anfall ist dabei definiert als eine vorübergehende abnorm exzessive und/oder synchronisierte Nervenzellaktivität im Gehirn, die eine dem betroffenen Hirnareal entsprechende Symptomatik bedingt (Fisher et al., 2005). Von einer Epilepsie spricht man, wenn mindestens ein epileptischer Anfall erlitten wurde und eine andauernde Prädisposition für epileptische Anfälle, zum Beispiel in Form einer epileptogenen Läsion, vorliegt. Zusätzliche Elemente einer Epilepsie sind mit den Anfällen einhergehende neurobiologische, kognitive, psychologische und soziale Veränderungen

und Störungen (Fisher et al., 2005). Häufigste lokalisierte Epilepsieform ist die vom mesialen Temporallappen ausgehende sog. Temporallappenepilepsie.

Auch wenn Epilepsie eine Erkrankung der grauen Substanz ist, ist aus tierexperimentellen Studien eine durch die Anfallsaktivität verursachte veränderte Reorganisation von synaptischen Verbindungen und Fasertrakten und damit Affektion auch der weißen Substanz bekannt (Lehmann et al., 2000; Sutula et al., 1998). Weiterhin konnte am Kleintiermodell gezeigt werden, dass nach andauerndem Anfallsleiden diese Veränderungen zunehmen und über den epileptogenen Herd hinausgehen (Brener et al., 1991; Hagemann et al., 1998).

Zunehmend stützen auch Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren diese Annahmen und haben aufgrund ihrer Einsetzbarkeit *in vivo* zu einigen klinischen Erfolgen geführt. So können größere und auch kleinere strukturelle Veränderungen im Gehirn heute mittels bildgebender Verfahren (MRT, CT oder PET einzeln oder in Kombination mit spezieller Nachbearbeitungssoftware) erkannt und bei klinischer Relevanz neurochirurgisch entfernt werden.

Trotz vielfältiger Erkenntnisse aus neuropsychologischen Untersuchungen, struktureller MRT-Bildgebung und Neuropathologie/Läsionsstudien ist weiterhin unklar, welche Auswirkungen die Temporallappenepilepsie an sich wie auch der epilepsiechirurgische Eingriff auf temporale und extratemporale Hirnstrukturen haben. Insbesondere ist bekannt, dass bei unauffälligem strukturellem MRT und chronischer Epilepsie Veränderungen der weißen Substanz in Form von atypischen Diffusionsmarkern vorliegen können (Arfanakis et al., 2002; Concha et al., 2005). Ziel dieser Studie war es, veränderte Diffusionseigenschaften in Fasertrakten bei Patienten mit Temporallappenepilepsie nach einem epilepsiechirurgischen Eingriff zu detektieren und deren mögliche Bedeutung für kognitive Funktionen und das Outcome zu evaluieren.

2. Theoretische Grundlagen

2.1 Epilepsie

Die Einteilung der Epilepsien erfolgt entsprechend der revidierten Klassifikation (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1989) der International League against Epilepsy (ILAE) nach semiologischen und elektroenzephalographischen Kriterien in fokale, generalisierte und nicht klassifizierbare epileptische Anfälle (siehe Tabelle 1). Zusätzlich werden verschiedene eigenständige Epilepsiesyndrome und von einer Grunderkrankung abhängige Epilepsien definiert (Engel, 2006). In die aktuellen Vorschläge für eine Revision der Klassifikationen fließen auch Erkenntnisse aus der erweiterten Neurobiologie ein (Kellinghaus et al., 2006). Im Jahr 2010 wurde von der ILAE eine revidierte Klassifikation und Terminologie für Anfälle und Epilepsien vorgestellt (Berg et al., 2010). Diese unterscheidet Anfälle, die bilateral auftreten oder sich sehr schnell auf beide Hemisphären ausbreiten (generalisierte Anfälle), von fokalen Anfällen, die ein räumlich begrenztes neuronales Netzwerk umfassen. Die Begriffe idiopathische, symptomatische und kryptogene Epilepsie wurden verlassen und durch Epilepsie genetischer, strukturell-metabolischer und unbekannter Ursache ersetzt. In dieser Arbeit wird jedoch noch die bisherige Anfallsklassifikation verwendet.

Die Behandlung eines Anfallsleidens, sofern sie denn angezeigt ist, erfolgt primär medikamentös, wofür eine größere Anzahl älterer und neuer Antikonvulsiva zur Verfügung stehen (Perucca, 2005). Diese führen in Monotherapie in ungefähr 70 % aller Fälle zu einer mehrjährigen Anfallsfreiheit, durch Präparatewechsel oder Hinzugabe eines zweiten AED lässt sich nochmals eine Reduktion der Anfallsfrequenz erreichen (Elger und Schmidt, 2005). Der Wirkmechanismus der meisten Antiepileptika beruht auf der Beeinflussung spannungsabhängiger Ionenkanäle (Natrium, Calcium), des GABAergen Systems sowie Kombinationen dieser Wirkmechanismen und weiteren, komplexen bzw. bis heute noch ungeklärten Wirkungsweisen (Rogawski und Löscher, 2004). Bei einigen, sekundären Epilepsien ist auch eine operative Therapie in Form der Entfernung des epileptogenen Fokus (z. B. Tumor, Gefäßmissbildung, kortikale Dysplasie, Hippocampusklerose) möglich. Hierdurch ist im günstigsten Fall eine Heilung im eigentlichen Sinne erreichbar, teilweise jedoch auch nur eine Verbesserung der Anfallssituation. Bei komplexen an-

geborenen Fehlbildungen und Erkrankungen kann ein epilepsiechirurgischer Eingriff eine palliative Maßnahme zur Verbesserung der Lebensqualität darstellen.

I.	Fokale (partielle) epileptische Anfälle
a.	Einfach-partielle Anfälle
i.	mit motorischer Symptomatik
ii.	mit somatosensorischer oder speziell-sensorischer Symptomatik
iii.	mit autonomer Symptomatik
iv.	mit psychischer Symptomatik (Veränderung höherer Hirnfunktionen)
b.	Komplex-partielle Anfälle
i.	ohne Automatismen
ii.	mit Automatismen
iii.	ausschl. Bewusstseinsbeschränkung ohne Automatismen
c.	Einfach-partielle Anfälle übergehend in komplex-partielle Anfälle
II.	Generalisierte epileptische Anfälle
a.	Absencen und atypische Absencen
b.	Myoklonische Anfälle
c.	Klonische Anfälle
d.	Tonisch-klonische Anfälle
e.	Atonische Anfälle
III.	Nicht klassifizierte epileptische Anfälle

Tabelle 1: Klassifikation von Epilepsien (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1989)

2.1.1 Klinik, Anfallssemiologie und Pathophysiologie

Temporallappenepilepsien sind die häufigste Ursache für eine fokale Epilepsie und machen ca. 40 % aller Epilepsien aus (Elger und Schmidt, 2005). In der Zeit vor dem Einsatz von EEG mit Tiefelektroden und hochauflösender MRT mit Darstellung von pathologischen Hippocampusveränderungen wurde die Diagnose einer sog. kryptogenen Temporallappenepilepsie vornehmlich aufgrund der klinisch-semiologischen Charakteristika der TLE gestellt. Diese umfassen größtenteils Symptome, die funktionell der mesiotemporalen Region zuzuordnen sind: emotionale Veränderungen, eine sog. epigastrische Aura, bisweilen auch olfaktorische und visuelle Halluzinationen (Engel, 1996). Zudem findet sich anstelle eines Anfalls mit vollständigem Kontrollverlust und tonisch-klonischen Kontraktionen teilweise nur eine Phase geänderter Verhaltensweisen und herabgesetztem Bewusstseinszustand (Ropper und Brown, 2005). Vom mesialen Temporallappen ausgehende Anfälle werden auch als psychomotorische Anfälle bezeichnet. Sie können

häufig als Cluster auftreten, wobei Phasen mit guter Anfallskontrolle sich mit Anfallsreihen abwechseln. Ursachen einer Temporallappenepilepsie können frühkindliche ischämische Ereignisse, Encephalitiden, im Temporallappen lokalisierte Tumoren und kortikale Malformationen sowie eine Hippocampussklerose (Ammonshornsclerose, AHS) sein. Am häufigsten und mit den charakteristischen Symptomen einer Temporallappenepilepsie einhergehend ist die letztgenannte Pathologie.

War man in früherer Zeit bei der Diagnostik auf die typische Semiologie sowie epileptische Potenziale im Oberflächen-EEG im Bereich des Temporallappens angewiesen, so erfolgt die Diagnose einer Hippocampussklerose heutzutage vornehmlich durch die hochauflösende Magnetresonanztomographie unter Verwendung von Spezialsequenzen (natives T1- oder T2-Bild, T2-Relaxometrie, FLAIR- oder STIR-Sequenzen, ggf. mit Hippocampusfokus; siehe Abb. 1-3) anhand festgelegter bildmorphologischer Kriterien. Hierdurch kann bereits nicht-invasiv eine relativ genaue Diagnose gestellt werden. Auch wenn es sich bei der mesialen Temporallappenepilepsie um die am häufigsten auftretende Epilepsie handelt, ist die genaue Pathogenese trotz vieler Experimente und Studien weiterhin unklar. Aus Untersuchungen mit intrakraniellen Tiefenelektroden ist jedoch bekannt, dass die mesiotemporalen Strukturen wie Hippocampus, Amygdala und der parahippocampale Cortex Ursprungsort der epileptischen Anfälle sind. Häufigstes neuropathologisches Korrelat bei MTL ist die Hippocampussklerose, die sich durch einen selektiven neuronalen Zellverlust im Bereich CA1 und CA4 und der hippocampalen Pyramidenzellschicht auszeichnet. Neuronen im Bereich CA2 und Körnerzellen im Bereich des Gyrus dentatus scheinen weniger oder nicht vom Zellverlust betroffen zu sein. Weiterhin besteht eine fibrilläre Astrogliose, die eine Schrumpfung und Verhärtung des Hippocampusgewebes verursacht (Blümcke et al., 1999). In einigen Fällen umfasst der Zellverlust auch den benachbarten entorhinalen Kortex und die Amygdala. Es ist jedoch umstritten, ob es sich bei diesen Veränderungen um den Auslöser oder die Folge der Epilepsie handelt. Liu et al. (1995) beschreiben eine Art Teufelskreis aus Zellverlust, synaptischer Reorganisation, abnormaler Übererregbarkeit und Progression der Anfälle. Diskutiert wird weiterhin ein Zusammenhang zwischen der Hippocampussklerose und vorangegangenem febrilen Status Epilepticus. Dieser ist zwar epidemiologisch nur bedingt belegbar (Annegers et al., 1979; Ellenberg und Nelson, 1978), im Rahmen von MRT-Verlaufsuntersuchungen von Kindern nach febrilen Anfällen konnte jedoch gezeigt werden, dass

sich auf dem Boden einer akuten Hippocampusschwellung im weiteren Verlauf eine Hippocampussklerose entwickeln kann (Scott et al., 2003; VanLandingham et al., 1998). Als Ursache einer Temporallappenepilepsie wird die Hippocampussklerose jedoch nur selten im Kindesalter klinisch manifest; der Anfallsbeginn liegt meist in der zweiten Lebensdekade. Die TLE im Kindesalter ist zumeist MR-negativ (55 %), in 27 % der Fälle findet sich eine tumoröse oder dysplastische Läsion und nur in 17 % eine Hippocampussklerose (Raybaud et al., 2006; Sztriha et al., 2002). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Hippocampussklerose Merkmale struktureller Reorganisation, selektiven Neuronenverlust und Neurogenese aufweist, deren Ursache weiterhin unklar ist (Chang und Lowenstein, 2003).

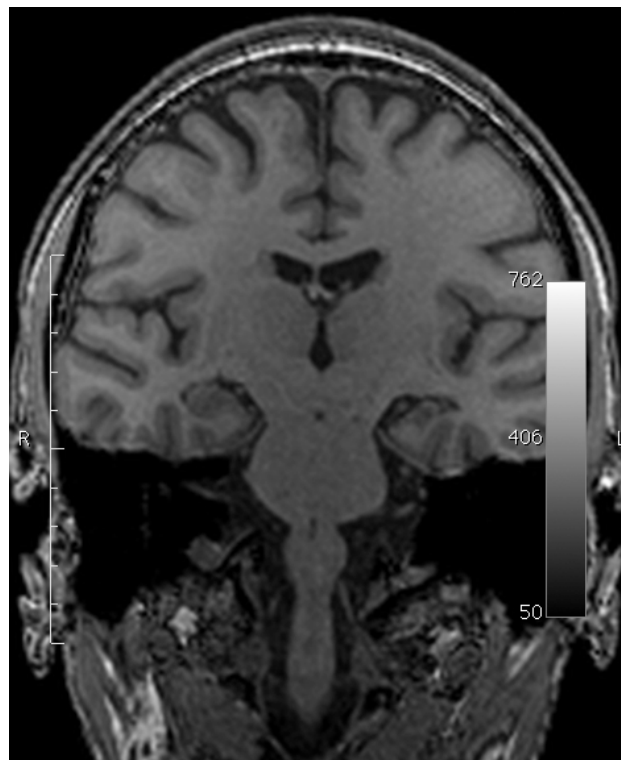


Abbildung 1: T1-gewichtetes MRT (3 Tesla) eines Patienten mit linksseitiger Hippocampussklerose

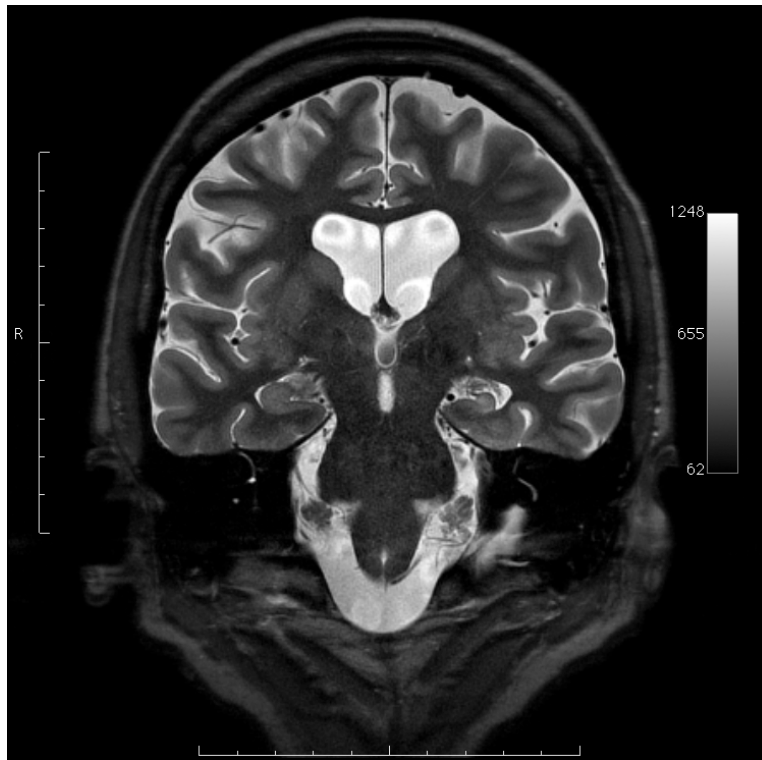


Abbildung 2: STIR-MRT mit Hippocampusfokus/Spezialangulierung (3 Tesla) eines Patienten mit linksseitiger Hippocampussklerose

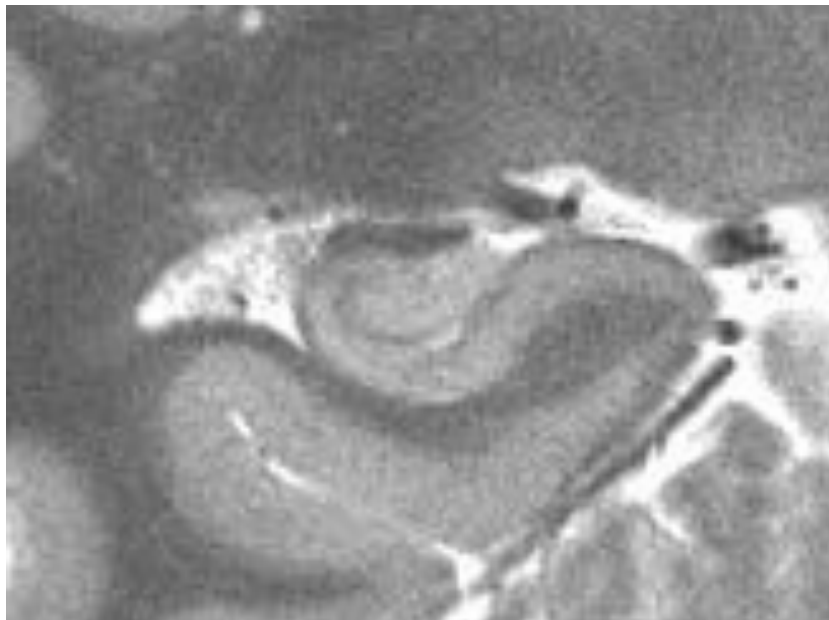


Abbildung 3: Hochaufgelöstes MRT (3 Tesla) eines gesunden Hippocampus

2.1.2 Medikamentöse Therapie

Bei Patienten mit Temporallappenepilepsie führen die gängigen Standardmedikamente zur Behandlung fokaler Epilepsien (z. B. Carbamazepin [*Tegretal*® u. a.], Lamotrigin [*Lamictal*® u. a.] oder Levetiracetam [*Keppra*®]) nur in ca. 30 % der Fälle zu einer Anfallsfreiheit bzw. nur in ca. 20 % einer deutlichen Anfallsreduktion (Perucca, 2005). Als therapierefraktär und damit als mögliche Kandidaten für eine operative Therapie gelten daher Patienten, bei denen mindestens drei Medikamente innerhalb von drei Jahren keine zufrieden stellende Anfallskontrolle bewirkt haben; dies betrifft etwa 40 % der Patienten (Elger und Schmidt, 2005). Jedoch sind auch bei diesen Patienten immer wieder Remissionen über kürzere oder längere Zeiträume beschrieben (Williamson et al., 1993). Engel (1994) hat „einen stotternden Verlauf der MTLE“ beschrieben mit Anfallsbeginn im zweiten Abschnitt der ersten Lebensdekade, gutem Ansprechen auf die medikamentöse Therapie für einige Jahre und dann Übergang in Refraktärität mit Notwendigkeit eines epilepsiechirurgischen Eingriffs zur Anfallskontrolle. Auffällig ist, dass postoperativ das Ansprechen auf Antiepileptika deutlich verbessert sein kann (McIntosh et al., 2004).

2.1.3 Chirurgische Therapie

Die mesiale Temporallappenepilepsie stellt die häufigste Indikation für einen epilepsiechirurgischen Eingriff dar (Berg, 2008). Dies liegt zum einen daran, dass die der Epilepsie zugrunde liegende Hippocampussklerose durch die heute weit verbreitete hochauflösende Magnetresonanztomographie gut und sicher diagnostizierbar ist. Zudem konnte in verschiedenen, auch randomisierten, Studien gezeigt werden, dass das Outcome bei operierten Patienten im Vergleich zur intensivierten medikamentösen Therapie deutlich besser ist (Clusmann et al., 2002; Wiebe et al., 2001).

Um das epileptogene Areal möglichst sicher zu identifizieren und unerwünschte Folgen des Eingriffs zu minimieren, wird präoperativ eine umfangreiche invasive und nicht-invasive Diagnostik durchgeführt. Hierbei kommen je nach Bedarf hochauflösende strukturelle MRT, funktionelle MRT, iktales Video-EEG, FDG-PET, SPECT, neuropsychologische Testverfahren, Wada-Test, Implantation von Tiefen-, Streifen- oder Gridelektroden mit entsprechender EEG-Ableitung und die Elektrocorticographie zum Einsatz (Kral et al., 2002). Entsprechend der Ergebnisse dieser Untersuchungen wird der Beschluss zur Operation gefasst und das adäquate Operationsverfahren gewählt.

Bei einem offenen mikrochirurgischen Vorgehen wird nach Hautschnitt, Trepanation und Eröffnung der Dura das epileptogene Areal möglichst vollständig entfernt. Die meist genutzten Verfahren sind die selektive Amygdalohippocampektomie (SAH) oder Temporallappenteilresektion mit unterschiedlichem Umfang (Schramm, 2008; Wieser und Yaşargil, 1982). Die Ergebnisse der SAH im Vergleich zur Temporallappenresektion gelten allgemein als vergleichbar oder sogar besser in Bezug auf die postoperative Anfallsfreiheit (Clusmann et al., 2004). Auch das neuropsychologische Outcome scheint bei der SAH besser zu sein (Helmstaedter et al., 2002). Bei der SAH sind in den vergangenen Jahren verschiedene Zugangswege (transcortikal, transsulcal, transsylvisch, subtemporal), z. T. unter Ausnutzung natürlicher Spalträume, entwickelt und angewendet worden. Durch die präoperative Diagnostik sowie ein möglichst selektives und schonendes operatives Vorgehen wird versucht, die Beeinträchtigung eloquenter Hirnareale zu vermeiden (Kral et al., 2002). Abb. 4 zeigt die MRT-Aufnahme eines Patienten nach linksseitiger selektiver Amygdalohippocampektomie.

Mögliche Alternativen zu einem operativen Vorgehen sind die stereotaktische Radiochirurgie und zukünftig vielleicht auch die endovaskuläre Ablation epileptogener Areale. Die Wirksamkeit der stereotaktischen Bestrahlung muss jedoch noch in größeren Studien untersucht werden (Quigg und Barbaro, 2008) und für das letztgenannte Verfahren liegt bisher erst ein Fallbericht über einen Wada-Test mit akzidenteller Ablation des epileptogenen Areals vor (Ammerman et al., 2005).

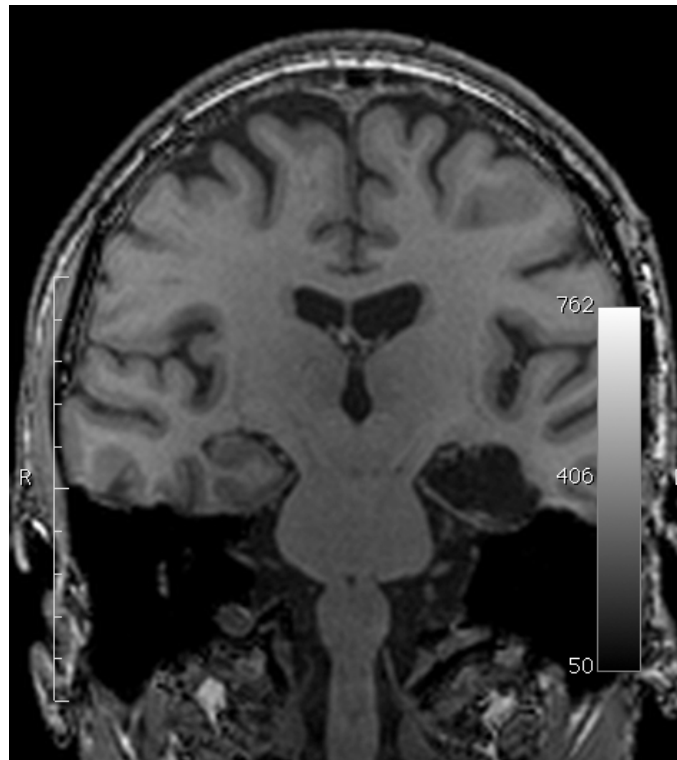


Abbildung 4: T1-gewichtetes MRT (3 Tesla) eines Patienten nach selektiver Amygdalohippocampectomie links (gleicher Patient wie in Abb. 1 und 2)

2.2 Kraniale Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie wird seit über 20 Jahren zunehmend in der klinischen Diagnostik neurologischer Erkrankungen eingesetzt. Es handelt sich hierbei um ein Schnittbildverfahren, das Drehungseigenschaften der Kerne von Wasserstoffatomen zur Bilddarstellung verwendet. Die „traditionelle“ Graustufendiagnostik zur Darstellung hirnanatomischer Strukturen und pathologischer Prozesse wurde in den letzten Jahren mit neuen MR-basierten Verfahren wie der funktionellen BOLD-Bildgebung sowie Perfusions- und Diffusionsdarstellungen ergänzt, die neben wissenschaftlichen Fragestellungen auch zunehmend in der klinischen Routine zum Einsatz kommen.

2.2.1 Allgemeine physikalische Grundlagen der strukturellen MRT

Da die vollständige Erläuterung der physikalischen Grundlagen der MRT den Umfang dieser Arbeit übersteigen würde, erfolgt hier nur eine kurze und vereinfachte Darstellung der allgemeinen Grundlagen.

Bei der klinischen MRT werden Kerne von Wasserstoffprotonen ($^1\text{H}^+$) zur Bilddarstellung verwendet. Diese besitzt eine positive Ladung und zusätzlich eine sog. Spin-Eigenschaft (Drehimpuls), die bedingen, dass sie sich wie kleine Magneten verhält (magnetisches Moment). Dieser Spin bleibt immer gleich, lässt sich jedoch durch ein starkes äußeres Magnetfeld (B_0 , entsprechend dem MRT-Magnetfeld) beeinflussen. Diese Änderung der Präzession um die Richtungsachse des Magnetfeldes erfolgt mit einer charakteristischen Frequenz (Lamorfrequenz), die proportional zur Stärke des Magnetfeldes ist. Bei einer Feldstärke von 3 Tesla beträgt sie für Wasserstoffatome 127,74 MHz. In einem stabilen Zustand richten sich die Spins parallel und antiparallel zur Richtung der Längsmagnetisierung aus, können jedoch durch einen hochfrequenten Anregungsimpuls mit der Lamorfrequenz (Resonanzbedingung) um 90° (also in die transversale Ebene) gekippt werden. Direkt nach der Anregung präzessieren die Spins in der transversalen Ebene, ihr Signal wird über die Empfangsspule des MRT registriert.

Mit der Zeit kippen die angeregten Spins zurück in die Ebene des äußeren Magnetfeldes B_0 , wodurch der ursprüngliche Gleichgewichtszustand wiederhergestellt wird. Die Zeit bis zum vollständigen Aufbau der Längsmagnetisierung wird als sog. longitudinale Relaxationszeit (T_1) bezeichnet. Durch ihre Abhängigkeit von den Gewebeeigenschaften (Protonendichte) ermöglicht sie die Unterscheidung verschiedener Hirnstrukturen, die im MRT als Grauwerte dargestellt werden.

Die T2-Relaxationszeit beschreibt demgegenüber die Geschwindigkeit des Verlustes der transversalen Magnetisierung, die durch die Dephasierung der Spins in der transversalen Ebene bedingt wird. Neben der Dephasierung tragen auch Phänomene der longitudinalen Relaxation zum Verlust der Magnetisierung bei (nach Hornak, 2008; Weishaupt et al., 2001).

2.2.2 Diffusionsgewichtetes MRT

Molekulare Grundlage des diffusionsgewichteten MRT ist die sog. *Brownsche Molekularbewegung*, die 1827 von Brown in Form von kleinen Pollen, die sich zufallsgesteuert in einem Wassertropfen bewegten, beschrieben wurde (Brown, 1828). Anders als von Brown angenommen, war jedoch nicht die „Essence of life“ Auslöser dieser Molekülbewegung, sondern die Bewegung der unsichtbaren Wassermoleküle, die gegen die sichtbaren Pollen stießen. Allgemein ist sie als

Transport eines Stoffes durch die zufällige, thermische Bewegung (einschl. Kollisionen) seiner Moleküle und Ionen definiert und lässt sich nach Einstein mit folgender Gleichung beschreiben:

$$\langle r^2 \rangle = 2Dt$$

r=Diffusionsweg D=Diffusionskonstante t=Diffusionszeit

Dies bedeutet, dass je länger die Beobachtungs- (=Diffusions-) Zeit ist, desto größer ist das Displacement (=Diffusionsweg) der Moleküle. Der durch das *Erste Ficksche Gesetz* beschriebene Stofftransport entlang eines Konzentrationsgradienten ist die zweite Komponente der Diffusion. Da sie allerdings für das diffusionsgewichtete MRT nicht relevant ist, wird sie hier nur erwähnt (Jones, 2005). Entsprechend den dargelegten molekularen Grundlagen findet Diffusion in alle Richtungen gleichmäßig statt und lässt sich als *isotrope Diffusion* mit einem eindimensionalen skalaren, sog. apparenten Diffusionskoeffizienten D_a , beschreiben. Ist die Ausbreitung der Diffusion strukturell so begrenzt, dass sie nur in einem definierten Raum bidirektional erfolgen kann, spricht man von *anisotroper* Diffusion. Diese lässt sich mit einem Tensor in Form einer 3x3 Matrix beschreiben (siehe Abschnitt 2.2.3).

Der Einfluss der Diffusion auf das MR-Signal wurde bereits 1950 von Bloch als Störfaktor beschrieben, die ersten Versuche zum experimentellen und klinischen Einsatz wurden in der 1980er und 90er Jahren durchgeführt. Diese Diffusionseinwirkungen auf das MR-Signal beruhen auf der Sensitivität des MR-Signals für Bewegungen, in diesem Fall also Wassermolekülen.

Diffusionseffekte können dargestellt werden, indem zwei geeignet platzierte kurze Gradienten-Pulse angewendet werden, jeweils auf beiden Seiten des 180° Radiofrequenzpulses, der sog. Stejskal-Tanner-Sequenz (Stejskal und Tanner, 1965). Der hier verwendete *b-Wert* (auch b-value oder b-factor genannt) ist dabei abhängig von der Stärke der Gradienten, ihrer temporalen Separation und Dauer. Um die Vergleichbarkeit zu erhalten, sollte der b-Wert über die Messreihe konstant gehalten und kein Parameter außer der Gradientenstärke verändert werden. Effekte der longitudinalen (T1) und transversalen Relaxation (T2) haben keinen Einfluss auf den Kontrast von diffusionsgewichteten MRT-Bildern. In einem DWI-Bild stellen sich Strukturen mit schneller und starker Diffusion, beruhend auf der stärkeren Abschwächung, dunkel dar, wohingegen Bereiche langsamer (niedriger) Diffusion hell erschienen (Le Bihan et al., 1992).

Wie Versuche an Ratten zeigen konnten, ist der Diffusionskoeffizient in freiem Wasser um den Faktor zwei bis zehn höher als von Wasser in Geweben. Dies ergibt sich zum einen aus der An-

wesenheit intrazellulärer Strukturen, die die Bewegung verlangsamen und die Bewegungsrichtung verändern können, als auch aus der Tatsache, dass ein Teil der Wassermoleküle mit deutlich langsameren Makromolekülen verbunden ist (Clark et al., 1982). Da sich die Mikrostruktur (Tubulus- und Fasersysteme, Zellorganellen, Makromoleküle) von Zellen verschiedener Gewebe deutlich unterscheidet, finden sich unterschiedliche Diffusionskoeffizienten auch für verschiedene Gewebearten (Gewebe als Zellverband mit gleichen Diffusionseigenschaften). Allerdings muss zusätzlich berücksichtigt werden, dass Membranen in lebenden Zellen für Wasser permeabel sind und sich aufgrund von aktiven und passiven Ionenverschiebungen Diffusionseigenschaften ändern können (Cleveland et al., 1976). Diese Änderungen der Diffusionsparameter sind dann im Diffusions-MRT erkennbar. Gerade in der Detektion und Darstellung dieser Veränderungen besteht das Potenzial der Diffusionsbildgebung für den klinischen Einsatz (Le Bihan et al., 1992; Sundgren et al., 2004).

2.2.3 Diffusion Tensor Imaging

Im menschlichen Gehirn findet die isotrope Diffusion nur im Bereich der Liquorräume statt, in allen anderen Kompartimenten des Gehirns (weiße bzw. graue Substanz) ist die Diffusion durch anatomische Strukturen (intakte Zellmembranen und Myelinisierung der Axone) in ihren Ausbreitungsmöglichkeiten eingeschränkt und wird als *anisotrope Diffusion* bezeichnet. Zur Beschreibung der Diffusionseigenschaften der anisotropen Diffusion, wurde von Bassler (1994a) der Diffusions-Tensor \mathbf{D} , eine symmetrische 3x3-Matrix, eingeführt.

$$\mathbf{D} = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix}$$

Hierbei entsprechen die Elemente der Diagonalen (\mathbf{D}_{xx} , \mathbf{D}_{yy} , \mathbf{D}_{zz}) jeweils der Diffusivität entlang der drei Hauptachsen. Die gleichnamigen, nicht-diagonalen Elemente der Matrix sind jeweils identisch (d. h. $\mathbf{D}_{xy} = \mathbf{D}_{yx}$, $\mathbf{D}_{xz} = \mathbf{D}_{zx}$, $\mathbf{D}_{yz} = \mathbf{D}_{zy}$). Dementsprechend enthält die Tensorenmatrix sechs verschiedene Elemente. Sind alle drei nicht-diagonalen Elemente gleich null, so bedeutet dies, dass der Diffusionstensor parallel zur Hauptachse des anisotropen Mediums ausgerichtet ist. Die diagonalen Elemente entsprechen in diesem Fall den drei Eigenwerten ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$) entlang

der Hauptachsen des Tensors (auch axiale Diffusion genannt). Die Richtung der Tensorenachse wird durch die drei Eigenvektoren (e_1, e_2, e_3) bestimmt, die definitionsgemäß zueinander senkrecht stehen. Die Hauptrichtung ergibt sich aus der Richtung des Eigenvektors mit dem höchsten Eigenwert (siehe Abb. 5). Es ist davon auszugehen, dass der größte Eigenvektor kollinear zur Hauptrichtung der Fasern innerhalb des betrachteten Voxels steht. Im Gegensatz zur isotropen Diffusion (wo für einen Tensor $e_1=e_2=e_3$ und $\lambda_1=\lambda_2=\lambda_3$ gelten würde) ist eine bildliche Darstellung des Tensors als Kugel nicht mehr möglich. Stattdessen ergibt sich aufgrund der unterschiedlichen Eigenwerte und -vektoren ein sog. Diffusionsellipsoid (siehe Abb. 6).

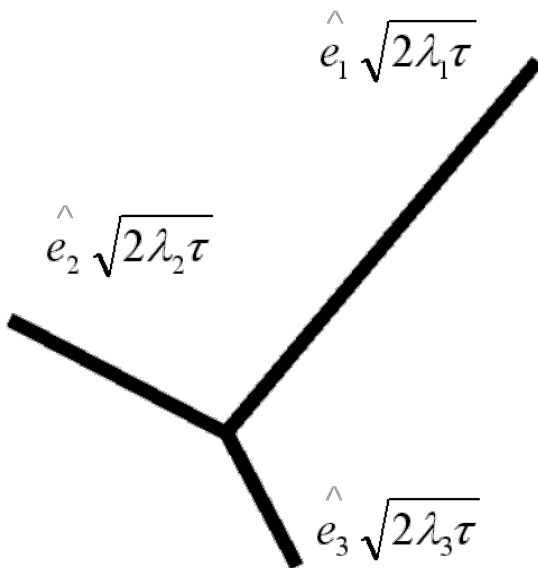


Abbildung 5: Diffusionstensor

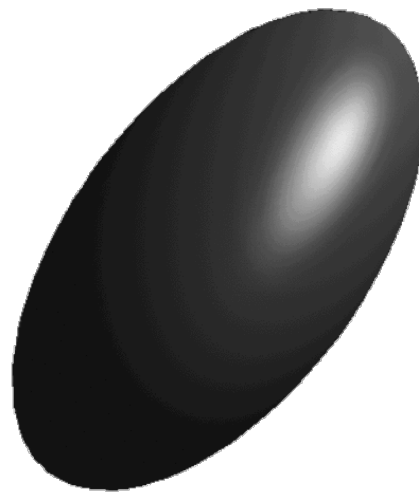


Abbildung 6: Schema eines Diffusionsellipsoids
Die Achsen des Ellipsoids sind entsprechend der Wurzel der Eigenwerte ($\lambda_1 > \lambda_2 > \lambda_3$) skaliert.

Aufgrund der Symmetrie der Tensormatrix (s. o.) sind pro Voxel und Tensor nur sechs unbekannte Elemente zu berechnen, was mithilfe des von Basser (1994a; 1994b) eingeführten mathematischen Verfahrens unter Berücksichtigung der Stejskal-Tanner-Gleichung (1965) möglich ist (Jones, 2005).

2.2.4 Indikatoren und Kennwerte des Diffusion Tensor Imaging

In den letzten 15 Jahren wurde eine Anzahl von skalaren Indices und Kennwerten eingeführt, um die Ergebnisse des Diffusion Tensor Imagings zu erheben und in vergleichbarer Art und Weise darzustellen. Sie ermöglichen neben einer Unterscheidung zwischen Liquor, grauer und weißer Substanz auch eine Quantifizierung der Gerichtetheit der Diffusion in verschiedenen Fasertrakten der weißen Substanz und damit statistische Untersuchungen von Diffusionseigenschaften verschiedener Trakte und Strukturen. Zusätzlich lassen erst diese eine visuelle Beurteilung des DTI-MR Bildes zu. Allen Indices liegen leicht unterschiedliche physikalische Interpretationen zugrunde, zudem sind sie unterschiedlich anfällig für Artefakte aufgrund von Bildrauschen (Basser und Pierpaoli, 1996; Pierpaoli und Basser, 1996; Skare et al., 2000).

	Splenium des Corpus callosum	Capsula interna	Radiatio optica	frontaler Cortex	Liquor
λ_1	1,685	1,320	1,460	1,002	3,600
λ_2	0,287	0,447	0,496	0,810	3,141
λ_3	0,109	0,193	0,213	0,666	2,932
MD	$0,694 \times 10^{-3}$	$0,635 \times 10^{-3}$	$0,723 \times 10^{-3}$	$0,826 \times 10^{-3}$	$3,224 \times 10^{-3}$
FA	0,873	0,758	0,727	0,201	0,106
RA	1,016	0,787	0,738	0,167	0,087

Tabelle 2: Beispiele für verschiedene Gewebe, Regionen und Strukturen im Gehirn von sechs Affen (nach: Jones, 2005; Pierpaoli und Basser, 1996)

2.2.4.1 Apparenter Diffusionskoeffizient (Apparent Diffusion Coefficient; ADC)

Beim ADC handelt es sich um ein skalares Maß für die Stärke der Diffusivität entlang einer einzelnen Achse (x-, y- oder z-Achse). Der ADC ist ausreichend, um Charakteristika isotroper Diffusion zu beschreiben und zu quantifizieren, für eine Anwendung bei anisotroper Diffusion ist ein einzelner ADC nicht genügend. Zudem ist der ADC rotationsvariant. Ebenso sind Quotienten verschiedener ADC-Werte ungeeignet, da hierbei gleiche Werte für unterschiedliche Diffusionsrichtungen auftreten können. Der klinische Einsatz erfolgt im Rahmen der Ischämiediagnostik (Basser und Pierpaoli, 1996; Jones, 2005).

$$ADC = \frac{d^2}{t}$$

d=Diffusionsweg, t=Diffusionszeit

2.2.4.2 Trace

Trace ist der in der klinischen Diagnostik am häufigsten eingesetzte Diffusionsparameter. Es handelt sich dabei um die Summe der drei diagonalen Elemente der Tensormatrix.

$$\text{Trace} = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3$$

2.2.4.3 Mittlere Diffusivität (Mean Diffusivity; MD)

Die Mean Diffusivity beruht auf Mittelung der drei Eigenwerte (entsprechend den diagonalen Elementen des Diffusionstensors). Sie weist die höchsten Werte (ungefähr 2×10^{-3}) im Liquor und wesentlich niedrigere in der weißen Substanz auf (ca. $0,7 \times 10^{-3}$). Da die Berechnung auf den Eigenwerten basiert, ist die MD rotationsinvariant. Aufgrund ihrer Homogenität innerhalb des Parenchyms ist sie nicht zur Detektion normaler anatomischer Strukturen geeignet, hat jedoch ihren Platz in der Darstellung von Arealen mit abnormalen Diffusionseigenschaften, z. B. im Rahmen der klinischen Ischämiediagnostik (Jones, 2005; Mori und Barker, 1999).

$$MD = \frac{1}{3}(\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)$$

2.2.4.4 Fraktionelle Anisotropie (Fractional Anisotropy; FA)

Die Fraktionelle Anisotropie (FA) ist der am häufigsten bei DTI-Analysen genutzte rotationsinvariante Index. Er stellt ein Maß für die Gerichtetheit der Diffusion dar und ermöglicht valide Aussagen über die Fasertraktintegrität (Basser und Pierpaoli, 1996; Pierpaoli und Basser, 1996). FA-Werte im isotropen CSF liegen ungefähr bei 0, bei vollständiger Gerichtetheit der Diffusion ($\lambda_1 \gg \lambda_2 = \lambda_3$) erreichen sie theoretisch einen Wert von 1. Dies kommt im menschlichen Organismus physiologisch nicht vor, es werden Maximalwerte um 0,8 im Tractus corticospinalis und im Corpus callosum gemessen (siehe Tabelle 2), in der grauen Substanz werden niedrigere Werte (bis ca. 0,15) erreicht.

$$FA = \sqrt{\frac{1}{2} \frac{\sqrt{((\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_3 - \lambda_1)^2)}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}}$$

2.2.4.5 Relative Anisotropie (Relative Anisotropy; RA)

Bei der Relativen Anisotropie handelt es sich um einen relativ stabilen, rotationsinvarianten und dimensionslosen Quotienten, der das Verhältnis von isotropen und anisotropen Anteilen des

Diffusionstensors \mathbf{D} darstellt (Basser, 1995; Basser und Pierpaoli, 1996). Der RA-Wert nähert sich 0 bei Vorliegen ausschließlich isotroper Diffusion und geht gegen 1 wenn ein einzelner Eigenwert deutlich größer als die anderen Eigenwerte ist, also bei stark gerichteter Diffusion ($\lambda_1 \gg \lambda_2 = \lambda_3$).

$$RA = \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_2 - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_3 - \langle \lambda \rangle)^2}}{\sqrt{3\langle \lambda \rangle}}$$

2.2.4.6 Visuelle Darstellung der verschiedenen DTI-Indices

Die einzelnen vorgestellten Indices/Kennwerte können einzeln als Graustufenbild (ADC, MD, FA, RA, Eigenwerte; siehe Abb. 7 und 8), Richtungsangabe (Eigenvektoren; siehe Abb. 9) oder kombiniert als Farbkodierte Richtungskarte (FA plus Eigenvektoren; siehe Abb. 10 und 11) dargestellt werden (Jones, 2005; Mori und Zhang, 2006). Da die Darstellung von 3D-Vektoren nur mit größerem Aufwand möglich ist, wird die farbkodierte Darstellung der Tensoren bevorzugt. Die Farbwahl ist seit einiger Zeit standardisiert und die von Pajevic und Pierpaoli (1999) vorgeschlagene Farbzuzuordnung wurde in die einschlägigen Softwareprogramme übernommen. Es werden die folgenden Farben zur Tensordarstellung verwendet:

- rot: Links-Rechts-Verbindung, Verlauf entlang der Fasern der X-Achse
Beispiel: Corpus Callosum
- grün: Anterior-Posteriore-Verbindung, Verlauf der Fasern entlang der Y-Achse
Beispiel: Cingulum
- blau: Cranial-Caudale-Verbindung, Verlauf der Fasern entlang der Z-Achse
Beispiel: Pyramidenbahn

Es ist zu beachten, dass DTI-Daten im allgemeinen und insbesondere auch in der farbkodierten Darstellung keinerlei Aussage über die Richtung der Diffusion (die Tensoren für links-->rechts und rechts-->links Verbindungen sind identisch) und damit keine Unterteilung in afferente und efferente Fasertrakte ermöglichen.

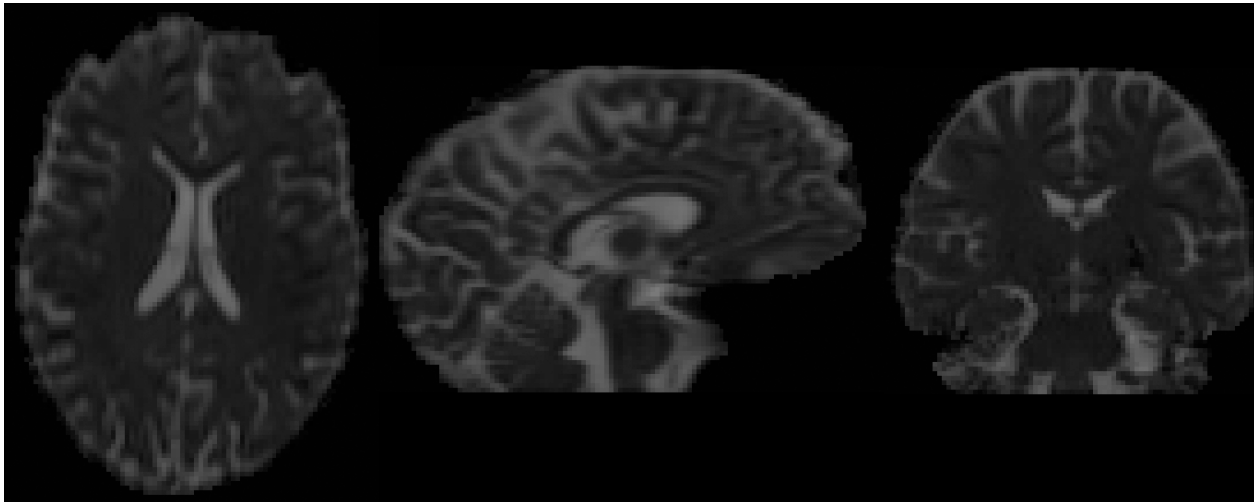


Abbildung 7: MD-Karte eines 24jährigen, gesunden Kontrollprobanden

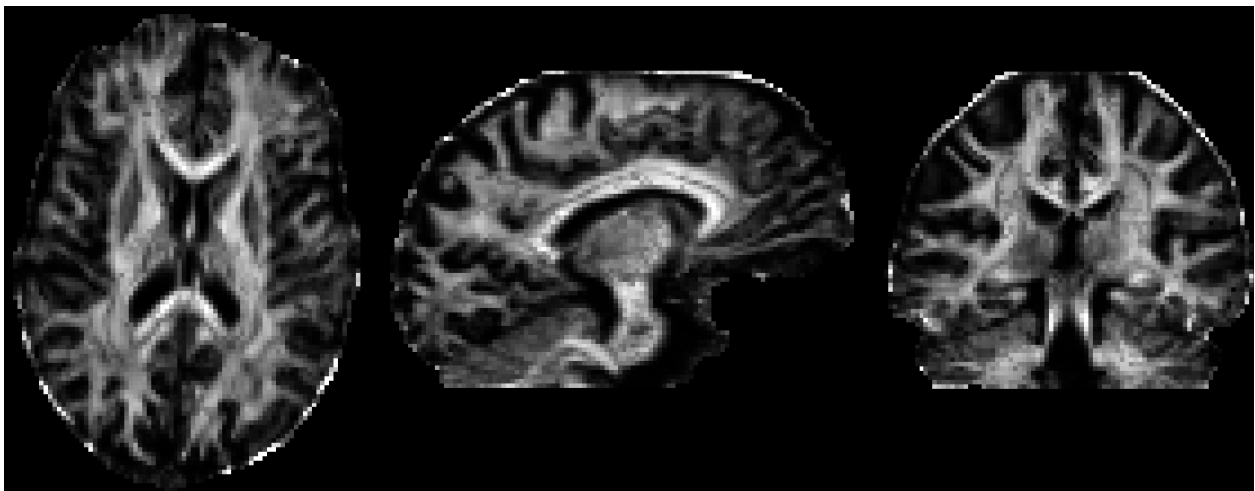


Abbildung 8: FA-Karte (Graustufen) eines 24jährigen, gesunden Kontrollprobanden

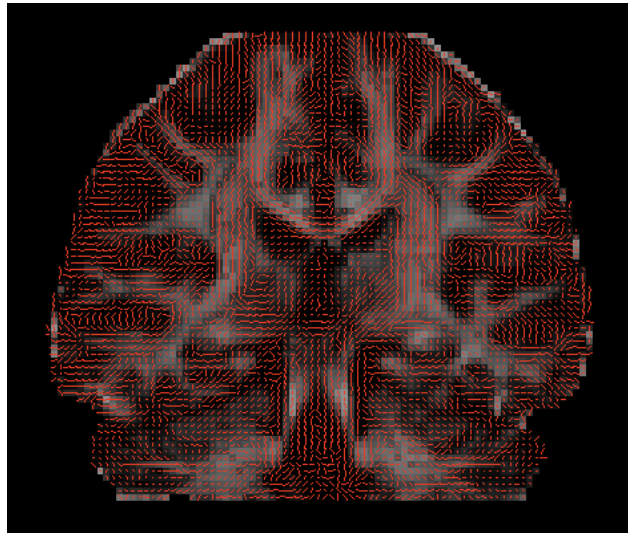


Abbildung 9: Liniendarstellung des größten Eigenvektors, überlagert auf die FA-Karte (Graustufen) eines 24jährigen, gesunden Kontrollprobanden

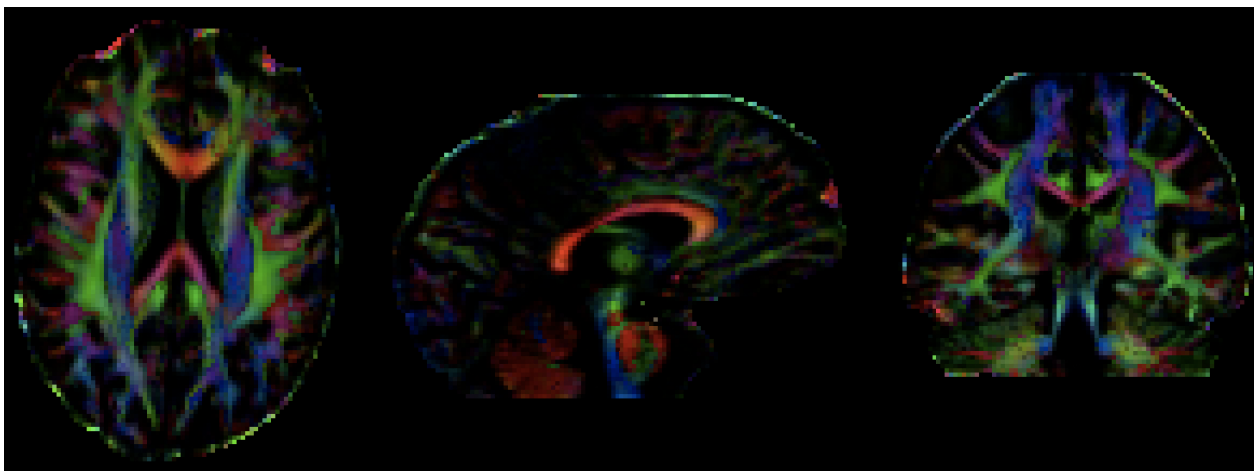


Abbildung 10: Farbkodierte Tensorkarte eines 24jährigen, gesunden Kontrollprobanden

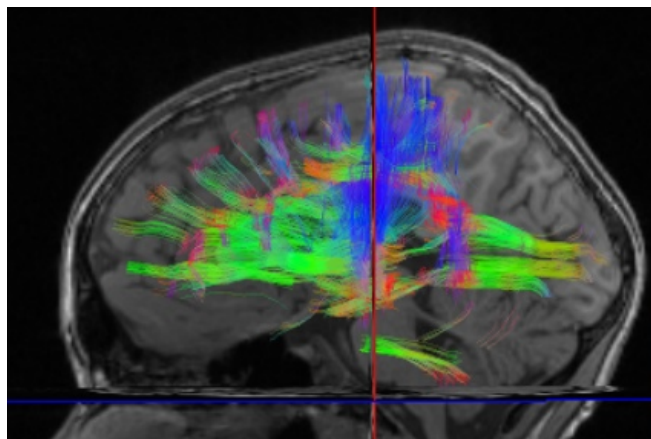


Abbildung 11: Auf Basis der DTI-Daten durchgeführte Traktographie großer Faserbahnen bei einem 11jährigen Jungen

2.2.5 Voxelbasierte Morphometrie

Die automatisierte, voxelweise Analyse der grauen Substanz in T1-gewichteten MRT-Bildern wurde Ende der 1990er Jahre als voxelbasierte Morphometrie (VBM; Voxel-based Morphometry) vorgestellt und seitdem in vielen Studien verwendet, um Unterschiede zwischen verschiedenen Probanden- und/oder Patientengruppen zu detektieren. Eine der ersten Studien, die das Verfahren angewendet haben, konnte Unterschiede im Hippocampusvolumen zwischen Londoner Taxifahrern und einer Kontrollgruppe, also nicht taxifahrenden Londonern, nachweisen (Maguire et al., 2000). Ein großer Vorteil ist, dass vor der Untersuchung keine Festlegung auf eine bestimmte Hirnregion als ROI erfolgen muss, sondern das gesamte Gehirn in einer Analyse vollautomatisch untersucht werden kann. Für VBM-Untersuchungen wird häufig die Software Statistical Parametric Mapping (SPM, aktuell Version 8, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, Institute of Neurology, University College London; www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm) unter Matlab (The Mathworks Inc., Natick, MA, USA) verwendet, allerdings bieten auch andere Programme eine ähnliche Funktionalität. Eine VBM-Analyse besteht kurzgefasst aus den folgenden Schritten (nach Ashburner und Friston, 2000):

- 1) Erstellung eines studienspezifischen Gruppen-Templates.
- 2) Spatiale Transformation aller Bilddatensätze in einen einheitlichen Raum (i.d.R. das erstellte Template oder ein Standard-Template, z. B. MNI152) mithilfe von linearen und nichtlinearen Transformationen.
- 3) Segmentierung der normalisierten Bilddatensätze in ihre GM, WM und CSF-Anteile.
- 4) Glättung (Smoothing) der Grauwerte unter Verwendung eines Gauss-Kerns, so dass der Wert eines Voxels dem Mittelwert seiner umgebenden Voxel entspricht.
- 5) Voxelweise Statistik, z. B. Gruppenvergleiche, um auf Basis des General Linear Models (GLM) Regionen mit Grauwertveränderungen zu detektieren.

Das VBM-Verfahren wird in dieser Form auch für die Untersuchung von diffusionsgewichteten MR-Daten, z. B. in Form von FA-Karten, eingesetzt (Smith et al., 2006). Hierbei kann die Registrierung direkt erfolgen; eine Segmentierung ist nicht notwendig, da nur die weiße Substanz erfasst wird. Problematisch ist hierbei jedoch die Registrierung und Glättung der Datensätze. Die Normalisierung und Ausrichtung von DTI-Daten über eine Gruppe von Probanden und Patienten ist schwierig, da diese trotz genauem Matching oft Unterschiede in der Ventrikelweite

und allgemeinen Atrophie aufweisen. Diese Ungleichheiten können eine adäquate Registrierung erschweren und sogar unmöglich machen, so dass detektierte FA-Unterschiede mehr diesen Problemen als der zugrundeliegenden Erkrankung zugeschrieben werden müssen (Jones et al., 2002). Auch die Glättung, deren Funktion die Ausbesserung von Registrierungsungenauigkeiten ist, vermag diese Ungenauigkeiten nicht zu beheben, da die Ergebnisse deutlich vom Ausmaß der Glättung abhängen (in verschiedenen Studien wurden Smoothing Werte zwischen 4 und 12 mm verwendet). Jones et al. (2005) konnten zeigen, dass die Ergebnisse einer FA-VBM-Analyse durch das Ausmaß der Glättung massiv beeinflusst werden.

2.2.6 Tract Based Spatial Statistics

Aufgrund der oben genannten Limitationen der VBM wurde von Smith et al. (2006; 2007) das TBSS-Verfahren (Tract-based spatial statistics) zur Analyse diffusionsgewichteter MR-Daten entwickelt und vorgestellt. Die Autoren gehen davon aus, dass hierdurch die Probleme, die bei Anwendung des herkömmlichen VBM auf DTI-Daten auftreten können, vermieden oder zumindest deutlich reduziert werden.

Im Folgenden werden die theoretischen Grundlagen und Einzelschritte von TBSS beschrieben; die Anwendung im Rahmen der Studie wird unter 3.3.2 erläutert. Alle Ausführungen beziehen sich auf die verwendete FSL-Version 4.02 bzw. TBSS 1.1. Die aktuell verfügbare Version weist im Vergleich hierzu einige Neuerungen in der Anwendung, Normalisierung und statistischen Auswertung auf, die hier nur der Vollständigkeit halber erwähnt werden.

TBSS basiert hauptsächlich auf Karten der Fraktionellen Anisotropie, kann jedoch aufbauend auf der FA-Analyse auch für die Beurteilung weiterer Diffusionsparameter wie zum Beispiel MD oder den Eigenwerten verwendet werden. Die alleinige Untersuchung dieser Parameter mittels TBSS unabhängig von der FA-Analyse ist jedoch aus methodischen Gründen nicht möglich, da diese keine Information über die plastische Traktstruktur der weißen Substanz bieten und somit keine Registrierungsgrundlage existiert. Im Rahmen von anderen Softwarelösungen ist dies jedoch problemlos möglich; diese basieren ihre Registrierung dann z. B. auf den b0-Bildern.

In einem ersten Schritt werden alle FA-Karten aus dem Nifti-Format in das Analyze-Format konvertiert und die für die weitere Verarbeitung nötige Ordnerstruktur erstellt. Zusätzlich wird eine Übersicht der verwendeten FA-Karten erstellt, um Artefakte und Bildstörungen zu erkennen.

Danach erfolgt die Registrierung der FA-Karten. Hierbei muss zwischen drei möglichen Verfahrensweisen unterschieden werden:

- 1) Registrierung auf ein FSL-internes Standard-Template (FMRIB FA Template)
- 2) Ermittlung einer möglichst gut passenden Target-FA-Karte aus der untersuchten Studienpopulation
- 3) Nutzung eines externen Templates (z. B. selbst erstelltes Kinder-Template o. ä.)

Grundsätzlich kommen in der verwendeten TBSS-Version Algorithmen des „Image Registration Toolkit (IRTK) mit Free-Form-Deformations und B-Splines zur voxelweisen, nicht-linearen Registrierung zum Einsatz (Rueckert et al., 1999). In der aktuellen Version wurden diese durch FNIRT (FMRIB's nonlinear image registration tool) ersetzt, welches eine genauere Registrierung bei gleichzeitig verringerter Rechenzeit ermöglicht (Andersson J et al., in Vorbereitung). Um eine möglichst sensitive Registrierung zu erreichen, wird eine mittlere Anzahl von Freiheitsgraden verwendet, um zu starke Verzerrungen mit Überlagerung verschiedener Trakte (z. B. Corpus Callosum und Cingulum) zu vermeiden und gleichzeitig ein gutes Registrierungsergebnis zu erreichen. Im ersten und dritten Fall ohne weitere Zwischenschritte erfolgt sofort die Registrierung auf das gewählte Template. Dieses Vorgehen ist möglich, wenn die Hirnanatomie der untersuchten Population sich nur unwesentlich von der in das Template eingegangenen Population unterscheidet bzw. ohnehin ein studienspezifisches Template verwendet wird. Vorteil hierbei ist die verkürzte Rechendauer von ca. 6 Stunden pro FA-Karte. Im Fall von auffälligen hirnanatomischen Befunden in der untersuchten Population (z. B. Läsionen nach einer OP, lokalisierte oder generalisierte Hirnatrophie, Hydrocephalus oder Ventrikelerweiterung) sollte die Ermittlung des „idealen“ Gehirns für die untersuchten Gruppen und daraus die Erstellung eines studienspezifischen Templates erfolgen (Ciccarelli et al., 2008; Minnerop et al., 2008). Vorteil ist hierbei u. a. dass auch das dann ausgewählte Standardgehirn die Merkmale der jeweiligen Erkrankung aufweist und zudem kein verwaschenes Standardtemplate ist, sondern ein hochauflösendes FA-Bild. Hierzu erfolgt bei dieser TBSS-Option die Registrierung jeder einzelnen FA-Karte auf jede andere. Bei jeder dieser Rechnungen werden die nötigen Operationen, die auf das Ausgangsbild angewandt werden registriert und sog. Nichtlineare Displacement-Scores berechnet und gespeichert. Anhand dieses Scores wird die FA-Karte ausgewählt, bei der die Registrierung aller anderen FA-Karten die geringste Anzahl und den geringsten Umfang an Transformationen

benötigt. Anschließend erfolgt die Registrierung aller Studien-FA-Karten auf das ausgewählte Standard-Template bzw. bei 2) die „ideale“ FA-Karte und wird als 4D-Datensatz gespeichert. Dieser wird dann insgesamt mittels affiner Transformationen auf den MNI152-1x1x1-Space registriert. Dieser bietet Vorteile in Bezug auf Darstellung und Interpretation der Ergebnisse (z. B. Verfügbarkeit der Atlas-Tools). Die Wahl eines hochauflösenden Templates verhindert Interpolations-Unschärfe und partielle Volumeneffekte. Darauf folgt die Mittelung der FA-Werte der gesamten Population zu einem Mean-FA-Bild (siehe Abb. 12). Aufgrund der erhöhten Auflösung und der Mittelung ist dieses Bild recht glatt und kommt ohne weitere Smoothing-Operationen aus.

Auf Basis des Mean-FA-Bildes erfolgt die Erstellung eines Mean-FA-Skeletts (siehe Abb. 12), das Trakte darstellen soll, die in den Gehirnen aller untersuchten Patienten/Probanden vorkommen. Diese stellen sich entweder als „dicke Fläche“ (z. B. das Corpus callosum) oder als „Röhre“ (z. B. das Cingulum) dar. FA-Werte sind in der Regel in der Mitte eines Traktes am höchsten, da diese hier die größte Anzahl an parallel verlaufenden Axonen aufweisen und nehmen mit rückläufiger Axondichte nach allen Seiten hin rasch ab. Dementsprechend sollte ein so gewonnenes Skelett Maxima der fraktionellen Anisotropie erfassen. Im Falle eines flächigen Fasertraktes soll hierbei das Skelett als dünne Linie in der Fläche, bei röhrenförmigen Trakten als Linie in der Mitte der Röhre gebildet werden. Die Annahme ist hierbei, dass die FA zur Mitte eines Traktes hin zunimmt und nach Überschreiten ebendieser wieder abnimmt. Um das Zentrum des Fasertrakts zu ermitteln, werden in Clustern von 3x3x3 Voxel jeweils die Verläufe von FA-Werten berechnet (Center-of-Gravity-Analyse). Untersucht wird jeweils ein in der Mitte stehender Voxel (of interest), dessen FA-Wert mit den umgebenden Voxeln verglichen wird. Findet sich in einem benachbarten Voxel ein höherer Wert und in einem dritten auf derselben Geraden wie die beiden anderen Voxel liegenden Voxel ein niedrigerer Wert, so liegt diese Gerade senkrecht zum nächsten Fasertrakt (siehe Abb. 14). Das hierdurch berechnete Skelett stellt die mittleren und größeren (und damit in der Auflösung der DWI-Sequenz darstellbaren) Fasertrakte valide dar. Bei sehr kleinen Trakten fließen neben der maximalen FA aufgrund von Partial Volume Effekten auch noch die Traktbreite ein. Um Anteile der grauen Substanz, die möglicherweise noch in die Be-

rechnung des Skeletts eingeflossen sind, zu entfernen, wird ein FA-Schwellwert von 0,2 bis 0,3 angewandt, d. h. alle Voxel mit niedrigeren FA-Werten werden gleich Null gesetzt.

Im nächsten Schritt werden die FA-Werte aller Patienten/Probanden aus den MNI-registrierten auf das Skelett projiziert. Hierbei wird wieder das FA-Maximum ermittelt, wodurch mögliche Ungenauigkeiten der Registrierung ausgeglichen werden. Um die Genauigkeit weiter zu erhöhen, wird außerdem eine Distance Map berechnet, deren Zahlen- bzw. Grauwert die Entfernung von jedem Voxel der FA-Karte zum nächsten Voxel auf dem Skelett darstellt (siehe Abb. 13). Diese Entfernungsangaben fließen ebenfalls in den Projektionsalgorithmus ein. Sollen weitere Diffusionsparameter der gleichen Population analysiert werden (z. B. MD, axiale und parallele Diffusion etc), so können die bei der Verarbeitung der FA gewonnenen Masken und Registrierungsinformationen analog auf diese Datensätze angewandt werden. In der neuesten Programmversion ist auch die Einbeziehung von Faserkreuzungen in die Analyse möglich.

Das nach der TBSS-Prozessierung vorliegende Datenmaterial (basierend auf der FA oder auch anderen Indices) kann jetzt voxelweise mithilfe des Programms Randomise oder ähnlichen untersucht werden. Hierbei können Gruppenvergleiche (t-Test), Regressions- und Korrelationsanalysen durchgeführt werden.

Zusammengefasst besteht das TBSS-Verfahren aus vier einzelnen Programmschritten, die aufeinander aufbauen und nacheinander aufgerufen werden müssen:

1. Vorverarbeitung (*tbss_1_preproc*)
2. Registrierung auf ein festgelegtes Template oder Ermittlung eines geeigneten Gehirns aus der untersuchten Population (*tbss_2_reg*)
3. Erstellung eines mittleren FA-Bildes und eines passenden Skeletts (*tbss_3_postreg*)
4. Projektion der FA-Werte jedes untersuchten Gehirns auf das Skelett (*tbss_4_prestats*)

Der fünfte und letzte Schritt findet außerhalb des TBSS-Programms statt und nutzt das ebenfalls bei FSL mitgelieferte Randomise:

5. Voxelweise Statistik

optional

6. Anwendung von TBSS auf andere Diffusionsparameter (*tbss_non_FA*) mit erneut folgender voxelweiser Statistik

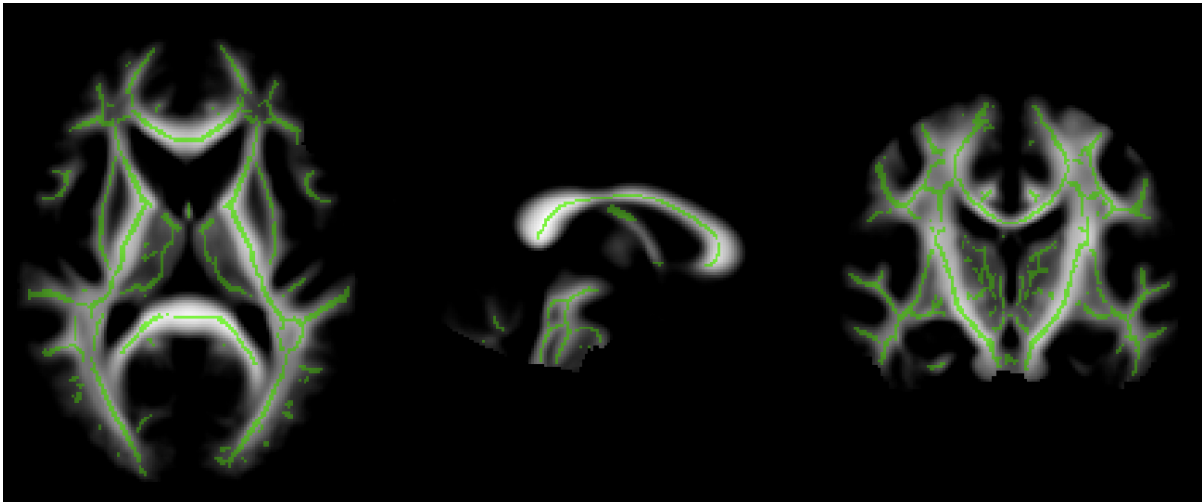


Abbildung 12: Mean-FA-Karte (grau, im Hintergrund) und Mean-FA-Skelett (grün)

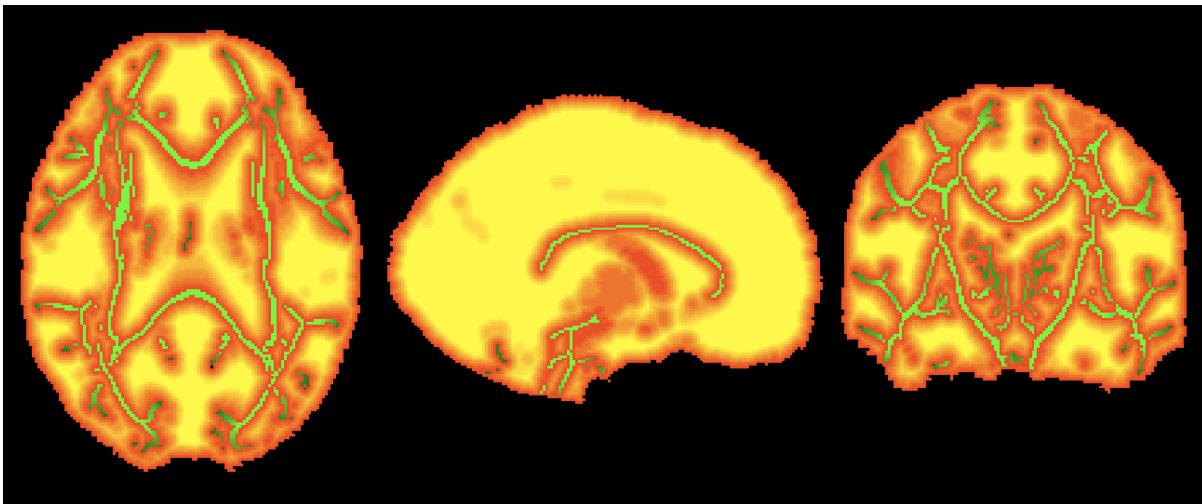


Abbildung 13: Distance Map (rot-gelb) und Mean-FA-Skelett (grün). Der Farbübergang von rot zu gelb gibt die zunehmende Entfernung zwischen dem jeweiligen Voxel und dem nächsten Voxel des Mean-FA-Skelett an

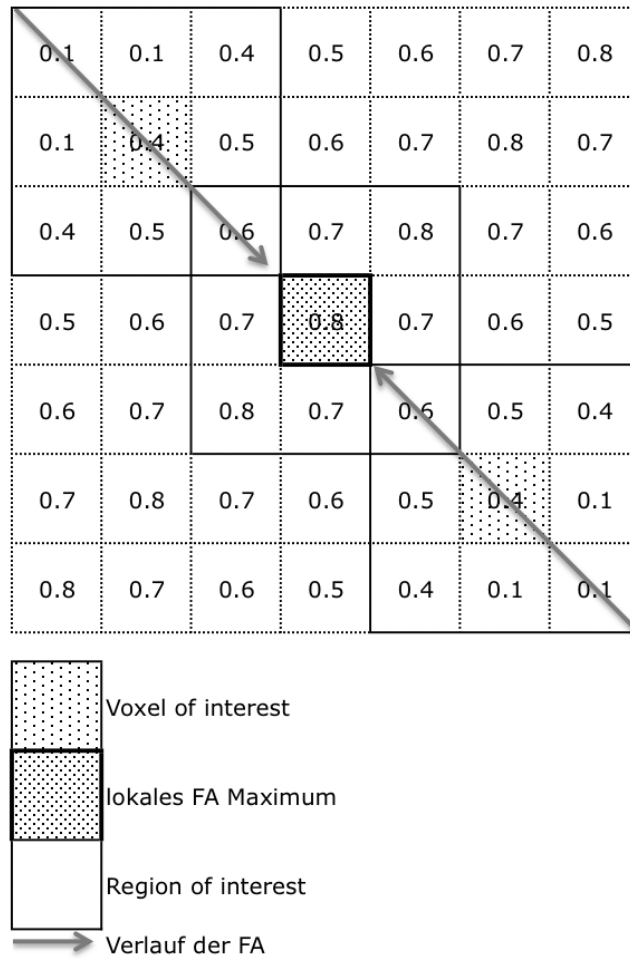


Abbildung 14: Schema zur Erläuterung der Center of Gravity Analyse. Der dick umrandete Voxel stellt das lokale FA-Maximum = Fasermitte = Skelettmittle dar, die Pfeile zeigen den Verlauf der FA zum Maximum hin.

3. Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte im Rahmen des DFG-Sonderforschungsbereichs TR/3 „Mesiale Temporallappenepilepsien“, Teilprojekt A6, Laufzeit 2004-2008, in der Klinik für Epileptologie der Universität Bonn zwischen August und Dezember 2007. Es erfolgte eine ausführliche mündliche und schriftliche Aufklärung der Patienten über Art, Zweck und Durchführung der Studie und eine schriftliche Dokumentation der Zustimmung des Patienten. Die Studie wurde der Ethikkommission der Universität Bonn zur Prüfung vorgelegt und genehmigt. Alle Untersuchungen wurden auf Basis der revidierten Deklaration von Helsinki (1983) und der entsprechenden gesetzlichen Grundlagen durchgeführt.

3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten zwischen 18 und 70 Jahren mit unilateraler rechts- oder linksseitiger Hippocampussklerose, bei denen zwischen 1996 und 2006 ein epilepsiechirurgischer Eingriff am Temporallappen (2/3 Resektion des Temporallappens, selektive Amygdalohippocampektomie) in der Neurochirurgischen Klinik der Universität Bonn durchgeführt wurde.

Ausschlusskriterien waren:

- Allgemeine Kontraindikationen für die Durchführung einer MRT-Untersuchung (Platzangst, Vorhandensein von implantierten Medizingeräten (Herzschrittmacher, Vagusnervstimulator, Medikamentenpumpe), Vorhandensein von nicht MRT-tauglichen Implantaten (Stent, Gelenkersatz, Platten), Vorhandensein von sonstigen metallischen Fremdkörpern)
- jeglicher weiterer operative Eingriff am Kopf (auch Revisionseingriffe und endovaskuläre Eingriffe)
- Sehschwäche größer +/- 5 Dioptrien
- unvollständige, abgebrochene oder gestörte MRT-Untersuchung
- histopathologisch nicht nachgewiesene Hippocampussklerose

3.1.2 Statistische Daten der Patientengruppe

Insgesamt wurden 44 Patienten im Rahmen des Studienprotokolls untersucht (männlich n=22, weiblich n=22, Durchschnittsalter 44,22 Jahre). Von diesen wurden 40 Patienten mit rechtsseitiger (n=21) oder linksseitiger (n=19) Hippocampussklerose und Operation in die Studie eingeschlossen und in die Auswertung der DTI-Daten einbezogen (männlich n=20, weiblich n=20, Durchschnittsalter 45,03 Jahre, Standardabweichung 11,11 Jahre). In vier Fällen wurden die Bilddatensätze aufgrund weiterer neurochirurgischer Eingriffe (n=3) bzw. artefaktgestörtem MRT (n=1) nicht für die Auswertung verwendet.

Weitere statistische und klinische Daten siehe Tabelle 4.

3.2 Kontrollgruppe

Als Kontrollgruppe wurden 28 in Bezug auf Alter und Geschlecht passende, gesunde Kontrollprobanden (männlich n=14, weiblich n=14, Durchschnittsalter 43,43 Jahre, Standardabweichung 12,63 Jahre) aus dem Probandenpool der Klinik ausgewählt und mit dem gleichen MRT-Protokoll wie die Patienten untersucht. Die Aufklärung der Kontrollprobanden erfolgte analog zur Patientengruppe.

3.3 Kraniale Magnetresonanztomographie

Alle MRT-Untersuchungen wurden im Life&Brain Forschungszentrum der Universität Bonn, Abtlg. NeuroCognition-Imaging, durchgeführt. Verwendet wurde ein 3.0 Tesla Kernspintomograph (Magnetom Trio, Siemens, Erlangen) mit einer 8-Kanal Neurovaskulären Kopfspule (NV-Array, Siemens, Erlangen).

3.3.1 MRT-Protokoll

Es wurde eine modifizierte Jones-Sequenz zur Akquisition von diffusionsgewichteten MR-Bildern genutzt. Die Bilddatensätze wurden mittels Spin-Echo Echo Planar Imaging (EPI) mit einer Repeitionszeit (TR) von 12 s, einer Echozeit (TE) von 100 ms und 72 axial ausgerichteten Schichten mit einer Auflösung von 1,72×1,72×1,7 mm ohne EKG-Triggerung aufgenommen. Als paralleles Bildgebungsschema wurde die GRAPPA-Technik mit einem GRAPPA-Faktor von 2,0 genutzt. Die Diffusionswichtung erfolgte mit 60 isotrop verteilten Gradientenrichtungen und einem b-Wert 1000 s/mm². Neben den DWI-Bildern wurden sieben Datensätze ohne Diffusionswichtung auf-

genommen (sog. b0-Aufnahmen mit T2-Shine-Through), die als Referenzbilder zur Verbesserung der Bewegungskorrektur genutzt wurden. Die Akquisition der b0-Bilder erfolgte nach jedem Block mit 10 DWI-Aufnahmen und zum Ende jeder Wiederholung. Die hohe anguläre Auflösung bewirkt eine Verbesserung des Signal-Rauschen-Verhältnisses (SNR) und damit der Robustheit der Dichteabschätzung wie auch eine Verringerung des directional Bias. Um das SNR weiter zu verbessern, wurde die komplette Sequenz drei Mal aufgenommen und im Rahmen der Weiterverarbeitung gemittelt. Die Aufnahmezeit für die diffusionsgewichteten Aufnahmen betrug ca. 45 Minuten. Direkt nach dem DTI wurde ein T2-gewichteter 3D-Datensatz mit 192 Schichten aufgenommen (RARE; TR=2 s, TE=355 ms, Auflösung 1,0×1,0×1,0 mm, Flip angle 180°). T1-gewichtete Bilder wurden mit einer 3D MP-RAGE Sequenz mit 160 Schichten (TR=1300 ms, TI=650 ms, TE=3,97 ms, Auflösung 1,0×1,0×1,0 mm, Flip angle 10°) ebenfalls in gleicher Sitzung erhoben.

3.3.2 Verarbeitung der MRT-Daten

Die DICOM-Datensätze der Patienten und Probanden wurden vom MR-Tomographen über eine Netzwerkverbindung auf einen Archivserver übertragen. Die weitere Verarbeitung erfolgte auf einem 12-Prozessor-Clustersystem unter Debian Linux (Version 4.0, www.debian.org) mit Programmen aus dem FSL-Softwarepaket (Version 4.02, www.fmrib.ox.ac.uk/fsl; Smith et al., 2004). Alle Patienten- und Probanden-MRTs wurden von einem neuroradiologisch erfahrenen Facharzt für Neurologie in Bezug auf Bildqualität und eventuelle pathologische Befunde beurteilt. Nur qualitativ einwandfreie und vollständige Datensätze wurden für die weitere Analyse verwendet. Zunächst wurden die DICOM-Datensätze in eine 4D NIFTI-Datei umgewandelt (Cox et al., 2004). Zur Bewegungskorrektur wurde unter FLIRT ein 7-Parameter-Modell mit Global Rescale Registrierung (Mutual Information Cost Function) angewendet. Hierbei wurden alle Baseline b0-Bilder auf ein Referenz b0-Bild angepasst und die resultierende Transformationsmatrix auf die dem jeweiligen b0-Bild vorausgehenden diffusionsgewichteten Bilder angewendet. Hierdurch ergibt sich eine Korrektur für Kopfbewegungen des Patienten/Probanden alle 2 Minuten während der Messung. Nach der Korrektur für Eddy-Currents wurden die drei Wiederholungen gemittelt, um ein verbessertes Signal-Rauschen-Verhältnis zu erreichen. Zur Differenzierung zwischen Gehirn und Schädelknochen wurde mittels BET (Brain Extraction Tool; Smith, 2002) eine binäre Maske berechnet (1=Gehirn, 0=Knochen, Hirnhäute etc.) und zur Erstellung von Bildda-

tensätzen, die ausschließlich das Gehirn enthalten, auf b0- und DWI-Bilddatensätze angewendet. Hierbei wurde ein Schwellwert von 0,2 genutzt. Aus den so vorverarbeiteten DWI-Datensätzen wurden dann mittels FDT-DTIFIT Karten der Fraktionellen Anisotropie (FA), der durchschnittlichen Diffusivität (MD), der Eigenwerte λ_1 , λ_2 , λ_3 und der Eigenvektoren e_1 , e_2 , e_3 wurden berechnet (Smith et al., 2004).

Für die voxelweise statistische Analyse der DTI-Daten wurde das TBSS-Verfahren (Version 1.1; Smith et al., 2007), ebenfalls ein Teil von FSL, wie auch SPM5 unter Matlab (The Mathworks Inc., Natick, MA, USA) verwendet. Bei TBSS handelt es sich um eine neuere Methode, um ähnlich der voxelbasierten Morphometrie (VBM) Gruppenvergleiche auf Basis von Diffusionsparametern durchzuführen, die im Vergleich zur konventionellen VBM-Analyse einige Vorteile bietet (theoretische Grundlagen siehe 2.2.6). Allerdings werden hierbei ausschließlich Veränderungen der im Trakt-Skelett abgebildeten weißen Substanz detektiert; Veränderungen der grauen Substanz werden nicht erfasst.

Zunächst wurden die FA-Karten aller Patienten einer Gruppe und die zugeordneten Kontrollprobanden in ein Arbeitsverzeichnis kopiert. Weiterhin wurde auf alle FA-Bilder ein Skalierungsfaktor von 10.000 angewendet, um ein Intensitätsspektrum der FA-Werte von 0 bis 1.000 zu erreichen, wie von TBSS in der genutzten Softwareversion verlangt. Die FA-Karten wurden nun mithilfe von nicht-linearen Registrieralgorithmen auf das mit FSL mitgelieferte FMRIB58 Standard Space FA-Template registriert (Rueckert et al., 1999). Ein studienspezifisches FA-Template wurde durch Mittelung der einzelnen FA-Karten generiert. In der Folge wurde ein studienspezifisches Skelett, das die wichtigsten Fasertraktsysteme abbildet, erstellt und manuell vom Untersucher ein Schwellenwert für dessen Darstellung und Weiterverarbeitung festgelegt (verwendeter Standardwert: 2.000). Das hiermit eingegrenzte Skelett wurde für die Erstellung eines spezifischen Skeletts für jeden Patienten bzw. Probanden genutzt, indem die FA-Werte eines jeden durch das Skelett abgebildeten Voxels auf das Gruppenskelett projiziert wurden. Alle Einzelskelette wurden dann in einer vierdimensionalen Nifti-Datei abgespeichert (mit der Probandennummer als vierte Dimension). Auf Basis dieser Gruppendatei und der skelettspezifischen Maske wurden nun die statistischen Operationen in Form von Gruppenvergleichen mit FSL Randomise (Nichols und Holmes, 2002) auf Basis von nicht-parametrischen Tests durchgeführt. Be-

rechnet wurden die in Tabelle 3 genannten Gruppenvergleiche zwischen Patienten und Kontrollprobanden sowie Korrelationsanalysen in Bezug auf Geschlecht, Alter, Anfallsart, chirurgischen Zugangsweg, postoperativen Anfallsstatus, Alter zum Zeitpunkt der Operation, Anzahl der Jahre zwischen Operation und MRT durchgeführt. Zusätzlich wurden die genannten klinischen Parameter als Kovariate bei den t-Tests verwendet. Hierzu wurden unter Verwendung des General Linear Model (GLM) Gruppenzuordnungen und Kontraste definiert.

	LHS	RHS
Kontrollprobanden LHS	LHS < KP LHS	
	LHS > KP LHS	
Kontrollprobanden RHS		RHS < KP RHS
		RHS > KP RHS
RHS	LHS > RHS	
	LHS < RHS	

Tabelle 3: Kontraste der Gruppenanalysen. KP=Kontrollgruppe

Die hierbei berechneten Ergebnisse wurden FWE- (Family wise error-) korrigiert und nur Cluster mit einer Voxelanzahl größer 3 und einem p-Wert < 0,05 wurden als signifikant erachtet. Die Ergebnis-Karten wurden auf das Skelett und das FA-Template wie auch das T1-MNI152 Standard-Template projiziert. FSLView (Teil des FSL Softwarepakets) und seine Atlas-Tools (ICBM-DTI81 white matter labels atlas, ICBM-DTI81 white matter labels atlas und JHU white-matter tractography atlas; Hua et al., 2008; Wakana et al., 2004) sowie allgemeine Handbücher und Atlanten der Neuroanatomie wurden verwendet, um die mittels TBSS-Analyse festgestellten Veränderungen der Diffusionsparameter anatomischen Strukturen im MNI152-Space zuzuordnen.

Da sich der Ansatz des TBSS-Verfahrens auf durch das Skelett repräsentierte große Fasertrakte beschränkt, wurden die mittels TBSS prozessierten FA-Daten (all_FA.nii.gz) zusätzlich mit dem VBM Statistik Modul von SPM5 (Ashburner und Friston, 2000) analysiert, wodurch diese Einschränkung entfällt. Hierzu wurde die von TBSS generierte Gruppen-4D-Nifti-Datei in einzelne Dateien aufgespalten, die jeweils die FA-Karte des Patienten bzw. Probanden enthalten. Transformationen oder eine Registrierung waren nicht mehr notwendig, da die FA-Karten bereits im Rahmen des TBSS-Verfahrens auf das MNI152-Template registriert wurden. Die methodisch

bedingte etwas geringere Genauigkeit des Alignments wurde aufgrund der möglichen zusätzlichen Informationen in Kauf genommen. Die Dateien wurden dann in die VBM-Toolbox von SPM geladen und die gleichen Gruppenkontraste und Korrelationsparameter wie oben beschrieben definiert (siehe Tab. 3). Die Ergebnisse wurden ebenso mit $p < 0,05$ FWE-korrigiert, auf das MNI152-Template projiziert und analog unter Verwendung der o. g. Atlanten ausgewertet.

Inzwischen steht TBSS in der Version 1.2 zur Verfügung, wodurch sich einige Änderungen in Bezug auf Vorverarbeitung, Registrierung und statistische Auswertung ergeben. Diese sind hier nicht berücksichtigt.

3.3.2 Läsions-Volumetrie

Um das Ausmaß der Resektionen zwischen den Gruppen zu vergleichen, wurde eine manuelle Läsionsvolumetrie von zwei unterschiedlichen Bearbeitern (JF, JS) durchgeführt. Hierzu wurden die in gleicher Sitzung wie das DTI aufgenommenen, hochauflösenden strukturellen MRT-Bilder (T1-Wichtung) verwendet. Die Bilder wurden in FSLView geladen und mithilfe des Maskierungstools Freihandmasken erstellt. Die einzelnen Masken wurden mithilfe von FLIRT (s. o. und Jenkinson und Smith, 2001) in den MNI152-Space transformiert und dann jeweils in ihrer Gruppe (LHS/RHS) mit der FSLMATHS Toolbox addiert. Die entstandenen Gruppenmasken weisen Werte von 0 bis 19 (LHS) bzw. 21 (RHS) auf. Ein Wert von 0 bedeutet hierbei, dass das diesem Voxel entsprechende Gehirngewebe in keinem Fall entfernt wurde; entsprechend bedeutet ein Wert von 19 bzw. 21, dass das Gehirngewebe, das dieser Voxel repräsentiert, in allen Fällen entfernt wurde. Zusätzlich wurde das Läsionsvolumen (in ml) für jeden Patienten berechnet und in die statistische Auswertung einbezogen.

3.4 Klinische Parameter

Im Rahmen des Aufklärungsgespräches wurde, ausgehend von der elektronischen Patientenakte des Patienten, ein kurzer Status erfasst. Unter anderem wurden Daten zur aktuellen Anfallsfrequenz sowie aktueller und früherer Antikonvulsiva-Medikation erhoben und mit Daten zur Krankengeschichte und Therapie aus der Patientenakte erweitert.

Mit SPSS 17 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) wurden Korrelationsanalysen in Bezug auf die klinischen Parameter Geschlecht, Alter, Anfallsart, Therapie mit Antiepileptika, chirurgischer Zugangsweg, postoperativen Anfallsstatus, Alter zum Zeitpunkt der Operation, Läsionsvolumen,

Anzahl der Jahre zwischen Operation und MRT durchgeführt. Zur Beurteilung des Anfallsstatus zum Untersuchungszeitpunkt wurden zwei verschiedene Klassifikationen verwendet. Hierfür wurde eine Klassifikation des postoperativen Anfallsstatus unter Bewertung der zeitlichen Komponente definiert und angewendet. Hierzu wurden vier verschiedene Klassen vorgeschlagen:

- Klasse 0: keinerlei postoperative Anfälle jedweder Semiologie, keine Auren
- Klasse 1: Auftreten von Anfällen oder Auren nur innerhalb der ersten zwei Jahre nach Operation. Keinerlei Anfälle od. Auren zum Untersuchungszeitpunkt
- Klasse 2: Auftreten von Anfällen oder Auren auch noch nach mehr als zwei Jahren nach Operation. Keinerlei Anfälle od. Auren zum Untersuchungszeitpunkt
- Klasse 3: weiterhin bestehendes Anfallsleiden

Weiterhin wurde die Klassifikation nach Engel (1987; 1993) genutzt, die vor allem eine Beurteilung der Anfallsfrequenz ermöglicht:

- Klasse I: anfallsfrei oder nur noch Auren
- Klasse II: weniger als zwei Anfälle pro Jahr oder ausschließlich nichtbehindernde nächtliche Anfälle
- Klasse III: Reduktion der Anfallshäufigkeit um mehr als 75 %
- Klasse IV: unveränderte Anfallsfrequenz oder Reduktion um weniger als 75 %

Ausführliche statistische und klinische Daten siehe Tabelle 4.

Alter bei MRT	Alter bei OP	Alter bei Krankheitsbeginn	Geschlecht	präoperativer Anfallstyp	Anzahl Jahre nach OP	OP-Verfahren	OP-Seite	Zugangsweg	aktuelle Antikonvulsivamedikation	postoperativer Anfallsstatus – eigene Klassifikation	aktueller Anfallsstatus – Engel Klassifikation
39	33	1	F	CPS, SGTC	6	SAH	links	transcortical	LTG	1	I
29	25	6	F	SPS,CPS, SGTC	4	SAH	rechts	transsyllvisch	CBZ	1	I
46	43	8	M	CPS, SGTC	4	TLR	rechts	transcortical	LTG, LEV	2	I
44	39	7	F	CPS	5	SAH	links	transsyllvisch	CBZ	0	I
38	28	15	F	SPS, CPS, SGTC	10	SAH	links	transsyllvisch	LTG, LEV	1	I
50	46	5	F	CPS, SGTC	4	SAH	links	transsyllvisch	OXC	0	I
75	69	26	M	SPS, CPS, SGTC	6	SAH	rechts	transsyllvisch	keine	1	I
47	38	5	F	CPS, SGTC	9	SAH	rechts	transsyllvisch	LTG, LEV	3	IV
50	41	4	F	SPS, CPS, SGTC	9	SAH	links	transcortical	CBZ	2	II
48	45	6	M	SPS, CPS, SGTC	3	SAH	rechts	transsyllvisch	LTG (red.)	1	I
56	46	14	M	SPS, CPS, SGTC	10	SAH	links	transsyllvisch	LTG, LEV	3	I
58	53	11	F	CPS	5	SAH	rechts	transsyllvisch	keine	0	I
19	17	7	F	SPS, CPS, SGTC	3	SAH	links	transsyllvisch	keine	0	I
37	33	19	M	CPS, SGTC	4	SAH	rechts	transsyllvisch	keine	0	I
51	42	31	M	CPS, SGTC	9	SAH	rechts	transsyllvisch	keine	1	I
46	42	22	M	CPS	4	SAH	links	transsyllvisch	CBZ	0	I
48	39	12	M	CPS, SGTC	9	SAH	rechts	transcortical	LTG	0	I
33	24	1	F	SPS, CPS, SGTC	9	SAH	rechts	transsyllvisch	LTG,LEV,ZON	3	III
62	57	27	F	SPS, CPS, SGTC	5	SAH	links	transsyllvisch	LEV,CLB,OXC	3	I
30	21	14	M	CPS	9	SAH	rechts	transsyllvisch	CBZ	2	I
42	36	12	F	CPS	6	SAH	rechts	transsyllvisch	LEV,OXC	3	I
41	38	33	M	CPS	3	SAH	rechts	transsyllvisch	LEV,OXC	1	I
60	51	2	M	CPS	9	SAH	links	transsyllvisch	LTG,CBZ	2	I
45	40	18	M	CPS, SGTC	5	SAH	links	transsyllvisch	keine	0	I
47	38	13	M	CPS	9	SAH	links	transsyllvisch	LEV,CBZ	2	I
51	42	3	F	SPS, CPS, SGTC	9	TLR	links	transcortical	keine	0	I
46	35	3	M	CPS	11	SAH	rechts	transsyllvisch	LEV,CBZ	2	I
41	36	1	M	SPS, CPS, SGTC	5	SAH	links	transsyllvisch	LTG,LEV,OXC	3	II
55	52	28	M	SPS, CPS, SGTC	3	SAH	links	transsyllvisch	LTG	0	I
45	42	24	M	CPS, SGTC	3	SAH	links	transsyllvisch	CBZ	0	I
42	32	1	F	CPS, SGTC	10	SAH	rechts	transsyllvisch	keine	0	I
41	30	5	F	CPS	11	SAH	rechts	transsyllvisch	LEV,CBZ	2	I
50	39	9	F	CPS	11	SAH	rechts	transsyllvisch	LTG (red.)	0	I
27	16	1	M	SPS	11	SAH	rechts	transsyllvisch	LEV,CBZ	3	I

60	57	32	F	SPS, CPS, SGTC	3	SAH	rechts	transsylvisch	CBZ,ZNS	3	IV
41	31	1	M	CPS, SGTC	10	TLR	links	transcortical	keine	0	I
41	32	1	F	SPS, CPS, SGTC	9	SAH	links	transsylvisch	LTG	1	I
23	14	5	M	CPS	9	SAH	links	transsylvisch	keine	3	II
28	25	11	F	CPS	4	SAH	rechts	transsylvisch	OXC	3	III
52	43	18	F	CPS, SGTC	9	SAH	rechts	transsylvisch	LEV	2	I

Tabelle 4: Klinische Daten

Anfallstypen:

SPS Einfach-partielle Anfälle (Simple partial seizures)

CPS Komplex-partielle Anfälle (Complex partial seizures)

SGTC Sekundär-generalisierte Anfälle (Secondary generalized tonic-clonic seizures)

OP-Verfahren:

TLR 2/3-Resektion des Temporallappen

SAH selektive Amygdalohippocampektomie

Klassifikation des postoperativen Anfallsstatus (eigene Klassifikation):

0 keinerlei postoperative Anfälle oder Auren

1 Anfälle nur früh-postoperativ (in den ersten 2 Jahren nach OP, jetzt keine Anfälle)

2 Anfälle auch noch später als 2 Jahre nach OP, jetzt keine Anfälle

3 weiterhin bestehende Anfälle

Engel Klassifikation des Outcome nach epilepsiechirurgischen Eingriffen (nach Engel, 1987; 1993):

I anfallsfrei oder nur noch Auren nach der OP

II selten auftretende Anfallereignisse (weniger als 2 Anfälle/Jahr oder nur nicht behindernde Anfälle)

III Reduktion der Anfallshäufigkeit um mehr als 75 %

IV keine Veränderung oder Reduktion der Anfallsfrequenz um weniger als 75 %

4. Ergebnisse

4.1 Klinische Daten

Von den in die Studie eingeschlossenen Patienten war die Mehrheit (75 %, n=30) zum Untersuchungszeitpunkt vollständig anfallsfrei (Klassen 0, 1 und 2 der eigenen Klassifikation). Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen rechts- und linksseitiger HS und Operation oder der Art des operativen Eingriffs (SAH vs. TLR). Unter Verwendung der Engel-Klassifikation (Engel 1987, 1993) konnten 33 Patienten (82,5 %) der Klasse I (anfallsfrei oder nur noch Auren) zugeordnet werden (siehe auch Tabelle 6). Das Läsionsvolumen betrug bei Patienten nach linksseitiger Operation 12,945 ml (\pm 5,71 ml) und nach rechtsseitiger Operation 10,546 ml (\pm 6,05 ml), der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,093$). Das Resektionsausmaß bei LHS bzw. RHS ist in den Abbildungen 21 dargestellt.

Korrelationen zwischen Outcome und verschiedenen klinischen Parametern (Anzahl Jahre post-OP, Läsionsvolumen, präoperativer Anfallsstatus) konnten nicht festgestellt werden.

Eine Übersicht über alle Patientendaten ist in Tabelle 4 dargestellt.

Antikonvulsiva (aktuell)	Anzahl der Patienten
Carbamazepin (CBZ)	12
Clobazam (CLB)	1
Levetiracetam (LEV)	14
Lamotrigin (LTG)	13
Oxcarbazepin (OXC)	6
Zonisamid (ZNS)	1
keine Antikonvulsivatherapie	10

Tabelle 5: verordnete Antikonvulsiva zum Untersuchungszeitpunkt (Kombinationen zählen doppelt)

Engel-Klassifikation			Eigene Klassifikation		
Klasse	Anzahl	Prozent	Klasse	Anzahl	Prozent
I	33	82,5 %	0	14	35,0 %
II	3	7,5 %	1	8	20,0 %
III	2	5,0 %	2	8	20,0 %
IV	2	5,0 %	3	10	25,0 %

Tabelle 6: Anfallsoutcome nach Engel-Klassifikation bzw. eigener Klassifikation (Erläuterung siehe 3.4)

4.2 Allgemeine Analyse der Diffusionsparameter

Sowohl in der Patientengruppe mit linksseitiger Hippocampussklerose als auch in der Gruppe mit rechtsseitiger Hippocampussklerose und Operation konnten im Vergleich zur Kontrollgruppe weitreichende Cluster mit einer Abnahme der Fraktionellen Anisotropie festgestellt werden. Diese Veränderungen betreffen das gesamte Gehirn und sind nicht auf den ipsilateralen Temporallappen oder die entsprechende Hemisphäre beschränkt. Die Veränderungen im Temporallappenbereich erscheinen beinahe symmetrisch und die gleichen Strukturen bei LHS und RHS umfassend, die extratemporalen Affektionen umfassen hingegen andere Strukturen und scheinen bei linksseitiger Erkrankung und Operation größer zu sein; dies gilt insbesondere für die FA-Veränderungen in der kontralateralen Hemisphäre. Das Muster der extratemporalen Veränderungen jedoch ist unterschiedlich. Weiterhin ist das Signifikanzniveau der ipsilateralen Veränderungen bei LHS-Patienten höher als in der RHS-Gruppe.

Die Ergebnisse der statistischen Analyse von SPM und TBSS waren größtenteils überlappend, die TBSS-Daten wiesen jedoch, wie bereits von Focke et al. (2008) berichtet, eine höhere räumliche Konzentration auf. Die SPM-Ergebnisse werden daher hier nicht zusätzlich berichtet, sondern nur als Abbildung dargestellt (Abb 16 und 17). Auffallend ist jedoch, dass die von SPM als statistisch signifikant berechneten FA-Veränderungen weitaus symmetrischer erscheinen als die TBSS Ergebnisse.

Korrelationsanalysen in Bezug auf klinische Daten (Läsionsvolumen, prä- und postoperative Anfallsfrequenz und Anfallsart, Zugangsweg, Alter bei OP, Alter bei Erkrankungsbeginn, Zeitraum zwischen OP und MRT) und veränderten Diffusionsparametern ergaben keine signifikanten Ergebnisse. Die Analysen wurden sowohl mit TBSS als auch SPM berechnet. Die Anwendung des OP-Typs (selektive Amygdalohippocampektomie versus 2/3-Temporallappenresektion) als Nebenvariable im Gruppenvergleich zeigte ein dem Ausmaß der TL-Resektion entsprechendes Areal mit veränderten Diffusionseigenschaften.

Unter Verwendung eines Clusterbasierten statistischen Modells und FWE-Korrektur (Family-wise error) waren keine Areale mit Zunahme der Fraktionellen Anisotropie zu detektieren.

Alle Strukturen, die in den jeweiligen Gruppenvergleichen eine FA-Abnahme aufweisen sind in den Tabellen 7 und 8 dargestellt.

4.3 FA-Veränderungen bei linksseitiger Hippocampusklerose und Operation

Die TBSS-Analyse zeigte im Vergleich zur Kontrollgruppe ausgedehnte FA-Reduktion in der ipsilateralen Hippocampusregion und dem Temporallappen als Äquivalent zum entfernten Hirngewebe. Neben diesen direkt operationsbedingten Veränderungen (Resektionsausmaß siehe Abb. 21) konnten ausgedehnte Cluster mit FA-Reduktion in großen Fasertrakten wie dem Corpus callosum ($p=0,0010$), Gyrus cingulum ($p=0,0192$), Fasciculus uncinatus ($p=0,0002$) und dem Tractus corticospinalis ($p=0,0024$). Von den großen Assoziationsbahnen waren Fasciculus longitudinalis superior ($p=0,0058$), Fasciculus longitudinalis inferior ($p=0,0002$) und Fasciculus frontooccipitalis inferior ($p=0,0058$) betroffen. In der kontralateralen Hemisphäre zeigte sich eine FA-Abnahme im Fasciculus longitudinalis inferior ($p=0,0058$). Alle Strukturen, die Veränderungen aufweisen, sind in der Tabelle 7 aufgeführt.

Unter Verwendung der Zugehörigkeit zur SAH- bzw. TLR-Gruppe als Kovariate konnten umfangreichere Affektionen des Fasciculus longitudinalis inferior und des Fasciculus uncinatus bei Patienten nach 2/3-Temporallappenresektion festgestellt werden.

Lokalisation	FA-Werte	FA-Werte	p-Werte
	Patientengruppe	Kontrollgruppe	
<i>ipsilateral</i>			
Fasciculus longitudinalis superior / Fasciculus arcuatus	0,538	0,614	0,0058
Cingulum	0,586	0,650	0,0192
posteriores Corpus callosum	0,702	0,771	0,0010
Forceps minor	0,641	0,720	0,0308
Fasciculus uncinatus	0,296	0,650	0,0002
Fasciculus fronto-occipitalis	0,499	0,624	0,0006
Fasciculus longitudinalis inferior	0,541	0,620	0,0002
Hippocampaler Teil des Cingulum und posteriorer Gyrus parahippocampalis	0,614	0,716	0,0006
Tractus corticospinalis	0,624	0,699	0,0024
<i>kontralateral</i>			
Fasciculus longitudinalis inferior	0,597	0,672	0,0078

Tabelle 7: FA-Abnahme bei LHS-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe. Es sind nur Fasertrakte mit statistisch signifikanter FA-Abnahme ($p < 0.05$) angegeben; bei Änderungen des Signifikanzniveaus im Verlauf des Traktes ist nur der höchste Wert angegeben.

4.4 FA-Veränderungen bei rechtsseitiger Hippocampussklerose und Operation

In der ipsilateralen Hemisphäre sind bei Patienten mit rechtsseitiger Erkrankung und Resektion Affektionen des Fasciculus uncinatus ($p=0,0002$), des anterioren Corpus callosum ($p=0,027$), Gyrus cingulum ($p=0,0214$) und dem Tractus corticospinalis ($p=0,0038$) nachweisbar. Mit Tractus longitudinalis superior ($p=0,0068$) und inferior ($p=0,0002$) sind auch hier die großen Assoziationsfasern betroffen. Zusätzlich konnte eine FA-Abnahme im Bereich der ipsilateralen Radiatio thalamica ($p=0,0026$) festgestellt werden. In der linken, also kontralateralen Hemisphäre zeigte sich eine Affektion des Gyrus cingulum ($p=0,033$). Alle Strukturen, die Veränderungen aufweisen, sind in der Tabelle 8 aufgeführt.

Lokalisation	FA-Werte	FA-Werte	p-Werte
	Patientengruppe	Kontrollgruppe	
<i>ipsilateral</i>			
Fasciculus longitudinalis superior / Fasciculus arcuatus	0,478	0,551	0,0068
Cingulum	0,443	0,519	0,0214
Corpus callosum	0,537	0,604	0,027
Fasciculus uncinatus	0,281	0,574	0,0002
anteriore Thalamustrahlung	0,484	0,558	0,0026
Fasciculus fronto-occipitalis	0,387	0,560	0,0002
Fasciculus longitudinalis inferior	0,464	0,539	0,0002
Hippocampaler Teil des Cingulum und posteriorer Gyrus parahippocampalis	0,275	0,433	0,008
Tractus corticospinalis	0,593	0,654	0,0026
<i>kontralateral</i>			
posteriores Cingulum	0,532	0,601	0,033

Tabelle 8: FA-Abnahme bei RHS-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe. Es sind nur Fasertrakte mit statistisch signifikanter FA-Abnahme ($p<0.05$) angegeben; bei Änderungen des Signifikanzniveaus im Verlauf ist nur der höchste Wert angegeben.

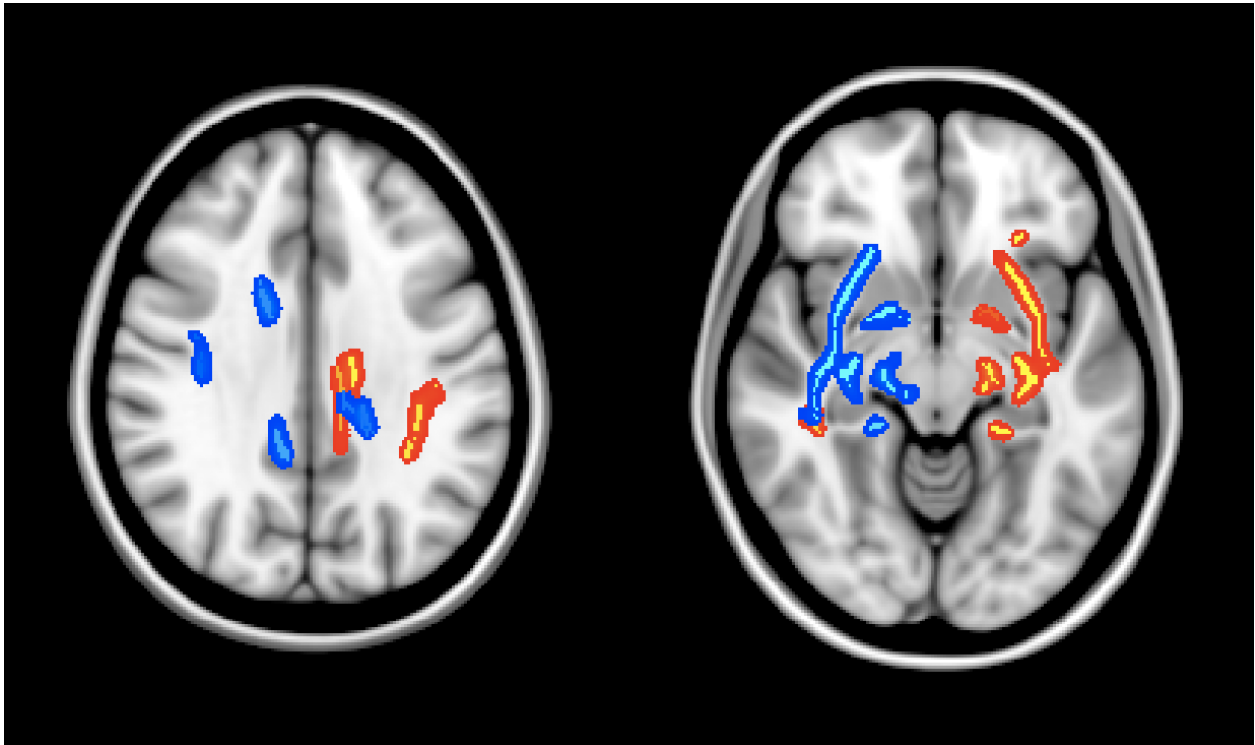


Abbildung 15: TBSS-Resultate beider Gruppen im axialen Schnitt (rot=LHS, blau=RHS)

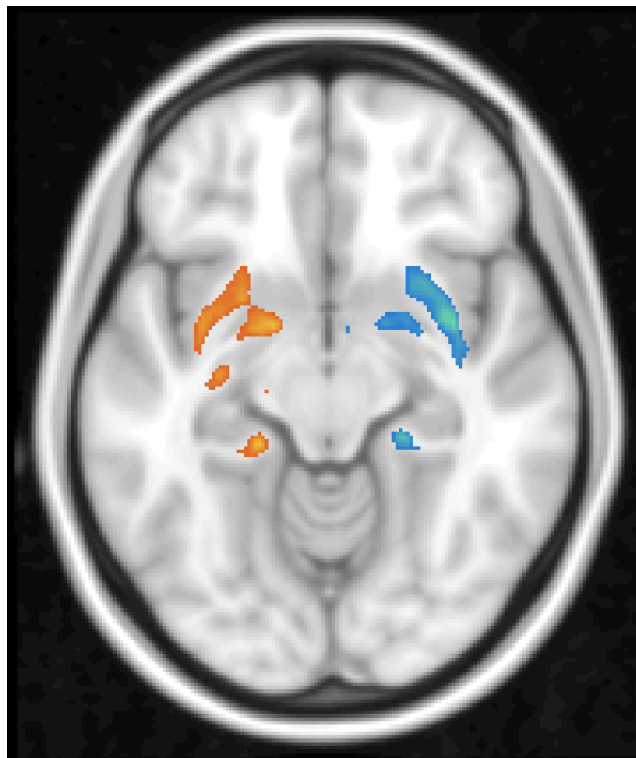


Abbildung 16: SPM-Resultate beider Gruppen im axialen Schnitt (rot=LHS, blau=RHS)

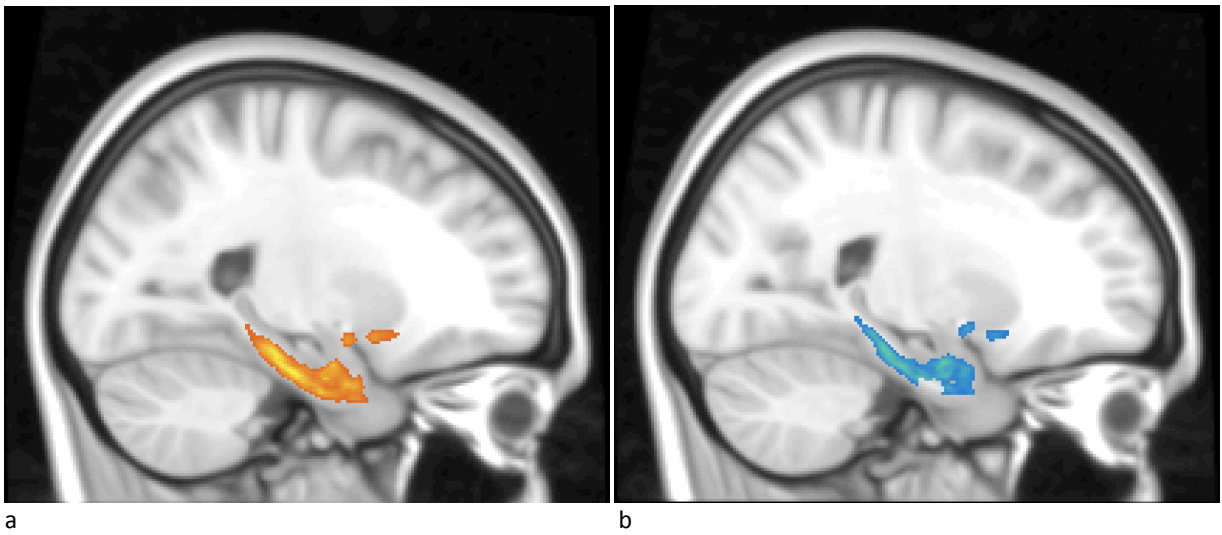


Abbildung 17: SPM-Ergebnisse der LHS Gruppe im linken Temporallappen (a) und der RHS-Gruppe im rechten Temporallappen (b) in der sagittalen Schnittebene

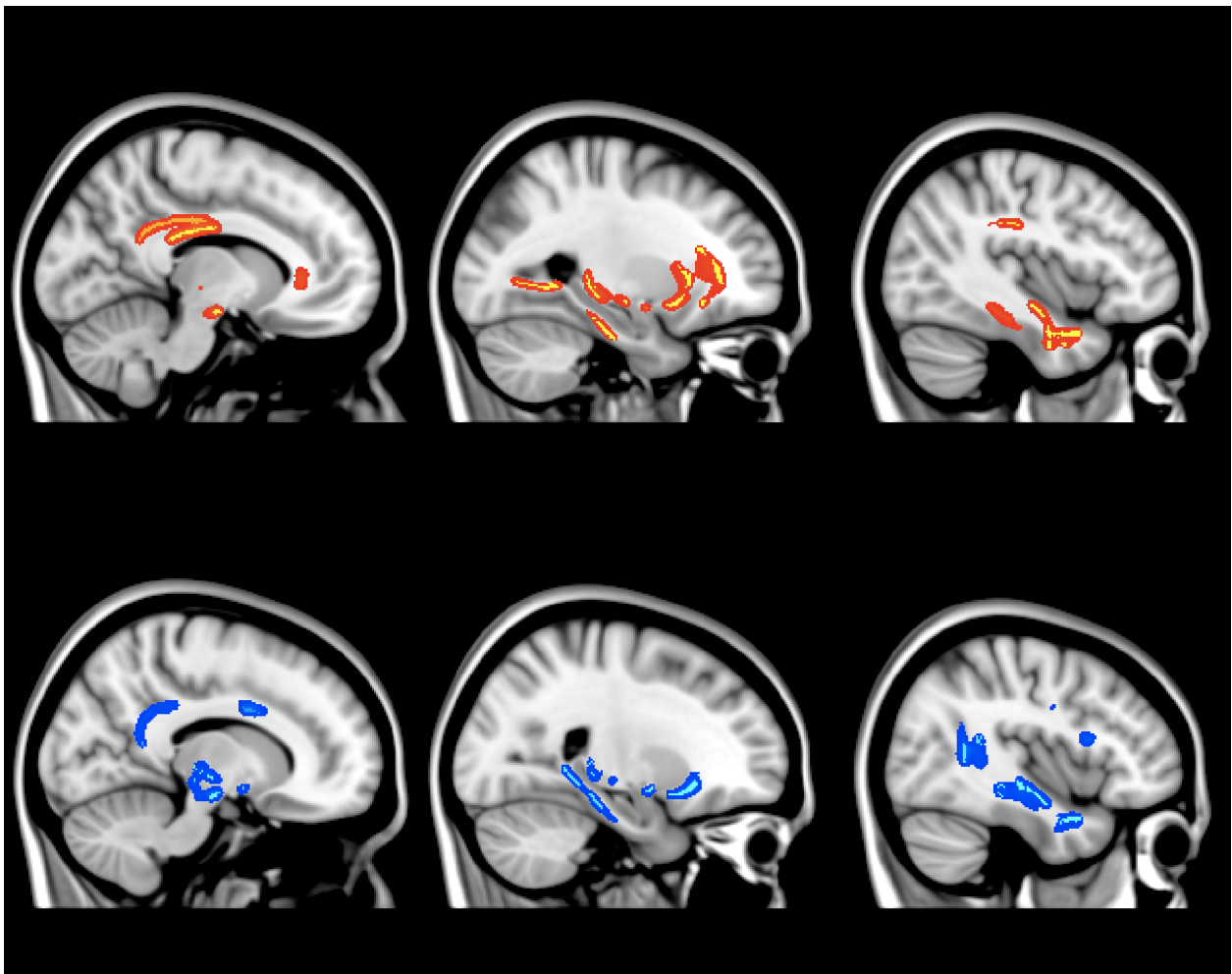


Abbildung 18: TBSS-Resultate beider Gruppen im sagittalen Schnitt (obere Reihe/rot=LHS und von der Mittellinie ausgehend nach links lateral, untere Reihe/blau=RHS und von der Mittellinie ausgehend nach rechts lateral)

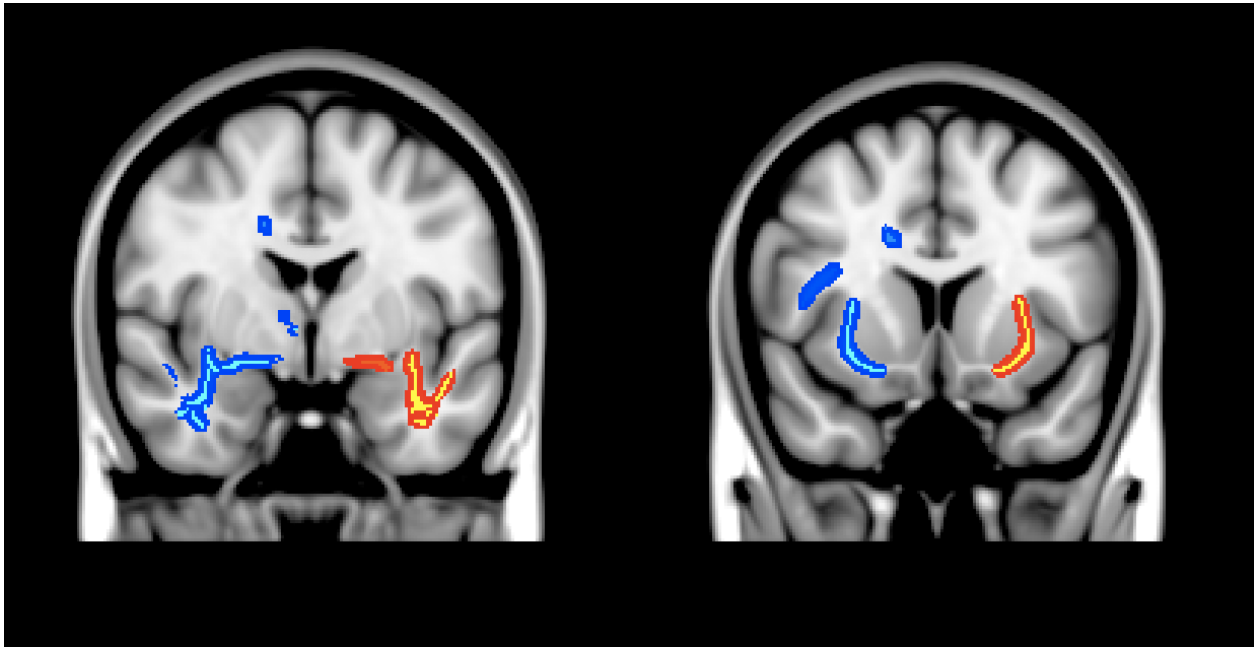


Abbildung 19: TBSS-Resultate beider Gruppen im coronaren Schnitt (rot=LHS, blau=RHS)

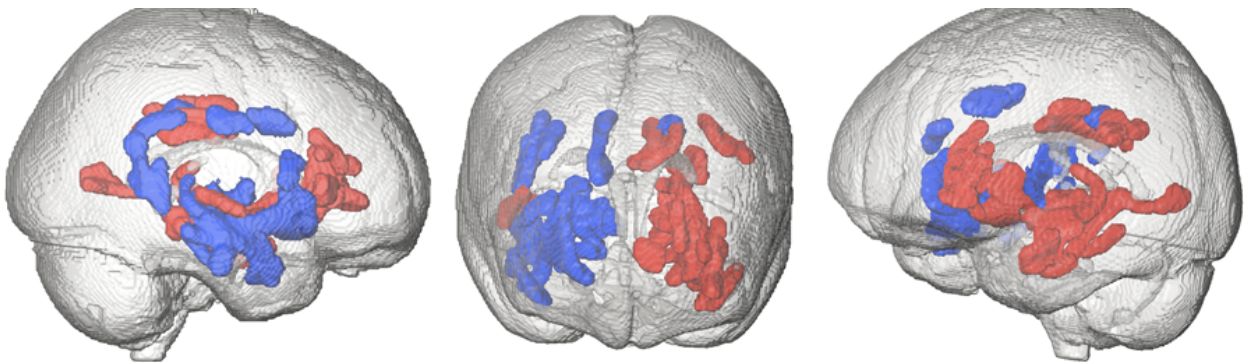


Abbildung 20: 3D-Darstellung der TBSS-Resultate beider Gruppen (rot=LHS, blau=RHS)

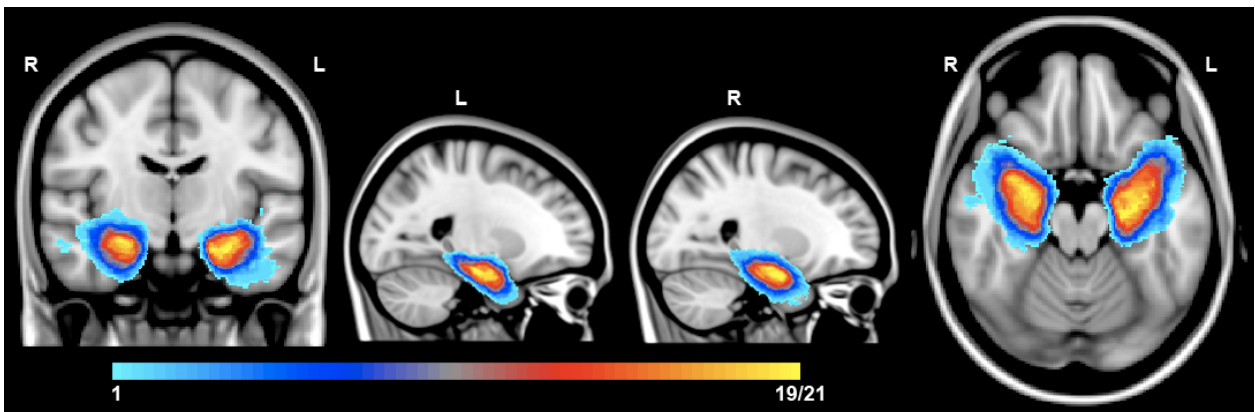


Abbildung 21: Ausmaß der Resektionen (Läsions-Volumetrie)



Abbildung 22: Abnahme der FA bei Verwendung des Resektionsausmaßes als Kovariate in der LHS-Gruppe

5. Diskussion

Im Rahmen der Studie konnten umfassende Veränderungen von Diffusionsparametern in der weißen Substanz von Patienten mit TLE nach einem epilepsiechirurgischen Eingriff nachgewiesen werden. Diese waren nicht auf den epileptogenen Herd und seine direkte Umgebung bzw. den Temporallappen beschränkt, sondern betrafen verschiedene Fasertrakte in der ipsi- und kontralateralen Hemisphäre. Betroffen waren insbesondere Fasertrakte des ipsilateralen Temporallappens, des limbischen Systems und große mit dem Temporallappen verbundene Trakte. Auch wenn ein Großteil der Veränderungen bei links- und rechtsseitiger Hippocampusklerose symmetrisch die jeweiligen ipsilateralen Trakte betreffen, so scheint die linksseitige TLE mit umfangreicheren Alterationen der weißen Substanz einherzugehen. Drei verschiedene Ursachen für lokale und entfernt liegende Veränderungen erscheinen hierfür möglich:

- 1) Deafferentierung und nachfolgende Atrophie
- 2) Excitotoxische Effekte der elektrischen epileptischen Aktivität, ausgehend von einem lokalen oder entfernt liegenden epileptogenen Fokus
- 3) Primär im Rahmen der Hirnentwicklung entstandene Veränderungen

(nach Mueller et al., 2009)

Da ausschließlich postoperative Daten zur Analyse zur Verfügung standen, ist eine Unterteilung in prä- und postoperative Affektionen nur durch Vergleich mit Ergebnissen bereits veröffentlichter Arbeiten (u. a. Concha et al., 2009; Focke et al., 2008; Hagler et al., 2008) möglich. Um eine abschließende Beurteilung prä- und postoperativer struktureller Veränderungen bei TLE mit HS vorzunehmen, sind längerfristige longitudinale Studien notwendig, wie sie an der hiesigen Klinik im Rahmen des Sonderforschungsbereichs SFB/TR3 „Mesiale Temporallappenepilepsien“ bereits begonnen wurden.

Bei der FA-Abnahme in der ipsilateralen Hippocampusregion handelt es sich am ehesten um eine direkte Folge des epilepsiechirurgischen Eingriffes. Hierbei werden aufgrund des WM-Skelett-basierten Ansatzes von TBSS jedoch nur größere Fasertrakte erfasst, d. h. der Hippocampus als Struktur der grauen Substanz wird nicht erfasst. Dies ist der einzige Bereich, wo die voxelbasierte SPM-Analyse gegenüber TBSS einen Vorteil bietet, indem sie diese Veränderungen

einschliesst und die Läsion in größerem Umfang abbildet (siehe Abb. 16 und 17). Eine genaue Läsionsmaskierung ausschließlich basierend auf den FA-Werten ist jedoch auch mit SPM nicht möglich, da die graue Substanz aufgrund ihrer nur minimalen Gerichtetheit der Diffusion durch FA-Werte zwischen 0,08 und 0,15 repräsentiert wird und diese näher an den Werten für Liquor (um 0) liegen. Dementsprechend ist der Unterschied zwischen FA-Werten des Liquor (CSF) zu FA-Werten der intakten grauen Substanz deutlich geringer als zur weißen Substanz. Die Läsionsvolumina zwischen den LHS- und RHS-Gruppen unterscheiden sich leicht, jedoch nicht in signifikantem Umfang. Grund für das etwas höhere Läsionsvolumen in der LHS-Gruppe könnte sein, dass in dieser Gruppe 2 Patienten mit einer 2/3-Resektion des Temporallappens behandelt wurden, während dies in der RHS-Gruppe nur bei einem Patienten erfolgte. Das Ausmaß der Resektion in den verschiedenen Ebenen und Gruppen ist in Abb. 21 dargestellt.

FA-Veränderungen im Bereich der Temporallappen

Wie nach einem neurochirurgischen Eingriff in diesem Bereich zu erwarten, folgt auf die Deafferenzierung von direkt mit dem Hippocampus verbundenen Fasertrakten die Wallersche Degeneration. Hierbei handelt es sich um eine Reaktion auf die Schädigung eines peripheren oder zentralen Axons. Sie ist gekennzeichnet durch Einwanderung von Makrophagen in die geschädigte Zone und Abnahme der Myelinisierung. Diese Veränderungen beginnen in der Regel innerhalb von 12 Stunden nach der Deafferenzierung und werden nach einigen Wochen durch Fibrose und Atrophie der betroffenen Trakte abgeschlossen. Erste Veränderungen sind im konventionellen MRT nach drei bis vier Wochen sichtbar, mithilfe von diffusionsgewichteten MR-Techniken sind jedoch auch schon im Frühstadium Signalunterschiede detektierbar (Thomalla et al., 2004). Es wird davon ausgegangen, dass die Wallersche Degeneration nach spätestens einem Jahr ein chronisches Stadium erreicht hat, in dem nur noch marginale neue Veränderungen auftreten (Pierpaoli et al., 2001). In der untersuchten Patientengruppe betrifft diese Form der Degeneration vor allem den verbleibenden Rest des posterioren Gyrus parahippocampalis; der anteriore Teil (bestehend aus dem entorhinalen und perirhinalen Cortex) wird sowohl bei der selektiven Amygdalohippocampektomie als auch der Temporallappenteilresektion entfernt. Squire und Zola-Morgan (1991) beschreiben den entorhinalen Cortex als den wichtigsten Ursprung hippocampaler Efferenzen und Afferenzen. Der entorhinale Cortex wiederum erhält einen Großteil

seiner Projektionen vom angrenzenden posterioren Gyrus parahippocampalis, für den tierexperimentell beim Affen nachgewiesen werden konnte, dass er Zielgebiet von Projektionen aus uni- und multimodalen Arealen der Frontal-, Temporal- und Parietallappen ist. Eine direkte multisynaptische Verbindung zwischen dem Gyrus parahippocampalis (GPH) und dem anterioren Temporallappen wurde mittels in vivo Fast-Marching-Traktographie (FMT) von Powell et al. (2004) beschrieben. Eine Beeinträchtigung des posterioren Gyrus parahippocampalis im Rahmen einer vom ipsilateralen Hippocampus ausgehenden TLE mit HS erscheint aufgrund dieser engen Verknüpfung nachvollziehbar. Im Rahmen von neurophysiologischen Untersuchungen konnte die Bedeutung des GPH für die Propagation, aber auch die Entstehung epileptischer Aktivität gezeigt werden (Avoli et al., 2002; Spencer und Spencer, 1994). Affektionen des GPH sowie des entorhinalen und perirhinalen Cortex bei Patienten mit TLE konnten bereits in mehreren Untersuchungen unter Verwendung von Verfahren der voxelbasierten Morphometrie (VBM) gezeigt werden (Bernasconi et al., 2004; Keller und Roberts, 2008). Verringerte FA-Werte im GPH der zum epileptogenen Fokus ipsilateralen Seite konnten auch bereits bei nicht-operierten Patienten mit TLE mittels quantitativer Traktographie (Yogarajah et al., 2008) wie auch mittels TBSS (Focke et al., 2008) nachgewiesen werden. In beiden Studien ergaben sich neben der sowohl in der LHS- als auch RHS-Gruppe bestehenden FA-Verringerung Hinweise auf eine stärkere Beeinträchtigung bei linksseitiger als bei rechtsseitiger TLE. Diese Seitendifferenz erscheint in der untersuchten Population ebenfalls als wahrscheinlich, da trotz eines symmetrischen Musters bei linksseitiger Erkrankung eine höhere Anzahl von Voxeln mit verringerter FA detektiert wurde. Aufgrund der Nähe zum Resektionsgebiet ist eine genaue Quantifizierung jedoch nur schwer möglich, insbesondere da die Areale, in denen Affektionen im Vergleich zur Kontrollgruppe vorliegen, nicht absolut deckungsgleich sind. Da die FA-Werte im rechten im Vergleich zum linken GPH bei der Kontrollgruppe deutlich niedriger sind, erscheint hier auch eine physiologisch bestehende Lateralisation möglich. Da postoperativ nicht bei allen Patienten vergleichbare neuropsychologischen Daten erhoben wurden, ist eine Korrelation zwischen prä- wie auch postoperativen Gedächtnisleistungen und dem Ausmaß der Alteration von in das Gedächtnisnetzwerk eingebundenen Fasertrakten im Rahmen dieser Studie nicht möglich.

Affektionen von direkt mit dem Temporallappen verbundenen Fasertrakten

Der Fasciculus longitudinalis inferior (Inferior longitudinal Fascicle, ILF) stellt eine bidirektionale Verbindungsbahn zwischen verschiedenen funktionalen Arealen von Temporal- und Okzipitalappen dar (Schmahmann und Pandya, 2006). Seit seiner Erstbeschreibung 1822 von K. F. Burdach war umstritten, ob es sich hierbei um eine eigenständige und direkte temporookzipitale Faserbahn handelt oder ob diese Gehirnareale nur indirekt verbunden sind. Erst in den vergangenen Jahren konnte mithilfe von DTI und Traktographie gezeigt werden, dass eine direkte Traktverbindung besteht (Catani et al., 2003). Als Funktionen des ILF werden eine Beteiligung am Sprachnetzwerk und dem visuellen Gedächtnis diskutiert, seine Beteiligung an beiden neuropsychologischen Prozessen ist jedoch noch nicht gesichert (Mandonnet et al., 2007). Eine deutliche Reduktion der FA im ipsilateralen ILF konnte sowohl bei Patienten mit linksseitiger als auch rechtsseitiger HS festgestellt werden, bei LHS ist zusätzlich der kontralaterale ILF betroffen. Es fällt auf, dass sich hierbei im Gegensatz zu anderen Trakten im Verlauf des ILF im Temporallappen keine symmetrische Affektion zeigt, sondern hier die Anzahl der betroffenen Voxel bei RHS geringgradig höher ist als bei LHS. Patienten mit LHS weisen jedoch auch eine FA-Verringerung im Bereich des kontralateralen temporalen ILF auf. Weiterhin liegt ein Maximum der FA-Abnahme bei LHS flächig im Bereich des okzipitalen ILF, wohingegen in dieser Region bei RHS nur eine kleinere und mehr temporookzipital gelegene Affektion besteht. Insgesamt ist die Anzahl der betroffenen Abschnitte des ILF bei linksseitiger Erkrankung höher als bei rechtsseitiger HS. Wie Govindan et al. (2008) im Rahmen einer DTI-Studie zeigen konnten, besteht bei Patienten mit TLE wie auch bei Gesunden eine Dissoziation der FA-Werte des ILF. Bei gesunden Probanden sind die beschriebenen FA-Werte im linken ILF höher als im rechten ILF, bei Patienten mit linksseitiger TLE hingegen weist der rechte ILF höhere FA-Werte als der linke ILF auf. Sowohl beim linken als auch beim rechten ILF sind die FA-Werte bei Patienten mit linksseitiger TLE jedoch signifikant niedriger als im Kontrollkollektiv. Diese Dissoziation konnte auch in dem hier untersuchten postoperativen Kollektiv wie auch bei den Kontrollprobanden nachgewiesen werden (siehe Tabelle 2). Das Vorhandensein einer FA-Reduktion im kontralateralen ILF in der LHS-Gruppe, nicht jedoch in der RHS-Gruppe, könnte als eine mögliche Ursache zur schlechteren Gedächtnisperformance bei Patienten mit linksseitiger TLE beitragen.

Unter Verwendung des Resektionsausmaßes als Kovariate (Gruppe 1: selektive Amygdalohippocampektomie, Gruppe 2: 2/3 Temporallappenresektion), konnte eine OP-abhängige Beeinträchtigung des ILF sowie des Fasciculus uncinatus (UF) in Form einer FA-Reduktion gezeigt werden (siehe Abb. 22). Das Ausmaß dieser FA-Degradation entspricht dem bei TLR im Vergleich zur SAH zusätzlich entfernten Gewebe sowie den zusätzlich deafferentierten Traktanteilen, die dann der Wallerschen Degeneration unterliegen (siehe oben). Anzumerken ist hierbei, dass die 2/3-Temporallappenresektion bei im Vergleich zur SAH gleichwertigem Anfallsoutcome bei den Patienten stärkere neuropsychologische Auffälligkeiten hinterlässt (Clusmann et al., 2002). Hierbei könnten die hier detektierten Areale verringerter FA, die außerhalb der direkten Resektionszone liegen, eine Rolle spielen. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse ist jedoch zu beachten, dass sich im untersuchten Patientenkollektiv nur eine geringe Anzahl Patienten mit 2/3-Temporallappenresektion befindet. Hier sind weitere longitudinale Studien notwendig, um den Einfluss des neurochirurgischen Zugangsweges und des Operationsverfahrens und -umfangs auf Diffusionsabnormalitäten zu ermitteln.

Bereiche verringerter FA-Werte im Fasciculus uncinatus (Uncinate Fascicle, UF) konnten bei beiden Gruppen nachgewiesen werden. Beim UF handelt es sich um einen bidirektionalen Fasertrakt, der vor allem den anterioren Temporallappen mit Arealen des medialen und orbitalen präfrontalen Cortex verbindet (Schmahmann und Pandya, 2006). Funktionell ist er an Speicherung und Abruf von Gedächtnisinhalten im Rahmen des episodischen Gedächtnisses beteiligt (Squire und Zola-Morgan, 1991). In gesunden Kontrollkollektiven wurden Seitenunterschiede zwischen rechtem und linkem UF berichtet (Rodrigo et al., 2007), die hier aufgrund des Studiendesigns und methodischen Gründen nicht nachvollzogen werden können. Weiterhin wurde der UF als Teil eines Anfallsleitenden Netzwerkes beschrieben, zusammen mit Fornix, Striae terminales, den amygdalofugalen Fasern (Mayanagi et al., 1996). Die FA-Abnahme betraf bei LHS und RHS jeweils den ipsilateralen UF im Verlauf der Capsula externa und stellte sich symmetrisch dar. Allerdings war die Beteiligung des frontalen Anteils des UF in Patienten mit linksseitiger HS signifikant umfangreicher als bei rechtsseitiger Erkrankung und Operation. Bereits präoperativ weisen Patienten mit LHS und RHS Unterschiede in der Leistungsfähigkeit des Verbalgedächtnisses auf, sowohl im Vergleich zu Kontrollprobanden als auch untereinander. Die Einschränkungen

sind im Rahmen neuropsychologischer Testungen bereits präoperativ bei Patienten mit linksseitiger HS ausgeprägter als bei RHS und sind nach linksseitiger SAH bei AHS nochmals verstärkt nachweisbar (Gleissner et al., 2002; 2004). Diese Kombination aus neuropsychologischen Auffälligkeiten nach SAH bei LHS und verringerten Diffusionseigenschaften spricht für eine stärkere pathophysiologische Beteiligung des UF bei der Weiterleitung epileptogener Potenziale von den mesialen Temporallappenstrukturen zu weiter entfernt liegenden kortikalen und subkortikalen Strukturen. Die hierdurch ausgelösten bzw. verstärkten Zellveränderungen könnten zu der prä- wie auch postoperativ verschlechterten verbalen Gedächtnisleistung beitragen (Diehl et al., 2008). In einer DTI-Studie konnten Diehl et al. (2008) zeigen, dass bei Patienten mit linksseitiger Epilepsie die FA-Werte im Bereich des linken UF negativ mit Performace-Scores der Wechsler Memory Scale in den Bereichen des sofortigen und verzögerten auditiven Gedächtnisses korrelieren. Demgegenüber waren Leistungen des verzögerten visuellen Gedächtnis positiv mit verringerter FA und gesteigerter radiärer Diffusivität des rechten UF korreliert.

Affektionen extratemporaler Kommissurenbahnen und Assoziationsfasern

Das Corpus Callosum (CC, Balken) ist die größte interhemisphärische Kommissurenbahn und spielt eine Schlüsselrolle in einer Vielzahl kognitiver Funktionen und Fähigkeiten. Dementsprechend ist es besonders anfällig für Störungen im Rahmen der kortikalen Entwicklung. Affektionen des CC bei Patienten mit Temporallappenepilepsie wurden bereits im Rahmen von Studien unter Verwendung von strukturellen MRT wie auch mittels Diffusionsbildgebung beschrieben. So stellten Weber et al. (2007) eine Dickenabnahme des CC bei Patienten mit TLE im Vergleich zu gesunden Kontrollen fest. Betroffen waren hier verschiedene Regionen des CC, unter anderem im anterioren, medialen und besonders ausgeprägt im posterioren Anteil. Mittels DTI konnten Arfanakis et al. (2002) erstmals reduzierte FA und alterierte Eigenwerte im Bereich des posterioren Corpus Callosum nachweisen, wobei hier aufgrund der geringen Auflösung nur eine grobe Zuordnung zu den Abschnitten möglich ist. Gross et al. (2006) zeigten eine Verringerung der FA bei Patienten mit MTLE im Bereich des Genu des CC. Beide Befunde reduzierter FA zusammen konnten in einer Studie von Kim et al. (2008) bei Patienten mit TLE nachgewiesen werden, jedoch waren nur die Cluster mit reduzierter FA in der Region 7 nach Witelson statistisch signifikant. Im Rahmen dieser Studie konnten Bereiche unterschiedlicher Größe mit verringerten

FA-Werten in verschiedenen Teilen des CC festgestellt werden. Zur Lokalisierung der callosalen Regionen mit FA-Veränderungen wurde das von Witelson (1989) vorgeschlagene Modell zur Segmentierung und Parzellierung des Corpus Callosum in sieben Regionen (1-7) verwendet, basierend auf post-mortem Untersuchungen. Hofer und Frahm (2006) haben mittels Diffusionsbildgebung eine Erweiterung und Präzisierung dieses Modells mit Einteilung des CC in fünf Regionen (I-V) vorgeschlagen, welches hier berücksichtigt wurde. Bei Patienten mit RHS fand sich eine FA-Abnahme nur in einem kleinen Bereich in der Region des vorderen Mittelbereichs (Region III), wohingegen die FA-Veränderungen bei LHS umfangreicher sind. Betroffen sind hier Areale im Bereich des Genu (Region I), im Mittelteil und den Isthmus/Splenium-Regionen (IV, V) des CC. Ebenfalls betroffen sind bei linksseitiger HS und Operation Anteile des Forceps minor (anteriorer Forceps). Dieser bildet Verbindung zwischen dem linken und rechten medialen und lateralen frontalen Kortex und seine Fasern ziehen im Bereich des Genu durch das anteriore CC. Nach Witelson (1989) wie auch Hofer und Frahm (2006) sind die Bereiche IV und V mit den Temporallappen verbunden, wenn auch nicht direkt mit der hippocampalen Formation. Eine Verbindung besteht jedoch über Fasern ausgehend vom dorsalen Hippocampus, die in ihrem Verlauf die Mittellinie im Bereich des rostralen Anteils des Spleniums und des kaudalen CC treffen. Dies würde Cluster mit reduzierter FA in diesen Abschnitten aufgrund der Weiterleitung epileptischer Potentiale vom Hippocampus über diese „preferential Pathways“ erklären (Gloor et al., 1993; Kim et al., 2008). Da diese Befunde auch bei nicht-operierten Patienten in einer weiteren Studie mit dem TBSS-Verfahren festgestellt wurden, könnte es sich hierbei um einen möglicherweise für linksseitige TLE charakteristischen Befund handeln (Focke et al., 2008). Der anteriore Teil des CC umfasst Fasertrakte zu präfrontalen, prämotorischen und supplementär motorischen Hirnrindengebieten (Hofer und Frahm, 2006; Schmahmann und Pandya, 2006). Die Relevanz von Befunden in diesem Bereich scheint aufgrund der Nicht-Verbundenheit zu temporalen Strukturen bisher unklar. Die im untersuchten Kollektiv gezeigte Affektion mit FA-Abnahme in der Region III bei rechtsseitiger TLE ist bisher nicht vorbeschrieben. Fasern aus diesen Bereichen ziehen größtenteils zu primär motorischen Cortexarealen, sodass ein Zusammenhang mit bei Anfällen beobachteten motorischen Reaktionen (z. B. Automatismen, tonisch-klonische Muskelaktivität) möglich erscheint. Affektionen des anterioren CC und des Forceps

sprechen für eine Frontalhirnbeteiligung, die auch bereits bei nicht operierten Epilepsiepatienten beschrieben wurden.

Veränderte Diffusionsparameter konnten sowohl bei linkseitiger als auch rechtsseitiger Temporalappenepilepsie im ipsilateralen Fasciculus longitudinalis superior (Superior longitudinal fasciculus, SLF) festgestellt werden. Beim SLF handelt es sich um die größte der langen Assoziationsfasern des menschlichen Gehirns. Er verbindet die präfrontalen, parietalen und temporalen Hirnrindenareale und ist in drei Subfaszikel (SLF I-III) unterteilbar (Catani et al., 2002). Funktionell ist der SLF in eine Vielzahl höherer Hirnfunktionen und deren entsprechenden Schaltkreisen eingebunden, z. B. die des motorischen Lernens, der räumlichen Orientierung und des räumlichen Gedächtnisses, Aufmerksamkeitsreaktionen und besonders des Arbeitsgedächtnisses (Schmahmann und Pandya, 2006). Karlsgodt et al. (2007) haben mittels TBSS und neuropsychologischen Untersuchungen den Zusammenhang zwischen Arbeitsgedächtnisleistung und Schädigung/FA-Abnahme des SLF bei Patienten mit Schizophrenie gezeigt. Im Rahmen dieser Studie konnten umfangreiche Cluster mit Abnahme der FA im SLF festgestellt werden. Die Schädigungen bei linksseitiger TLE waren hierbei ebenfalls deutlich umfangreicher als bei rechtsseitiger TLE, was mit den Ergebnissen neuropsychologischer Studien übereinstimmt. So berichteten Gleissner et al. (2002; 2004) in einer longitudinalen Studie, dass die Leistungen in Bezug auf das verbale Gedächtnis bei Patienten mit linksseitiger TLE bereits präoperativ schlechter sind als bei Patienten mit rechtsseitiger Erkrankung. Dieser Trend setzt sich in der postoperativen Situation fort, wo Patienten mit HS und SAH links eine deutlich schlechtere Gedächtnis-Performance aufweisen als präoperativ und insbesondere schlechter abschneiden als Patienten mit rechtsseitiger HS und SAH. Aufgrund der großen Unterschiede in der Zeitdauer zwischen Operation und Studien-MRT (2-10 Jahre) und da eine größere Anzahl nur noch von wohnortnahen Kliniken mit anderen neuropsychologischen Standarduntersuchungen versorgt wird, wurde auf eine Auswertung der vorliegenden neuropsychologischen Parameter verzichtet. Daher konnten keine Korrelationsanalysen zwischen neuropsychologischen Scores und FA-Veränderungen berechnet werden, die aufgrund der Ergebnisse von Karlsgodt et al. (2007) sicherlich interessant gewesen wären.

Es wurde von verschiedenen Autoren diskutiert, in wieweit es sich beim Fasciculus arcuatus (Arcuate Fascicle, AF) um einen eigenständigen Fasertrakt oder einen Teil des SLF handelt. Aufgrund der Ergebnisse von Studien mit DWI- und Radionuklid-basierter Traktographie ist jedoch heutzutage ersteres anzunehmen (Schmahmann und Pandya, 2006; 2007). Historisch wird der AF als Fasertrakt, der die frontalen und temporoparietalen Sprachareale (also Wernicke und Broca Areal) der Hirnrinde miteinander verbindet, angesehen und nimmt damit eine herausragende Stellung im Sprachnetzwerk des menschlichen Gehirns ein. Neuere Traktographiestudien konnten jedoch zeigen, dass weitere komplexe Fasern neben dem AF an Sprachprozessen beteiligt sind, gleichermaßen der AF aber auch in weiteren Hirnfunktionen involviert ist (Catani und Mesulam, 2008). Im untersuchten Patientenkollektiv konnten FA-Alterationen mit statistischer Signifikanz nur bei Patienten mit rechtsseitiger TLE im ipsilateralen AF nachgewiesen werden. Bei LHS konnten keine FA-Veränderungen bei Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Über die Gründe hierfür kann derzeit nur spekuliert werden, da eine Beeinträchtigung bzw. Veränderung von Sprachfunktionen eher bei Patienten mit linksseitiger TLE bei HS auftritt (2008; Powell et al., 2007). Dieses Patientenkollektiv zeigt jedoch in funktionellen fMRT-Studien überdurchschnittlich häufig eine atypische, rechtsseitige Sprachdominanz. Eine FA-Zunahme im rechtsseitigen AF als Zeichen dieser funktionellen Reorganisation konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Die Tatsache, dass bei RHS und rechtsseitiger SAH der AF der rechten und damit in der Regel nicht-dominanten Hemisphäre eine FA-Reduktion aufweist, könnte ein Hinweis darauf sein, dass hierbei weitere, nicht sprachrelevante kognitive Funktionen betroffen sein könnten, die mit dem AF in Zusammenhang gebracht werden. Dies könnte unter anderem Funktionen wie z. B. die räumliche Steuerung und Zuordnung auditorischer Reize betreffen (Schmahmann et al., 2007).

Der Fasciculus frontooccipitalis (Frontooccipital Fascicle, FOF) verläuft als Kommissurenbahn von den dorsalen und medialen Anteilen des Okzipitallappens, den dorsalen, medialen und inferioren Anteilen des Parietallappens zum dorsalen und medialen präfrontalen und prämotorischen Cortex. Er verläuft größtenteils parallel zu Corpus callosum, Nucleus caudatus und dem Seitenventrikel und legt dabei einen Großteil der Strecke in der Capsula externa zurück (Makris et al., 2007). Bisher wurde dem FOF, auch aufgrund von Diskussionen über seinen Verlauf, keine

dezidierte Funktion nachgewiesen, eine Beteiligung an spezifischen kognitiven Funktionen gilt jedoch als sicher. Hierbei wird ihm insbesondere eine Beteiligung im Bereich der visuell-räumlichen Orientierung, Aktionskontrolle und -verständnis wie auch in der Objektdiskriminierung und emotionalen Reaktionen auf Objekte zugeschrieben (Schmahmann und Pandya, 2006; Wilson et al., 1993). Der FOF weist bei beiden Patientengruppen langstreckige Bereiche mit reduzierten FA-Werten auf. Insbesondere in seinem Verlauf in der Capsula externa scheinen die betroffenen Areale bei rechts- wie auch linksseitiger Erkrankung beinahe symmetrisch im jeweiligen FOF zu verlaufen. Bei LHS finden sich jedoch weitere ausgeprägte, bei RHS nicht symmetrisch vorhandene Cluster mit reduzierter FA im Bereich des frontalen FOF am Übergang in den frontoorbitalen Cortex sowie im posterioren Anteil in der Nähe des Gyrus lingualis. Die Relevanz dieser Befunde ist zum jetzigen Zeitpunkt unklar, am ehesten ist von einer allgemeinen Beeinträchtigung der o. a. Prozesse im Rahmen der allgemeinen neuro-kognitiven Einschränkungen bei Patienten mit Temporallappenepilepsie auszugehen. In einer Studie konnten jedoch Korrelationen zwischen gesteigerter Mean Diffusivity (MD) des FOF wie auch weiterer Trakte und erniedrigter Performance des Verbalgedächtnisses gezeigt werden (McDonald et al., 2008).

Affektionen extratemporaler Anteile des limbischen Systems

Eine Abnahme der Fraktionellen Anisotropie im posterioren Abschnitt des ipsilateralen Cingulum (Cingulate Bundle, CB) fand sich sowohl bei Patienten mit links- als auch rechtsseitiger Hippocampussklerose und Operation im Vergleich zur Kontrollgruppe. Der Umfang und die Lokalisation der Cluster mit FA-Affektionen waren bei LHS und RHS vergleichbar. Bei Patienten mit rechtsseitiger TLE und Operation konnten zusätzlich zum ipsilateralen Befund Bereiche reduzierter FA im anterioren und posterioren Cingulum der kontralateralen Hemisphäre gezeigt werden. Dieser Befund ist insofern interessant, als dass Focke et al. (2008), ebenfalls unter Verwendung des TBSS-Verfahrens, eine FA-Reduktion im anterioren Cingulum bei Patienten mit LHS ipsi- und kontralateral, bei RHS-Patienten jedoch nur ipsilateral, beschrieben haben. Ließen sich diese Befunde in einer longitudinalen Studie mit prä- und postoperativer Untersuchung eines Patientenkollektivs nachweisen; so könnte dies ein Hinweis sein, dass ein Teil der durch die Epilepsie bedingten Veränderungen der weißen Substanz reversibel ist. Gleichzeitig jedoch als Folge oder zumindest in zeitlichem Zusammenhang mit der Operation aber auch in entfernteren Hirnarea-

len Alterationen neu auftreten können. Affektionen des CB wurden auch in einer weiteren Studie mit postoperativen Patienten beschrieben (Concha et al., 2007), leider fehlen hier nähere Angaben zum Einfluss der Seite der Läsion (LHS vs. Kontrollen bzw. RHS vs. Kontrollen) und zur genauen Lokalisation der Veränderungen im Cingulum. Eine Abnahme der Diffusivität im posterioren CB erscheint vor dem Hintergrund seiner direkten Verbindung zum Hippocampus und Gyrus parahippocampalis nachvollziehbar und wahrscheinlich. Dies wird durch die Vermutung gestützt, dass das CB in der Verarbeitung von Inhalten des Arbeitsgedächtnisses involviert sein soll, einem Prozess der bei Patienten mit Temporallappenepilepsie häufig beeinträchtigt ist (Petrides, 1995; Schmahmann et al., 2007).

Erniedrigte FA-Werte in der jeweils ipsilateralen Pyramidenbahn (Tractus corticospinalis, CST) konnten in beiden Gruppen nachgewiesen werden und stimmen damit mit den Ergebnissen anderer DTI/Traktographie-Studien überein (Govindan et al., 2008).

Die Thalamustrahlung ist ein fächerartiges Bahnsystem, das den Thalamus mit unterschiedlichen kortikalen Bereichen verbindet. Sie untergliedert sich in die vordere Thalamustrahlung (Radiatio thalamica anterior, anterior thalamic radiation, ATR) mit Faserverbindungen zum Frontallappen, die inferiore Thalamustrahlung in Richtung Temporallappen und Insel und den posterioren Anteil zu Teilen des Okzipitallappens und posteriorem Parietallappen (Drenckhahn, 2004). Hieraus ergibt sich eine enge anatomisch-physiologische Beziehung zwischen dem hippocampalen Epilepsiefokus und dem Thalamus bzw. den verschiedenen Abschnitten der Thalamustrahlung. Kimiwada et al. (2006) konnten im Rahmen der TLE Veränderungen von Diffusionsparametern in Form von erniedrigten ADC-Werten im Thalamus bei Auftreten von sekundär generalisierten Anfällen nachweisen. Aus tierexperimentellen sowie post-mortem Studien sind Atrophie und Neuronenverlust im Thalamus beschrieben (Margerison und Corsellis, 1966). In PET-Studien zeigte sich bei TLE mit Hippocampussklerose ein Hypometabolismus (=Atrophie) des Thalamus (Koepp und Woermann, 2005). Focke et al. (2008) haben ebenfalls mittels TBSS wie auch mit SPM verringerte FA-Werte im Bereich des Thalamus beschrieben. Aufgrund der beschriebenen Thalamusveränderungen und der Einbindung in das limbische System sind FA-Veränderungen der Thalamustrahlung möglicherweise durch die Propagation der elektrischen

Aktivität ausgehend vom Hippocampus bei sekundärer Generalisierung eines Anfalls bedingt. Interessanterweise konnten in dieser Studienpopulation FA-Veränderungen in der ATR nur bei rechtsseitig erkrankten und operierten Patienten festgestellt werden. Dies steht im Gegensatz zu anderen Arbeiten, die Affektion auch bzw. vor allem bei LHS berichten.

Zusammenfassend lässt sich die Beobachtung, dass das ipsilaterale limbische System bei LHS deutlich stärker als bei RHS betroffen ist, auch hier bestätigen. Über die Gründe kann nur spekuliert werden, insbesondere da sich Anfallsschwere und -häufigkeit in den Patientengruppen in der Regel nicht unterscheiden. Seit langem ist sicher, dass das menschliche Gehirn eine bedeutende Asymmetrie aufweist, die viele unterschiedliche Strukturen und Funktionen betrifft. Am bekanntesten sind sicherlich die Lateralisation der motorischen Handfunktion (Links- vs. Rechtshändigkeit) sowie der Sprache (Powell et al., 2006; Rodrigo et al., 2008). Zudem konnte in fMRT- und Traktographie-Studien gezeigt werden, dass das Ausmaß der Reorganisation von WM-Trakten bei in der dominanten Hemisphäre liegendem Anfallsfokus umfangreicher ist als bei Anfallsursprung in der nicht dominanten Hirnhälfte (Powell et al., 2007). Focke et al. (2008) halten es für möglich, dass die Ausbreitung der epileptischen Aktivität in der dominanten Hemisphäre aufgrund der bereits vorbestehenden besseren WM-Konnektivität erleichtert ist und somit ein höheres Schädigungsausmaß bedingen kann. Da die Sprachdominanz im Regelfall in der linken Hemisphäre lokalisiert ist, könnte dies ein Hinweis auf die Ursache der bei LHS ausgeprägteren Veränderungen sein.

Ursachen von FA-Veränderungen

Wie bereits angedeutet lässt sich ein Teil der postoperativen Veränderungen durch die direkte Einwirkung im Rahmen der Operation bzw. den Folgen der Deafferentierung und nachfolgende Degeneration/Atrophie erklären. Für die weit entfernt vom Hippocampus als epileptogenem Fokus entfernt und zum Teil sogar in der kontralateralen Hemisphäre liegenden Veränderungen erscheint diese Ursache jedoch unwahrscheinlich. Möglicherweise können die entfernt liegenden Affektionen durch die Fortleitung elektrischer epileptischer Aktivität über bestehende oder auch möglicherweise im Rahmen der Erkrankung neu gebildete, aberrante Fasertrakte erklärt werden. So konnten Bhardwaj et al. (2009) bei Kindern mit TLE mittels DTI einen Trakt zwischen

dem Temporallappen und der Rolandischen Region nachweisen, der magnetencephalographisch gemessenen Potenzialen entsprach und möglicherweise an der Ausbreitung der epileptischen Potenziale beteiligt sein könnte. Ausgehend von invasiven EEG-Studien in Kombination mit SPECT am Menschen haben Mayanagi (Mayanagi et al., 1996) sogenannte „preferential Pathways“ beschrieben, über die sich die vom Hippocampus ausgehenden elektrischen Potenziale ausbreiten. Hierzu gehören Verbindungen über den Gyrus parahippocampalis, das Cingulum, Fasciculus uncinatus zu kortikalen und subkortikalen Zielen (Thalamus, Amygdala, frontaler und temporaler Kortex). Ähnliche Ergebnisse konnten auch tierexperimentell gewonnen werden (Mayanagi und Walker, 1974). Interessant ist, dass bei einem Teil der Patienten Antiepileptika, die vor der Operation keine oder nur geringe Wirkung zeigten, postoperativ eine Anfallsfreiheit bedingten und nach Abdosierung im Auslassversuch wieder Anfälle auftraten. Dies könnte durch die Entfernung des Hippocampus als primärem epileptogenen Fokus zusammen mit dem Fortbestehen oder Neuauftreten kleinerer sekundärer extrahippocampaler epileptogener Areale in der grauen oder weißen Substanz als Folge der Schädigung durch die frühere Anfallsaktivität erklärt werden. Hierzu passt auch, dass postoperativ vermehrt Auren und deutlich seltener generalisierte Anfälle auftreten.

Postoperatives Anfalls-Outcome

Die genaue Bewertung des Outcomes nach epilepsiechirurgischen Eingriffen gestaltet sich nach wie vor schwierig, insbesondere da bisher nur eine randomisierte Studie zur Wertigkeit der Epilepsiechirurgie im Vergleich zur intensivierten medikamentösen Therapie existiert. Darin konnten Wiebe et al. (2001) zeigen, dass nach einem Jahr die Patienten im operativen Arm weniger Anfälle mit Bewusstseinsverlust aufwiesen und eine höhere Lebensqualität angaben. Allerdings sind weitere longitudinale Studien notwendig, um diese Ergebnisse zu untermauern. Weiterhin erfolgt die Feststellung der Pharmakorefraktärität und Zuweisung in ein operatives Zentrum oft erst spät und nach langer Krankheitsdauer, obwohl ein früher Operationszeitpunkt als Prädiktor für ein günstiges funktionelles und operatives Ergebnis gilt, so dass hierdurch Verzerrungen der Ergebnisse auftreten können. Ein idealer Zeitpunkt für eine Operation kann jedoch nach derzeitiger Studienlage nicht allgemein benannt werden, sondern muss für jeden Patienten individuell festgelegt werden (Elger und Schmidt, 2005; Langfitt und Wiebe, 2008). Weitere prognostische

Faktoren für ein verbessertes Outcome sind der sichere kernspintomographische Nachweis der Läsion, die Abwesenheit sekundär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle, bilateraler Propagationen und bilateral unabhängiger interiktaler Aktivität (Schulze-Bonhage, 2008). Erschwert wird die Beurteilung des Operationserfolgs auch durch die Verwendung unterschiedlicher Klassifikationen, die den Begriff „Anfallsfreiheit“ jeweils unterschiedlich definieren. Die am häufigsten genutzte Engel-Klassifikation (Engel, 1993) umfasst in ihrer günstigsten Klasse Engel I neben vollständig anfallsfreien Patienten auch solche mit nicht beeinträchtigenden einfach-partiellen Anfällen. Demgegenüber schließt die Klasse Wieser 1a Patienten, bei denen im postoperativen Verlauf Anfälle auftraten, aus (Wieser et al., 2003). In der hier vorgestellten eigenen Klassifikation wurden in der günstigsten Klasse 0 ebenfalls nur Patienten berücksichtigt, die postoperativ zu keinem Zeitpunkt unter Anfällen einschließlich Auren litten. Entsprechend ist eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse nicht oder nur schwer gegeben (Schulze-Bonhage, 2008). Bei allen Klassifikationen unberücksichtigt bleibt eine postoperativ fortgeführte, veränderte, neu eindosierte oder abgesetzte antikonvulsive Medikation. In der hier untersuchten Population waren drei Viertel der Patienten zum Untersuchungszeitpunkt anfallsfrei und konnten den Klassen 0 bis 2 zugeordnet werden. Die Zuordnung erfolgte entsprechend des Zeitraumes zwischen Operation und Anfallsfreiheit. Unter Verwendung der Engel-Klassifikation sind 82,5 % der untersuchten Patienten der Klasse I zu zuordnen. Diese Ergebnisse erscheinen auf den ersten Blick sehr positiv, zu berücksichtigen ist hierbei jedoch, dass im Vergleich zu anderen Studien nur eine kleine, klinisch recht inhomogene Gruppe untersucht wurde. Dies erklärt auch, warum keinerlei Korrelationen zwischen den klinischen Parametern, Outcome und den Diffusionseigenschaften nachgewiesen werden konnten.

6. Zusammenfassung

Im Rahmen der Studie konnten umfassende Veränderungen von Diffusionsparametern in der weißen Substanz von Patienten mit TLE nach einem epilepsiechirurgischen Eingriff festgestellt werden. Diese waren nicht auf den epileptogenen Herd und seine direkte Umgebung bzw. den Temporallappen beschränkt, sondern betrafen verschiedene Fasertrakte in der ipsi- und kontralateralen Hemisphäre. Betroffen waren insbesondere Fasertrakte des ipsilateralen Temporallappens, des limbischen Systems und große mit dem Temporallappen verbundene Trakte. Auch wenn ein Großteil der Veränderungen bei links- und rechtsseitiger Hippocampusklerose symmetrisch die jeweiligen ipsilateralen Trakte betreffen, so scheint die linksseitige TLE mit umfangreicheren Alterationen der weißen Substanz einherzugehen. Diese Befunde können möglicherweise die umfangreicheren neuropsychologischen Veränderungen bei Patienten mit linksseitiger Temporallappenepilepsie erklären. Da ausschließlich postoperative Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen untersucht wurden, ist eine Aussage, ob Veränderungen der weißen Substanz Folge der epileptischen Aktivität sind und somit sekundär auftreten oder Teil der Pathogenese der Temporallappenepilepsie und primärer Genese sind, nicht möglich. Hierfür ist die Durchführung von longitudinalen Studien mit mehreren Untersuchungen im prä- und postoperativen Verlauf notwendig.

7. Abstract

Temporal lobe epilepsy with hippocampus sclerosis (HS) is the most frequent focal epilepsy and often refractory to anticonvulsant therapy. Secondary structural damage has been reported in several studies of temporal lobe epilepsy and unilateral hippocampal sclerosis. Applying diffusion tensor imaging (DTI) we investigated alterations in white matter following temporal lobe surgery in patients with medial temporal lobe epilepsy. We examined 40 patients who underwent surgery at our hospital for HS between 1996 and 2006 with diffusion tensor imaging (DTI). Images were obtained at a 3T MRI scanner employing 60 gradient directions. Tract-based spatial statistics (TBSS), a novel voxel-based approach, was applied to analyze the data. Both patients with left- as well as right-sided surgery exhibited widespread degradation of fractional anisotropy (FA) in main fibre tracts not limited to the respective temporal lobe such as the uncinate fasciculus, the fronto-occipital fasciculus, the superior longitudinal fasciculus, the corpus callosum and the corticospinal tract on the respective hemisphere. Patients with left-hemispheric surgery showed more widespread affections ipsilaterally and also FA decrease in the contralateral inferior longitudinal fasciculus. DTI demonstrates widespread clusters of abnormal diffusivity and anisotropy in prominent white matter tracts linking mesial temporal lobe structures with other brain areas. Alterations in the ipsilateral mesial temporal lobe can be attributed to be a result of surgery, whereas extratemporal FA decrease is more likely the result of the underlying seizure disorder.

8. Literaturverzeichnis

- Ammerman JM, Caputy AJ, Potolicchio SJ. Endovascular ablation of a temporal lobe epileptogenic focus - a complication of Wada testing. *Acta Neurol Scand* 2005; 112: 189-191
- Annegers JF, Hauser WA, Elveback LR, Kurland LT. The risk of epilepsy following febrile convulsions. *Neurology* 1979; 29: 297-303
- Arfanakis K, Hermann BP, Rogers BP, Carew JD, Seidenberg M, Meyerand ME. Diffusion tensor MRI in temporal lobe epilepsy. *Magnetic resonance imaging* 2002; 20: 511-519
- Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage* 2000; 11: 805-821
- Avoli M, D'Antuono M, Louvel J, Köhling R, Biagini G, Pumain R, D'Arcangelo G, Tancredi V. Network and pharmacological mechanisms leading to epileptiform synchronization in the limbic system in vitro. *Prog Neurobiol* 2002; 68: 167-207
- Basser PJ. Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion-weighted images. *NMR in biomedicine* 1995; 8: 333-344
- Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. *Journal of magnetic resonance Series B* 1994a; 103: 247-254
- Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J* 1994b; 66: 259-267
- Basser PJ, Pierpaoli C. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *Journal of magnetic resonance Series B* 1996; 111: 209-219
- Berg AT. The natural history of mesial temporal lobe epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2008; 21: 173-178
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, Van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshé SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010; 51: 676-685
- Bernasconi N, Duchesne S, Janke A, Lerch J, Collins DL, Bernasconi A. Whole-brain voxel-based statistical analysis of gray matter and white matter in temporal lobe epilepsy. *Neuroimage* 2004; 23: 717-723
- Bhardwaj R, Mahmoodabadi S, Otsubo H, Snead O, Rutka J, Widjaja E. Diffusion tensor tractography detection of functional pathway for the spread of epileptiform activity between temporal lobe and Rolandic region. *Childs Nerv Syst* 2009; 26: 185-190
- Blümcke I, Beck H, Lie AA, Wiestler OD. Molecular neuropathology of human mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 1999; 36: 205-223
- Brener K, Amitai Y, Jefferys JG, Gutnick MJ. Chronic Epileptic Foci in Neocortex: In Vivo and In Vitro Effects of Tetanus Toxin. *Eur J Neurosci* 1991; 3: 47-54
- Brown R. A brief account of microscopical observations made in the months of June, July and August 1827 on the particles contained in the pollen of plants and on the general existence of active molecules in organic and inorganic bodies. *Philosoph Mag* 1828; 4

- Catani M, Howard RJ, Pajevic S, Jones DK. Virtual in vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain. *Neuroimage* 2002; 17: 77-94
- Catani M, Jones DK, Donato R, ffytche DH. Occipito-temporal connections in the human brain. *Brain* 2003; 126: 2093-2107
- Catani M, Mesulam M. The arcuate fasciculus and the disconnection theme in language and aphasia: History and current state. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior* 2008; 44: 953-961
- Chang BS, Lowenstein DH. Epilepsy. *N Engl J Med* 2003; 349: 1257-1266
- Ciccarelli O, Behrens TE, Johansen-Berg H, Talbot K, Orrell RW, Howard RS, Nunes RG, Miller DH, Matthews PM, Thompson AJ, Smith SM. Investigation of white matter pathology in ALS and PLS using tract-based spatial statistics. *Hum Brain Mapp* 2008; 30: 615-624
- Clark ME, Burnell EE, Chapman NR, Hinke JA. Water in barnacle muscle. IV. Factors contributing to reduced self-diffusion. *Biophys J* 1982; 39: 289-299
- Cleveland GG, Chang DC, Hazlewood CF, Rorschach HE. Nuclear magnetic resonance measurement of skeletal muscle: anisotropy of the diffusion coefficient of the intracellular water. *Biophys J* 1976; 16: 1043-1053
- Clusmann H, Kral T, Gleissner U, Sassen R, Urbach H, Blümcke I, Bogucki J, Schramm J. Analysis of different types of resection for pediatric patients with temporal lobe epilepsy. *Neurosurgery* 2004; 54: 847-859; discussion 859-860
- Clusmann H, Schramm J, Kral T, Helmstaedter C, Ostertun B, Fimmers R, Haun D, Elger CE. Prognostic factors and outcome after different types of resection for temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg* 2002; 97: 1131-1141
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*. Vol 30, 1989: 389-399
- Concha L, Beaulieu C, Collins DL, Gross DW. White matter diffusion abnormalities in temporal lobe epilepsy with and without mesial temporal sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2009; 80: 312-319
- Concha L, Beaulieu C, Gross DW. Bilateral limbic diffusion abnormalities in unilateral temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2005; 57: 188-196
- Concha L, Beaulieu C, Wheatley BM, Gross DW. Bilateral white matter diffusion changes persist after epilepsy surgery. *Epilepsia* 2007; 48: 931-940
- Cox RW, Ashburner J, Breman S, Fissel K, Haselgrove J, Holmes CJ, Lancaster JL, Rex DE, Smith SM, Woodward JB, Strother SC. A (Sort of) New Image Data Format Standard: NIfTI-1. 10th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping. Budapest: Elsevier, 2004: e1393-e1900
- Diehl B, Busch RM, Duncan JS, Piao Z, Tkach J, Lüders HO. Abnormalities in diffusion tensor imaging of the uncinate fasciculus relate to reduced memory in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2008; 49: 1409-1418
- Drenckhahn D. *Benninghoff Anatomie*. Vol 2. München: Urban & Fischer / Elsevier Verlag, 2004
- Dronkers NF, Plaisant O, Iba-Zizen MT, Cabanis EA. Paul Broca's historic cases: high resolution MR imaging of the brains of Leborgne and Lelong. *Brain* 2007; 130: 1432-1441
- Elger CE, Schmidt D. *Praktische Epilepsiebehandlung*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2005
- Ellenberg JH, Nelson KB. Febrile seizures and later intellectual performance. *Arch Neurol* 1978; 35: 17-21

- Engel J. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel J, editor. *Surgical Treatment of the Epilepsies*. New York: Raven Press, 1987: 553-571
- Engel J. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel J, editor. *Surgical Treatment of the Epilepsies*, ed 2. New York: Raven Press, 1993: 609-621
- Engel J. Epilepsy surgery. *Curr Opin Neurol* 1994; 7: 140-147
- Engel J. Introduction to temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 1996; 26: 141-150
- Engel J. ILAE classification of epilepsy syndromes. *Epilepsy Res* 2006; 70 Suppl 1: S5-10
- Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46: 470-472
- Focke N, Yogarajah M, Bonelli S, Bartlett P, Symms MR, Duncan JS. Voxel-based diffusion tensor imaging in patients with mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis. *Neuroimage* 2008; 40: 728-737
- Gleissner U, Helmstaedter C, Schramm J, Elger CE. Memory outcome after selective amygdalohippocampectomy: a study in 140 patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43: 87-95
- Gleissner U, Helmstaedter C, Schramm J, Elger CE. Memory outcome after selective amygdalohippocampectomy in patients with temporal lobe epilepsy: one-year follow-up. *Epilepsia* 2004; 45: 960-962
- Gloor P, Salanova V, Olivier A, Quesney LF. The human dorsal hippocampal commissure. An anatomically identifiable and functional pathway. *Brain* 1993; 116 (Pt 5): 1249-1273
- Govindan RM, Makki MI, Sundaram SK, Juhász C, Chugani HT. Diffusion tensor analysis of temporal and extra-temporal lobe tracts in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2008; 80: 30-41
- Gross DW, Concha L, Beaulieu C. Extratemporal white matter abnormalities in mesial temporal lobe epilepsy demonstrated with diffusion tensor imaging. *Epilepsia* 2006; 47: 1360-1363
- Hagemann G, Bruehl C, Lutzenburg M, Witte OW. Brain hypometabolism in a model of chronic focal epilepsy in rat neocortex. *Epilepsia* 1998; 39: 339-346
- Hagler DJ, Ahmadi ME, Kuperman J, Holland D, McDonald CR, Halgren E, Dale AM. Automated white-matter tractography using a probabilistic diffusion tensor atlas: Application to temporal lobe epilepsy. *Human brain mapping* 2008: doi:10.1002/hbm.20619
- Helmstaedter C, Reuber M, Elger CE. Interaction of cognitive aging and memory deficits related to epilepsy surgery. *Ann Neurol* 2002; 52: 89-94
- Hofer S, Frahm J. Topography of the human corpus callosum revisited--comprehensive fiber tractography using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 2006; 32: 989-994
- Hornak JP. *The Basics of MRI*. <http://www.cis.rit.edu/htbooks/mri/inside.htm>. Vol 2008: Interactive Learning Software, Henrietta, NY, 2008
- Hua K, Zhang J, Wakana S, Jiang H, Li X, Reich DS, Calabresi PA, Pekar JJ, van Zijl PC, Mori S. Tract probability maps in stereotaxic spaces: analyses of white matter anatomy and tract-specific quantification. *Neuroimage* 2008; 39: 336-347

- Jenkinson M, Smith S. A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Medical image analysis* 2001; 5: 143-156
- Jones DK. Fundamentals of Diffusion MR imaging. In: Gillard JH, Waldman A und Barker P, editors. *Clinical MR Neuroimaging*. Cambridge: Cambridge University Press, 2005
- Jones DK, Griffin LD, Alexander DC, Catani M, Horsfield MA, Howard R, Williams SC. Spatial normalization and averaging of diffusion tensor MRI data sets. *Neuroimage* 2002; 17: 592-617
- Jones DK, Symms MR, Cercignani M, Howard RJ. The effect of filter size on VBM analyses of DT-MRI data. *Neuroimage* 2005; 26: 546-554
- Karlsgodt KH, van Erp TG, Poldrack RA, Bearden CE, Nuechterlein KH, Cannon TD. Diffusion Tensor Imaging of the Superior Longitudinal Fasciculus and Working Memory in Recent-Onset Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2007; 63: 512-518
- Keller SS, Roberts N. Voxel-based morphometry of temporal lobe epilepsy: An introduction and review of the literature. *Epilepsia* 2008; 49: 741-757
- Kellinghaus C, Loddenkemper T, Wyllie E, Najm I, Gupta A, Rosenow F, Baumgartner C, Boesebeck F, Diehl B, Drees C, Ebner A, Hamer HM, Knake S, Meencke JH, Merschhemke M, Möddel G, Noachtar S, Rona S, Schuele SU, Steinhoff BJ, Tuxhorn I, Werhahn K, Lüders HO, Classification ITFfE. [Suggestion for a new, patient-oriented epilepsy classification]. *Nervenarzt* 2006; 77: 961-969
- Kim H, Piao Z, Liu P, Bingaman W, Diehl B. Secondary white matter degeneration of the corpus callosum in patients with intractable temporal lobe epilepsy: A diffusion tensor imaging study. *Epilepsy Res* 2008; 81: 136-142
- Kimiwada T, Juhász C, Makki M, Muzik O, Chugani DC, Asano E, Chugani HT. Hippocampal and thalamic diffusion abnormalities in children with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: 167-175
- Koepp MJ, Woermann FG. Imaging structure and function in refractory focal epilepsy. *Lancet neurology* 2005; 4: 42-53
- Kral T, Clusmann H, Urbach J, Schramm J, Elger CE, Kurthen M, Grunwald T. Preoperative evaluation for epilepsy surgery (Bonn Algorithm). *Zentralbl Neurochir* 2002; 63: 106-110
- Langfitt JT, Wiebe S. Early surgical treatment for epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2008; 21: 179-183
- Le Bihan D, Turner R, Douek P, Patronas N. Diffusion MR imaging: clinical applications. *AJR American journal of roentgenology* 1992; 159: 591-599
- Lehmann TN, Gabriel S, Kovacs R, Eilers A, Kivi A, Schulze K, Lanksch WR, Meencke HJ, Heinemann U. Alterations of neuronal connectivity in area CA1 of hippocampal slices from temporal lobe epilepsy patients and from pilocarpine-treated epileptic rats. *Epilepsia* 2000; 41 Suppl 6: S190-194
- Liu Z, Mikati M, Holmes GL. Mesial temporal sclerosis: pathogenesis and significance. *Pediatr Neurol* 1995; 12: 5-16
- Maguire EA, Gadian DG, Johnsrude IS, Good CD, Ashburner J, Frackowiak RS, Frith CD. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 4398-4403
- Makris N, Papadimitriou GM, Sorg S, Kennedy DN, Caviness VS, Pandya DN. The occipitofrontal fascicle in humans: a quantitative, in vivo, DT-MRI study. *Neuroimage* 2007; 37: 1100-1111

- Mandonnet E, Nouet A, Gatignol P, Capelle L, Duffau H. Does the left inferior longitudinal fasciculus play a role in language? A brain stimulation study. *Brain* 2007; 130: 623-629
- Margerison JH, Corsellis JA. Epilepsy and the temporal lobes. A clinical, electroencephalographic and neuropathological study of the brain in epilepsy, with particular reference to the temporal lobes. *Brain* 1966; 89: 499-530
- Mayanagi Y, Walker AE. Experimental temporal lobe epilepsy. *Brain* 1974; 97: 423-446
- Mayanagi Y, Watanabe E, Kaneko Y. Mesial temporal lobe epilepsy: clinical features and seizure mechanism. *Epilepsia* 1996; 37 Suppl 3: 57-60
- McDonald C, Ahmadi M, Hagler D, Tecoma E, Iragui V, Gharapetian L, Dale A, Halgren E. Diffusion tensor imaging correlates of memory and language impairments in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2008; 71: 1869-1876
- McIntosh AM, Kalnins RM, Mitchell LA, Fabinyi GC, Briellmann RS, Berkovic SF. Temporal lobectomy: long-term seizure outcome, late recurrence and risks for seizure recurrence. *Brain* 2004; 127: 2018-2030
- Minnerop M, Schoene-Bake JC, Mirbach S, Helmstaedter C, Weber B, Tittgemeyer M, Klockgether T, Kornblum C. D.P.4.04 Cerebral white matter affection in myotonic dystrophy type 1 and 2 – a diffusion-tensor-imaging study at 3T. *Neuromuscular Disorders* 2008; 18: 797-797
- Mori S, Barker PB. Diffusion magnetic resonance imaging: its principle and applications. *Anat Rec* 1999; 257: 102-109
- Mori S, Zhang J. Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. *Neuron* 2006; 51: 527-539
- Mueller SG, Laxer KD, Barakos J, Cheong I, Garcia P, Weiner MW. Widespread neocortical abnormalities in temporal lobe epilepsy with and without mesial sclerosis. *Neuroimage* 2009; 46: 353-359
- Nichols TE, Holmes AP. Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples. *Hum Brain Mapp* 2002; 15: 1-25
- Pajevic S, Pierpaoli C. Color schemes to represent the orientation of anisotropic tissues from diffusion tensor data: application to white matter fiber tract mapping in the human brain. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* 1999; 42: 526-540
- Perucca E. An introduction to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2005; 46 Suppl 4: 31-37
- Petrides M. Impairments on nonspatial self-ordered and externally ordered working memory tasks after lesions of the mid-dorsal part of the lateral frontal cortex in the monkey. *J Neurosci* 1995; 15: 359-375
- Pierpaoli C, Barnett A, Pajevic S, Chen R, Penix LR, Virta A, Basser P. Water diffusion changes in Wallerian degeneration and their dependence on white matter architecture. *Neuroimage* 2001; 13: 1174-1185
- Pierpaoli C, Basser PJ. Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* 1996; 36: 893-906
- Powell HW, Guye M, Parker GJ, Symms MR, Boulby PA, Koepp MJ, Barker GJ, Duncan JS. Noninvasive in vivo demonstration of the connections of the human parahippocampal gyrus. *Neuroimage* 2004; 22: 740-747

- Powell HW, Parker GJ, Alexander DC, Symms MR, Boulby PA, Barker GJ, Thompson PJ, Koepp MJ, Duncan JS. Imaging language pathways predicts postoperative naming deficits. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2008; 79: 327-330
- Powell HW, Parker GJ, Alexander DC, Symms MR, Boulby PA, Wheeler-Kingshott CA, Barker GJ, Koepp MJ, Duncan JS. Abnormalities of language networks in temporal lobe epilepsy. *Neuroimage* 2007; 36: 209-221
- Powell HW, Parker GJ, Alexander DC, Symms MR, Boulby PA, Wheeler-Kingshott CA, Barker GJ, Noppeney U, Koepp MJ, Duncan JS. Hemispheric asymmetries in language-related pathways: a combined functional MRI and tractography study. *Neuroimage* 2006; 32: 388-399
- Quigg M, Barbaro NM. Stereotactic radiosurgery for treatment of epilepsy. *Arch Neurol* 2008; 65: 177-183
- Raybaud C, Shroff M, Rutka JT, Chuang SH. Imaging surgical epilepsy in children. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 786-809
- Rodrigo S, Oppenheim C, Chassoux F, Golestani N, Cointepas Y, Poupon C, Semah F, Mangin JF, Le Bihan D, Meder JF. Uncinate fasciculus fiber tracking in mesial temporal lobe epilepsy. Initial findings. *European radiology* 2007; 17: 1663-1668
- Rodrigo S, Oppenheim C, Chassoux F, Hodel J, de Vanssay A, Baudoin-Chial S, Devaux B, Meder J. Language lateralization in temporal lobe epilepsy using functional MRI and probabilistic tractography. *Epilepsia* 2008; 49: 1367-1376
- Rogawski MA, Löscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5: 553-564
- Ropper AH, Brown RH. *Adams and Victor's Principles of Neurology*. New York: McGraw-Hill, 2005
- Rueckert D, Sonoda LI, Hayes C, Hill DL, Leach MO, Hawkes DJ. Nonrigid registration using free-form deformations: application to breast MR images. *IEEE transactions on medical imaging* 1999; 18: 712-721
- Schmahmann JD, Pandya DN. *Fiber Pathways of the Brain*. Oxford: Oxford University Press, 2006
- Schmahmann JD, Pandya DN, Wang R, Dai G, D'Arceuil HE, de Crespigny AJ, Wedeen VJ. Association fibre pathways of the brain: parallel observations from diffusion spectrum imaging and autoradiography. *Brain* 2007; 130: 630-653
- Schramm J. Temporal lobe epilepsy surgery and the quest for optimal extent of resection: a review. *Epilepsia* 2008; 49: 1296-1307
- Schulze-Bonhage A. Langzeit-Outcome nach epilepsiechirurgischen Eingriffen. *Z Epileptol* 2008; 21: 9
- Scott R, King MD, Gadian DG, Neville BG, Connelly A. Hippocampal abnormalities after prolonged febrile convulsion: a longitudinal MRI study. *Brain* 2003; 126: 2551-2557
- Skare S, Li T, Nordell B, Ingvar M. Noise considerations in the determination of diffusion tensor anisotropy. *Magnetic resonance imaging* 2000; 18: 659-669
- Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp* 2002; 17: 143-155
- Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE, Watkins KE, Ciccarelli O, Cader MZ, Matthews PM, Behrens TE. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage* 2006; 31: 1487-1505
- Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TE, Johansen-Berg H, Bannister PR, De Luca M, Drobnjak I, Flitney DE, Niazy RK, Saunders J, Vickers J, Zhang Y, De Stefano N, Brady JM, Matthews PM. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage* 2004; 23 Suppl 1: S208-219

- Smith SM, Johansen-Berg H, Jenkinson M, Rueckert D, Nichols TE, Miller KL, Robson MD, Jones DK, Klein JC, Bartsch AJ, Behrens TE. Acquisition and voxelwise analysis of multi-subject diffusion data with tract-based spatial statistics. *Nature protocols* 2007; 2: 499-503
- Spencer SS, Spencer DD. Entorhinal-hippocampal interactions in medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1994; 35: 721-727
- Squire LR, Zola-Morgan S. The medial temporal lobe memory system. *Science* 1991; 253: 1380-1386
- Stejskal EO, Tanner JE. Spin diffusion measurements spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *J Chem Phys* 1965; 42: 5
- Sundgren PC, Dong Q, Gómez-Hassan D, Mukherji SK, Maly P, Welsh R. Diffusion tensor imaging of the brain: review of clinical applications. *Neuroradiology* 2004; 46: 339-350
- Sutula T, Zhang P, Lynch M, Sayin U, Golarai G, Rod R. Synaptic and axonal remodeling of mossy fibers in the hilus and supragranular region of the dentate gyrus in kainate-treated rats. *J Comp Neurol* 1998; 390: 578-594
- Sztriha L, Gururaj AK, Bener A, Nork M. Temporal lobe epilepsy in children: etiology in a cohort with new-onset seizures. *Epilepsia* 2002; 43: 75-80
- Thomalla G, Glauche V, Koch MA, Beaulieu C, Weiller C, Röther J. Diffusion tensor imaging detects early Wallerian degeneration of the pyramidal tract after ischemic stroke. *Neuroimage* 2004; 22: 1767-1774
- VanLandingham KE, Heinz ER, Cavazos JE, Lewis DV. Magnetic resonance imaging evidence of hippocampal injury after prolonged focal febrile convulsions. *Ann Neurol* 1998; 43: 413-426
- Wakana S, Jiang H, Nagae-Poetscher LM, van Zijl PC, Mori S. Fiber tract-based atlas of human white matter anatomy. *Radiology* 2004; 230: 77-87
- Weber B, Luders E, Faber J, Richter S, Quesada CM, Urbach H, Thompson PM, Toga AW, Elger CE, Helmstaedter C. Distinct regional atrophy in the corpus callosum of patients with temporal lobe epilepsy. *Brain* 2007; 130: 3149-3154
- Weishaupt D, Köchli V, Marincek B. *Wie funktioniert MRI?* Heidelberg: Springer, 2001
- Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M, Group EaEoSfTLES. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001; 345: 311-318
- Wieser HG, Ortega M, Friedman A, Yonekawa Y. Long-term seizure outcomes following amygdalohippocampectomy. *J Neurosurg* 2003; 98: 751-763
- Wieser HG, Yaşargil MG. Selective amygdalohippocampectomy as a surgical treatment of mesiobasal limbic epilepsy. *Surgical neurology* 1982; 17: 445-457
- Williamson PD, French JA, Thadani VM, Kim JH, Novelly RA, Spencer SS, Spencer DD, Mattson RH. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: II. Interictal and ictal scalp electroencephalography, neuropsychological testing, neuroimaging, surgical results, and pathology. *Ann Neurol* 1993; 34: 781-787
- Wilson FA, Scalaidhe SP, Goldman-Rakic PS. Dissociation of object and spatial processing domains in primate prefrontal cortex. *Science* 1993; 260: 1955-1958
- Witelson SF. Hand and sex differences in the isthmus and genu of the human corpus callosum. A postmortem morphological study. *Brain* 1989; 112 (Pt 3): 799-835

Yogarajah M, Powell HW, Parker GJ, Alexander DC, Thompson PJ, Symms MR, Boulby PA, Wheeler-Kingshott CA, Barker GJ, Koepp MJ, Duncan JS. Tractography of the parahippocampal gyrus and material specific memory impairment in unilateral temporal lobe epilepsy. *Neuroimage* 2008; 40: 1755-1764

9. Danksagung

Diese Arbeit wurde an der Klinik und Poliklinik für Epileptologie der Universität Bonn und dem Life&Brain Center unter Leitung von Herrn **Prof. Dr. C. E. Elger** durchgeführt, dem ich für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit, an der Klinik zu promovieren, danke.

Ein besonderer Dank gilt der **Deutschen Forschungsgemeinschaft**, die über den **Sonderforschungsbereich TR/3 „Mesiale Temporallappenepilepsien“** meine Stelle, Material, Patienten- und Probandenuntersuchungen finanziert hat. Ebenso danke ich dem **Verein zur Förderung der Epilepsieforschung Bonn** für Zuschüsse zu Kongressbesuchen und Probandengeldern.

Ein großes Dankeschön gilt allen **Patienten** und **Probanden**, die sich für meine Untersuchungen interessiert und zur Verfügung gestellt haben. Und dann Stunden für die Wissenschaft in der „Röhre“ verbrachten...

Viele **Kollegen in Klinik und Lab** haben mich über die vier Jahre bei meiner Arbeit unterstützt, und ohne sie wäre die Durchführung der verschiedenen Projekte nie möglich gewesen. Ihnen ebenfalls Danke für alles.

Ein spezieller Dank geht an ein paar ganz besondere Menschen....

Prof. Dr. Bernd Weber – als hervorragendem Wissenschaftler, erst nur Betreuer und später auch Doktorvater dieser Arbeit, Kollegen und Freund. Ohne Dich und Deine fortwährende Unterstützung und Motivation hätte ich dieses Projekt nie erfolgreich abschließen können. Danke für eine weit über das normale Maß hinausgehende Betreuung, für Mails und Gespräche zu jeder Tag- und Nachtzeit und an welchem Ort auch immer und Deine stets offene Tür. Für Ideen, Hilfe und Diskussion, wie wir Neues entdecken und beweisen könnten. Dafür, dass ich Studium, klinische Arbeit im In- und Ausland und Forschung so unkompliziert miteinander verbinden konnte und wir trotzdem alle Deadlines irgendwie gehalten haben.

Dr. Peter Trautner – ohne Dich und Deine „Rechenkisten“ hätte ich meine Berechnungen und Untersuchungen nie durchführen können und würde noch heute auf dem „kleinen Blauen“ auf Auswertungen warten. Für die Einführung ins Magnetfeld und allem was dazugehört. Für lange Diskussionen über das Was, Wie, Wann und Warum und manchmal auch fürs Zurückholen auf den Boden der Tatsachen!

Jennifer Faber – für spannende Projekte, die wir nur gemeinsam meistern konnten. Für ungezählte Stunden für Messungen am MRT, am Telefon oder Computer bei der Patientenrekrutierung. Für die allerersten Erklärungen zu MRT und DTI und Mathe-Nachhilfe. Für Diskussionen und Problemlösungen mitten in der Nacht und das dann vieles ganz einfach wurde.

Dr. Klaus Fliessbach, Dr. Carlos Quesada, Dr. Sandra Röske und Dr. Jan Wagner – dafür dass ich mit jeder Frage zu MRT, Epileptologie, Neurologie oder Neuropsychologie zu Euch kommen konnte und immer eine Antwort bekam. Für wundervolle Videoabende, Spaß beim Bowling und ungezählte Gespräche.

Dr. Marc Tittgemeyer und Kollegen vom MPI für Neurologische Forschung – für die Einführung in die DTI-Welt, viele Ratschläge, Erklärungen, Warnungen und Hinweise zu Verfahren, Auswertungen und Manuskripten. Und Antworten auf viele Fragen.

Beate Newport, Gabi Kamp, Lotte Kühl, Silke Schiller und Yvette Simons – für Hilfe bei Messungen und Untersuchungen (insbesondere wenn Organe rotierten...), Patienten- und Probandenrekrutierung, Hilfe mit Anträgen und Finanzen und vielem mehr...

Meinen Freunden – dafür dass Ihr immer für mich da wart, wenn ich Euch brauchte. Fürs Loseisen aus MRT-Raum, Lab und Büro. Für ausgedehnte Joggingrunden am Fluss oder See, Fußballspielen, Innebandy, Singen, Tanzen, lange Abende und kurze Nächte. Für ein Glas Wein oder Kölsch, Kanelbullar und Lussekatte oder ein Frühstück, eine Runde Risiko und Gespräche über alles und jeden, fachliches nicht ausgeschlossen. Tack för att ni finns!

Meiner Familie – ohne die Unterstützung hätte ich nie Medizin studieren und diese Promotionsarbeit durchführen können. Danke für Diskussionen und Gespräche zum Thema und zu allem anderen, fürs Antreiben, Motivieren und Fordern, fürs Korrekturlesen und manchmal auch „Telefonseelsorge“. 1000-tack för allt!

Auflistung der Originalarbeiten:

- I. Cohen MX, **Schoene-Bake JC**, Elger CE, Weber B. Connectivity-based segregation of the human striatum predicts personality characteristics. **Nature Neuroscience** 2009; 12: 32-34.
- II. **Schoene-Bake JC**, Faber J, Trautner P, Kaaden S, Tittgemeyer M, Elger CE, Weber B; Widespread affections of large fibre tracts in postoperative temporal lobe epilepsy, **Neuroimage** 2009; 46:569–576
- III. **Schoene-Bake JC***, Parpaley Y*, Weber B, Panksepp J, Hurwitz TA, Coenen VA. Tractographic analysis of historical lesion-surgery for depression, **Neuropsychopharmacology** 2010 (im Druck)
- IV. Montag C*, **Schoene-Bake JC***, Faber J, Reuter M, Weber B. Genetic variation on the BDNF gene is not associated with differences in white matter tracts in healthy humans measured by tract based spatial statistics, **Genes, Brain and Behaviour** 2010 (im Druck)
- V. Minnerop M*, **Schoene-Bake JC***, Collath J, Roeske S, Tittgemeyer M, Abele M, Helmstaedter C, Wüllner U, Klockgether T, Weber B. Diffusion–Tensor imaging discriminates multiple system atrophy and sporadic adult onset ataxia of unknown etiology (in Vorbereitung)
- VI. Minnerop M*, Weber B*, **Schoene-Bake JC**, Mirbach S, Roeske S, Schneider-Gold C, Betz R, Helmstaedter C, Tittgemeyer M, Klockgether T, Kornblum C. Differences and similarities: White matter involvement and its relevance for cognitive dysfunction in Myotonic Dystrophy Type 1 and Type 2 (in Vorbereitung)

* gemeinsame Erstautorenschaft